



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

**“FACTORES RELACIONADOS A LA
PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA ESTADIO 3-4 Y
SOBREVIDA EN EL HOSPITAL
NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI”
TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

Jessica Ivonne Bravo Zúñiga

Lima – Perú

2024

ASESORA:

Dra. Larissa Otero Vegas

Médico con Maestría en salud pública orientada al control de enfermedades
tropicales

Doctorado en ciencias de la salud

JURADO DE TESIS

DR. ANTONIO ORMEA VILLAVICENCIO

PRESIDENTE

DR. ELMER ALEJANDRO LLANOS CUENTAS

VOCAL

DR. MANUEL RAUL PEREZ MARTINOT

SECRETARIO

DEDICATORIA

A mi familia que siempre han sido mi soporte en todos mis años de carrera medica

A mis padres que me enseñaron que el trabajo y la perseverancia son la manera más
segura de conseguir tus metas

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros que con sus enseñanzas ayudaron en mi formación y en la
construcción de mi vida profesional especialmente al Dr. Javier Cieza Zevallos, mi
principal mentor en la carrera de Nefrología

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Tesis autofinanciada

"FACTORES RELACIONADOS A LA PROGRESION DE ENFERMEDAD RENAL CRONICA ESTADIO 3-4 Y SOBREVIDA EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATTI"

ORIGINALITY REPORT

20% SIMILARITY INDEX	18% INTERNET SOURCES	15% PUBLICATIONS	12% STUDENT PAPERS
--------------------------------	--------------------------------	----------------------------	------------------------------

PRIMARY SOURCES

1	Rajitha A Abeysekera, Helen G Healy, Zaimin Wang, Anne L Cameron, Wendy E Hoy. "Heterogeneity in patterns of progression of chronic kidney disease", Internal Medicine Journal, 2020 Publication	<1%
2	repositorio.unp.edu.pe Internet Source	<1%
3	Pablo Rios, Laura Sola, Alejandro Ferreiro, Ricardo Silvariño, Verónica Lamadrid, Laura Ceretta, Liliana Gadola. "Adherence to multidisciplinary care in a prospective chronic kidney disease cohort is associated with better outcomes", PLOS ONE, 2022 Publication	<1%
4	www.nefrologiaaldia.org Internet Source	<1%
5	A.M. León, W.B. Hall, L.S. Lino, R.A. Salcedo, J.S. García, G. Miranda, R. Hernández, A.	<1%

TABLA DE CONTENIDOS

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN.....	6
III.	HIPÓTESIS.....	7
IV.	MARCO TEORICO	8
V.	METODOLOGIA	22
VI.	RESULTADOS	30
VII.	DISCUSION	51
VIII.	LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	65
IX.	CONCLUSIONES.....	66
X.	RECOMENDACIONES.....	67
XI.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	69
XII.	ANEXOS	81

RESUMEN

Introducción: la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) determina el pronóstico de la enfermedad, la menor supervivencia renal significa mayor costo y más complicaciones, es primordial identificar tempranamente a estos pacientes para iniciar un manejo oportuno.

Objetivos: Determinar los factores pronósticos relacionados con progresión y supervivencia renal y la frecuencia de fallecimientos y características asociadas en pacientes con ERC estadio 3 y 4 del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).

Material y métodos: estudio longitudinal retrospectivo cohorte de pacientes que ingresaron al HNERM del 2013 al 2019. Se realizó un análisis de regresión logística multivariado para evaluar los factores asociados a la progresión de la ERC, Kaplan-Meier para el análisis de supervivencia renal y un modelo de regresión de Cox para predecir los factores asociados a ésta.

Resultados: Se evaluaron 2403 pacientes, estadio 3A: 781 (32,5%), estadio 3B: 822 (34,2%) y estadio 4: 800 (33,3%). De ellos, 671 (27,9%) presentaron progresión rápida de ERC. La mediana de seguimiento fue de 3,1 (RIC 1,6 a 4,7) años, 558 pacientes (23,2%) requirieron iniciar diálisis y 612(25,5%) fallecieron. La supervivencia renal al año de seguimiento fue 98,7% (IC95% 98,1-99,1) y a los 5 años 68,3% (IC95% 65,4-70,9). La proteinuria > 3 gr./día se asoció a progresión rápida de ERC OR 12,1(IC95% 6,6-16,9) y a menor supervivencia renal HR 6,6(IC 95% 4,1-10,7).

Conclusiones: Uno de cada tres pacientes con ERC progresa en su enfermedad, el principal factor asociado a progresión de ERC y a menor supervivencia renal, es la

proteinuria. 1 de cada 4 pacientes fallecieron y el 70% de ellos lo hicieron antes de ingresar a diálisis

Palabras clave: enfermedad renal crónica, progresión, sobrevida renal, mortalidad

SUMMARY

Introduction: the progression of chronic kidney disease (CKD) determines the prognosis of the disease, the lower renal survival means higher costs and more complications, it is essential to identify these patients early to initiate timely management.

Objectives: Determine the prognostic factors related to renal progression and survival in patients with CKD stage 3 and 4 and the frequency of deaths and associated characteristics in patients with CKD stage 3 and 4 at the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital (HNERM).

Material and methods: retrospective longitudinal cohort study of patients who entered the HNERM from 2013 to 2019. A multivariate logistic regression analysis was performed to evaluate the factors associated with the progression of CKD, Kaplan-Meier for the analysis of renal survival and a Cox regression model to predict the factors associated with it.

Results: 2403 patients were evaluated, stage 3A: 781 (32.5%), stage 3B: 822 (34.2%) and stage 4: 800 (33.3%). Of them, 671 (27.9%) presented rapid progression of CKD. The median follow-up was 3.1 (IQR 1.6 to 4.7) years, 558 patients (23.2%) required starting dialysis and 612 (25.5%) died. Renal survival at one year of follow-up was 98.7% (95% CI 98.1-99.1) and at 5 years 68.3% (95% CI 65.4-70.9). Proteinuria > 3 g/day was associated with rapid progression of CKD OR 12.1 (95% CI 6.6-16.9) and lower renal survival HR 6.6 (95% CI 4.1-10.7).

Conclusions: One in three patients with CKD progresses in their disease, the main factor associated with CKD progression and lower renal survival is proteinuria. 1 in 4 patients died and 70% of them did so before entering dialysis.

Keywords: chronic kidney disease, progression, renal survival, mortality

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una complicación para las organizaciones sanitarias y significa un prominente gasto, pero también un problema de salud pública y un factor de riesgo importante para padecimientos cardiovasculares. Conforme evolucionan los estadios de enfermedad renal, la morbilidad y mortalidad cardiovascular aumentan y la calidad de vida del paciente disminuye (1).

La prevalencia mundial de ERC para 2023, según el último Atlas de ERC de la Sociedad Internacional de Nefrología (2), es 9,5% de la población. Los tres países con mayor prevalencia son: Japón (20,2%), Puerto Rico (16,8%) y Estonia (16,8%). Para Latinoamérica, se reporta una prevalencia promedio de 10,5%. Una revisión sistemática y meta-análisis de estudios observacionales globales estimaron la prevalencia de la ERC en 13,4%(3) una cifra aún mayor que la estimada por la Sociedad Internacional de Nefrología.

Sin embargo, en todo el mundo, solo el 6 % de la población general y el 10 % de la población de alto riesgo conocen su estado de ERC (4), debido a que la evolución en los estadios tempranos es asintomática y silenciosa.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado 10 millones de muertes anuales causadas directamente por la ERC a nivel global (5), siendo la proporción media de muerte del 2,4%. El porcentaje de muertes atribuibles a ERC en Latinoamérica es mayor 5,5% (2). Globalmente, la mediana del porcentaje de AVADs (Años de vida ajustados por discapacidad) atribuibles a ERC varía entre 1,5 y 3,6% y se estima que se convertirá en la quinta causa más común de años perdidos para el 2040 (6).

La carga de la ERC es más pronunciada en los países de ingresos bajos y medios, donde los recursos limitados y un sistema de salud fragmentado, exacerban el problema (7). En nuestro país no contamos con estudios de prevalencia nacional y las cifras se basan en datos estimados.

En Perú, se estima el 13,2% de ERC en la población general, donde el estadio 5 es el de menor frecuencia y solo representa el 0,1% de los pacientes(8). Sin embargo, trabajos que evalúan población con factores de riesgo para ERC: diabéticos, hipertensos o mayores de 55 años, reportan una cifra más elevada: 28,2% (9).

La velocidad de progresión de la ERC es diferente en cada paciente y se relaciona a diferentes variables (10). El progreso de la ERC se puede acelerar por variables no modificables como el sexo, edad y raza (11), pero también por causales que sí se pueden modificar como la proteinuria (12).

Aunque la progresión de la ERC puede provocar insuficiencia renal terminal, hay un alto porcentaje de pacientes con ERC que mueren por complicaciones cardiovasculares antes de llegar a diálisis (13). Un metaanálisis que involucró a 1,4 millones de personas encontró un aumento significativo del riesgo de mortalidad relacionada con enfermedades cardiovasculares, incluso en estadios tempranos de ERC (14).

Conforme la ERC progresa se incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular, así en los estadios avanzados la mitad de los pacientes son portadores de enfermedad cardiovascular (15).

Por tanto, es primordial identificar tempranamente a estos pacientes para iniciar un manejo que permita frenar la progresión, retrasar el inicio del tratamiento dialítico y reducir las complicaciones asociadas a los estadios avanzados.

En nuestro país, debido al incremento de enfermedades crónicas no transmisibles (asociado al mayor envejecimiento poblacional y a los hábitos no saludables) y la falta de programas de prevención, la ERC se ha convertido en un problema importante, aumentando la demanda de pacientes que requieren terapia de reemplazo renal y que no tienen acceso a un tratamiento (8).

Para el año 2021, la prevalencia de pacientes en diálisis en Perú (hemodiálisis y diálisis peritoneal) por millón de habitantes (pmh) llegaba a 579 (16) siendo baja en comparación con la prevalencia global media de 823 pmh (RIC: 556–1114) (2). Sin embargo, en EsSalud la prevalencia supera los 900 pmh, lo cual se presume es debido a la cobertura universal de diálisis en este sistema de salud (17). La ERC es responsable de 31 924 años de vida perdidos por muerte prematura (AVP) y 16 117 años vividos con discapacidad (AVD) para los peruanos (16). Asimismo, en su fase terminal le significa al sistema sanitario muy altos costos, consumiendo el 3,4% del presupuesto del Ministerio de Salud y hasta el 6% del presupuesto de EsSalud (16).

El plan estratégico 2014-2019 de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) planteaba como meta alcanzar una prevalencia de diálisis mínima para Latinoamérica de 700 pmh y para ello proponía: “que se promuevan acciones de prevención y control de las enfermedades no transmisibles y sus factores de riesgo y se impulse el acceso universal a los servicios de salud” (18).

Sin embargo, en nuestro territorio, aún tenemos una salud fragmentada, que limita la implementación de un plan nacional de salud renal. Todavía no se ha logrado el uso efectivo de las redes de salud, a pesar de que se conoce que la sanidad basada en los principios de atención primaria como primer contacto de una atención continua,

integral y coordinada, logran mejores resultados y mayor equidad en salud que los sistemas centrados sólo en la atención especializada (19).

Existe además poca experiencia en el establecimiento de una red de salud renal, aunque hay un reporte de la red Asistencial Rebagliati que demuestra efectividad en la alianza estratégica entre la atención primaria y especializada con la finalidad de realizar prevención primaria y secundaria (9), esto no ha sido aún replicado en otras redes sanitarias.

En la actualidad, solo existe un plan nacional de salud renal institucional (EsSalud) con documentos normativos (guías, protocolos, manuales, formatos para vigilancia renal) (20) (21) ya que el plan nacional de salud renal del Ministerio de Salud recién fue aprobado en octubre del 2022 y está en vías de implementación (22).

Por tanto, estudiar la velocidad de progresión y los factores pronósticos asociados o definir el perfil del paciente que tiene mayor riesgo de progresión de ERC en nuestra población, permitirá plantear alternativas adecuadas a nuestro sistema de salud, definir poblaciones que deben ser priorizadas, para referencia temprana, y evaluación intensiva por nefrología. Teniendo en cuenta que los estudios con los que contamos se han realizado en países del primer mundo y han utilizado generalmente análisis secundarios, es importante mostrar si las características clínicas de la población asegurada se relacionan con la rapidez de progresión de la función renal. Además, no existe al momento trabajos relacionados a la ERC en estadios previos a la diálisis en Perú y en Latinoamérica son muy limitados, debido sobre todo a la tendencia curativa (terapias dialíticas y trasplante renal) de la nefrología en los últimos años. Por lo cual se plantea las siguientes preguntas de investigación:

¿Cómo progresa la enfermedad renal en los pacientes con ERC estadio 3 y 4 y cuáles son los factores pronósticos asociados? ¿cuál es la sobrevida renal en pacientes con ERC 3-4 y cuáles son los factores pronósticos asociados? ¿Cuál es la frecuencia de pacientes que fallecen durante el seguimiento y las características asociadas a fallecer?

II. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

Principal:

1. Determinar los factores pronósticos asociados con la progresión de ERC estadios 3 y 4 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati.
2. Determinar la sobrevida renal y los factores pronósticos asociados en pacientes con ERC 3 y 4 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati.
3. Determinar la frecuencia de pacientes que fallecen durante el seguimiento y las características asociadas a fallecer en pacientes con ERC 3 y 4 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati.

Específicos:

1. Determinar la velocidad de progresión hacia la ERC.

III. HIPÓTESIS

H0: No existen factores pronósticos asociados a la progresión de la ERC estadios 3 y 4

H1: Existen factores pronósticos asociados a la progresión de la ERC estadios 3 y 4

H0: No existen factores pronósticos asociados a sobrevida renal en los pacientes con ERC estadio 3 y 4

H1: Existen factores pronósticos asociados a sobrevida renal en los pacientes con ERC 3 y 4

H0: No existen factores asociados a fallecer en pacientes con ERC estadio 3-4

H1: Existen factores asociados a fallecer en pacientes con ERC estadio 3-4

IV. MARCO TEORICO

Enfermedad renal crónica

La ERC se define como: “cualquier daño estructural renal o como disminución del filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min/1,73m², con implicancias para la salud por más de tres meses” (23). Perjudica al 16% de adultos en Asia, al 12,8% de adultos de Europa y al 4,2% de personas de África (2) A menudo coexiste con enfermedades cardiovasculares, diabetes e hipertensión, y es un factor independiente para mortalidad cardiovascular y por todas las causas (24).

En nuestro país, no contamos con estudios nacionales de prevalencia de ERC, los trabajos publicados solo muestran estimados. En 1990, Cieza (25) reportó una tasa de 122 pmh en la ciudad de Lima, en 1994 Álvarez encuentra una prevalencia puntual de 68 pmh en hospitales de la ciudad de Lima (8), y en 2011 Francis (26) en un estudio a 404 habitantes de Lima y Tumbes, encuentran una prevalencia puntual de ERC de 16,8% (95% intervalo de confianza (IC) 13,5–20,9%) usando tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y albuminuria. La prevalencia fue mayor en Lima que en Tumbes (20,7% vs 12,9%) y estuvo asociada a mayor edad, sexo femenino, diabetes, hipertensión, residir en Lima y mayor tercil de riqueza, además entre los participantes con ERC, la prevalencia de diabetes e hipertensión fue de 19,1% y 42,7%, respectivamente.

Ante la ausencia de datos, la Dirección General de Epidemiología del Ministerio de Salud ha realizado extrapolaciones en base a la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES, por sus siglas en inglés), estimando que afecta al 13,2% de la población, es decir, casi 3 millones de peruanos tienen algún grado de ERC, siendo el estadio 3 el más frecuente: 7,7% (IC 95% 7,0 - 8,4) (8).

Medición de enfermedad renal crónica

La tasa de filtración glomerular (TFG) basada en creatinina es el procedimiento más usado para medir la función renal. La TFGe se considera más confiable que la medida de aclaramiento o depuración de creatinina, dado los errores inherentes a la recolección de orina de 24 horas y al hecho de que, al disminuir la función renal, aumenta la tasa de secreción tubular de creatinina, sobreestimando la depuración (27). Los sujetos afectados por etapas tempranas de ERC son generalmente diagnosticados usando la TFGe mediante fórmulas que han mostrado alta correlación con la función renal medida (28).

Las trayectorias de la ERC se han utilizado durante mucho tiempo en la práctica clínica para identificar pacientes con enfermedad progresiva, usando principalmente trazados relacionados a mediciones en serie o a la inversa de la creatinina (29) sin embargo al inicio, se puso poca atención a su uso como predictores independientes de resultados adversos tales como la mortalidad o el riesgo de ingreso a diálisis.

Métodos analíticos para describir las trayectorias de TFGe

Desde que la trayectoria de la TFGe fue reconocida como una importante medida clínica, se han aplicado numerosos enfoques para caracterizar los cambios longitudinales en la función renal en relación con los resultados clínicos.

La mayoría de los estudios previos utilizaron enfoques analíticos que asumieron la linealidad de cambio en la TFGe, incluido el uso de un cambio absoluto en TFGe (calculada como TFGe final menos la TFGe inicial), el cambio porcentual en el tiempo extra de TFGe (calculado como: [última TFGe menos primera TFGe] / [primera TFGe] 100%), el cambio en la categoría de TFGe o etapa, y una combinación de estos (30).

La linealidad es una suposición adoptada por conveniencia en modelos de progresión de TFG. La pendiente es una medida intuitiva de "tasa de progresión", el modelo es simple y fácil de interpretar y, la metodología estadística y los softwares están bien desarrollados. Los médicos usan el supuesto de una disminución lineal para aconsejar a los pacientes sobre cuándo podrían llegar a la etapa final de ERC. Aunque, un considerable número de estudios sobre progresión de ERC se han basado en datos con menos de 3-5 años de seguimiento y menos de 10 mediciones longitudinales por persona (31) (32). Con tales datos, es difícil determinar si la progresión del filtrado glomerular es verdaderamente lineal dada la cantidad de errores de medición y la variación biológica en la TFG.

Los nuevos estudios sugieren que el patrón natural de progresión de ERC a enfermedad renal terminal siguen un curso más "staccatoe impredecible (33).

En un estudio de trayectorias de progresión de TFG individuales durante 12 años de seguimiento, Li et al. demostraron que en el 41,6% de casos de ERC, los enfermos tenían una probabilidad de $>0,9$ de tener un trayectoria no lineal con períodos prolongados de no progresión, mientras que en el 66,1% de pacientes, la probabilidad de estos cursos no lineales fue de $>0,5$ (34) .

La pendiente de tiempo extra de TFGe estimado por mínimos cuadrados ordinarios y los modelos de regresión también se usa comúnmente y proporcionan la disminución anual de TFG de un paciente expresado en $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.

Varios estudios han aplicado otras técnicas de modelado sofisticadas, como las ecuaciones de estimación generalizada y modelos lineales de efectos mixtos (35) (36) (37) que utiliza todas las mediciones repetidas.

Un modelo lineal de efecto mixto es preferible si hay un número suficiente de pacientes con al menos tres mediciones (35). Este modelo de regresión sirve para la auto correlación entre mediciones repetidas de el mismo paciente y por la heterocedasticidad de datos, y estima la tasa de cambio de TFG en el tiempo, teniendo en cuenta el número variable y espaciado de las mediciones de TFGe, así como la variable evaluación de seguimiento para cada paciente (38).

Progresión de enfermedad renal

Se define como: “la pérdida de función renal que se va produciendo a lo largo del tiempo, y se caracteriza por la disminución progresiva de la TFG”. La tasa media anual de disminución de la TFG en población sana es de 0,7-1 ml/min/1,73 m² a partir de los 40 años (39).

La progresión es más rápida en pacientes con ERC grados 3-5, siendo especialmente importante a partir del grado 4 (TFG < 30 ml/min), donde habitualmente se produce un deterioro más rápido hasta llegar a la situación de falla renal con requerimiento dialítico (40). La progresión de ERC se asocia con el estadio de ERC al momento del diagnóstico y el inicio de la intervención (41).

A lo largo de los últimos años se han establecido diferentes criterios para definir cuánto avanza la enfermedad renal.

En 2002, las guías “KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)” (24), definieron la progresión como el descenso del nivel de función renal en un paciente a lo largo del tiempo, o como la necesidad de empezar tratamiento de la disfunción renal.

Posteriormente, se realizaron ensayos clínicos en sujetos con función renal normal, y según el criterio establecido por la “FDA (Food and Drug Administration)” se

considera progresión si se duplica la creatinina sérica sobre su nivel basal o si se precisa diálisis.

Las guías NICE 2008 (42) la definen como el declive de la TFG mayor de 5 ml/min/1,73 m² en un año o mayor de 10 ml/min/1,73 m² en cinco años. Finalmente, las guías “KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)” de 2012 la definen como el descenso de categoría de TFG (≥ 90 [Estadio 1], 60–89 [Estadio 2], 45–59 [Estadio 3a], 30–44 [Estadio 3b], 15–29 [Estadio 4], ≤ 15 [Estadio 5] ml/min/1,73 m²), acompañado de una pérdida del ≥ 25 % del basal, o bien por un descenso anual sostenido de la TFG ≥ 5 ml/min/1,73 m², a lo cual se denomina progresión rápida. La confianza en la evaluación de la progresión aumenta con el aumento del número de mediciones de la creatinina sérica y duración del seguimiento (23).

La velocidad del daño renal varía considerablemente incluso dentro de los individuos con la misma enfermedad renal de base o con el mismo grado de función renal. Esta variabilidad individual refleja la naturaleza multifactorial de los mecanismos biológicos implicados en la evolución de la enfermedad (43).

Así, el estudio “Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)”(44) reportó que la velocidad media de descenso de la función renal durante el seguimiento fue mayor en los pacientes que partían de una TFG baja, pero también se encontraron casos en los que no hubo progresión durante el seguimiento, lo que significa una variabilidad interindividual.

Posteriormente, se han publicado otros trabajos que ratifican este hecho, en los que se han descrito diferentes patrones de descenso del filtrado glomerular, con diferentes

velocidades de progresión, y con comportamientos lineales o mixtos, pero en los que no se determina que factores condicionan los diferentes comportamientos (45) (34).

Los umbrales para la progresión de la ERC utilizados en ensayos clínicos y estudios epidemiológicos son diferentes a los sugeridos para el seguimiento de personas con ERC(46) . En estudios de investigación, la disminución del 30 % al 40 % en la TFG se ha asociado con un mayor riesgo de insuficiencia renal, y los efectos del tratamiento en estos criterios de valoración se han asociado con cambios en el riesgo de insuficiencia renal. Debido a que estos se evalúan a nivel de grupo, se minimizan los pequeños errores en personas individuales con ERC (23).

Factores de progresión

Son aquellas características del paciente que aumentan la probabilidad de deterioro o aceleran la pérdida. Entre los factores de riesgo de progresión los más sobresalientes son la proteinuria y la hipertensión (47).

Otros factores también se influyen en la progresión de ERC, aunque la mayor parte de ellos solo han demostrado asociación. Entre ellos se encuentran: la edad, ser de raza negra, sexo masculino, ser diabético o con mal control metabólico, tener sobrepeso, anemia, bajo peso al nacer, hábitos nocivos como el alcohol o el sedentarismo.

Se han realizado múltiples estudios para definir el poder que tienen estos rasgos, ya sea en forma aislada o combinados, para lograr que la ERC progrese y ver si modificándoles se puede enlentecer la evolución, por ejemplo:

En el estudio MDRD (44) realizado en un grupo de 840 pacientes con diversas enfermedades renales, se encontró en el análisis multivariado que los predictores independientes para una pérdida más rápida de la TFG eran: proteinuria severa,

presión arterial elevada, raza negra, colesterol HDL descendido y niveles bajos de transferrina. En estudios posteriores se han confirmado como predictores independientes de progresión de insuficiencia renal la proteinuria elevada y la hipertensión arterial. Con respecto a otros factores de riesgo los resultados no han sido concluyentes.

Muchos estudios en población general indican una clara disminución de la TFG con la edad la cual se vuelve significativa después de los 40 años. Esto se ha establecido en diferentes continentes y en diferentes grupos (48). Hay varios estudios que han mostrado que, entre los pacientes de todas las edades, las tasas tanto de muerte como de ERC terminal estaban inversamente relacionadas con la TFGe al inicio del estudio. Sin embargo, entre aquellos con niveles comparables de TFGe, los pacientes mayores tenían tasas más altas de muerte y tasas más bajas de ERC terminal que los pacientes más jóvenes (49).

Respecto al sexo se considera que la disminución de la función renal es más rápida en hombres que en mujeres (50), sin embargo, algunos metaanálisis muestran que es mayor en mujeres postmenopáusicas (51).

La albuminuria se considera el predictor más importante de pérdida de la función renal. Menor nivel de función renal y mayor nivel de albuminuria predicen independientemente una más rápida disminución de la TFGe utilizando el método de trayectoria lineal (52). En individuos con una relación albumina creatinina(RAC) en orina inicial de ≥ 300 mg/g, se estima que una disminución del 30 % en la RAC durante 2 años confiere una reducción absoluta >1 % en el riesgo a 10 años de enfermedad

renal en etapa terminal (53). Así, la proteinuria sustancial es un factor que perpetúa la progresión de la ERC hacia la etapa terminal (47).

Hallan et al. (54) estudiaron una gran población noruega por más de 10 años y señalaron que después de tener en cuenta el nivel de albuminuria, otros factores ya no eran predictivos de disminución de la función renal. En una cohorte japonesa seguida durante 10 años, los pacientes proteinúricos tenían doble disminución de la tasa de función renal versus pacientes no proteinúricos (55). En una gran cohorte canadiense, la proteinuria se asoció con disminución más rápida de la función renal en cualquier nivel de función renal de inicio (56).

En relación con el control de la presión arterial, Jafar et al. (57) examinaron 11 ensayos controlados aleatorios que utilizaron IECAS en sujetos no diabéticos y encontró que el control agresivo de la presión parecía beneficiar a los pacientes con más de 1 g. de proteinuria diaria, por otro lado, Kent et al. (58) examinaron 11 ensayos aleatorizados y controlados usando IECAS en enfermedad renal no diabética y encontraron que los pacientes con menos de 500 mg de proteinuria por día no tuvieron un enlentecimiento en su trayectoria renal. En pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía diabética manifiesta, los ARA2 fueron eficaces para disminuir la progresión renal independientemente del nivel de reducción de la presión (59). Así, diferentes ensayos clínicos realizados en pacientes con ERC no han podido demostrar que cifras más bajas de presión arterial puedan enlentecer la progresión de la insuficiencia renal, salvo en aquellos casos que además presentan proteinuria, por ello la KDIGO (60), en su último consenso, establece que la presión objetivo por lograr en un paciente renal es 120/80, en todos los niveles de TFG y de relación albumina/ creatinina en orina.

Respecto a la hiperfosfatemia, predice un rápido deterioro de la función renal residual y un mal pronóstico en pacientes con ERC. Hay varios estudios que sugieren que el riesgo puede variar en diferentes subgrupos de pacientes: varones, mayor edad, mayor estadio de ERC (61). Además, que hay una asociación independiente entre el nivel de fósforo sérico y la insuficiencia renal y la mortalidad entre los pacientes con ERC no dependientes de diálisis (62).

Sobre el ácido úrico, estudios básicos han definido las vías fisiológicas que vinculan el ácido úrico con la ERC: disfunción endotelial, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y estrés (63). Sin embargo, varios ensayos de resultados intermedios arrojan dudas sobre la relevancia de esta fisiología, y las cohortes que exploran la progresión de la ERC con ácido úrico se debilitan marcadamente cuando se ajustan para TFG (53).

Hay dos ensayos clínicos: Preventing Early Renal Loss in Diabetes (PERL) (54) y Controlled Trial of Slowing of Kidney Disease Progression from the Inhibition of Xanthine Oxidase (CKD-FIX) Trial (64) en los cuales se probó alopurinol en pacientes con diabetes tipo 1 y ERC (TFG media de 70 ml/min por 1,73 m²) y en el segundo caso con participantes diabéticos y no diabéticos con ERC (TFG media 30 ml/min por 1,73 m²). Ambos ensayos lograron reducción del ácido úrico en el brazo de tratamiento en comparación con el control, pero no mostraron resultados convincentes, en evitar la pérdida de TFG durante el seguimiento. Por tanto, aparentemente, no es probable que el tratamiento farmacológico para reducir los niveles de ácido úrico retrase la progresión de ERC.

Modelos predictivos de progresión de ERC

El derivar oportunamente a un paciente con ERC para evaluación por nefrología reduce significativamente los costos de atención médica, la progresión de enfermedad renal y la muerte. Por tanto, se requiere un trabajo conjunto entre la atención primaria y la especializada, sobre todo en sistemas de salud como el nuestro dónde contamos con pocos especialistas en nefrología (64)(65).

Y es en este momento, en que los modelos de predicción del riesgo de progresión de la ERC ayudan en la toma de decisiones clínicas, brindando orientación sobre cuándo es necesaria la derivación al especialista, permitiendo una elección temprana de la opción de terapia de reemplazo renal más adecuada para el paciente y ayudando a planificar el acceso vascular para un inicio de diálisis planificado (67).

Las predicciones a corto plazo son importantes para establecer un riesgo individualizado preciso. Pero, las predicciones a largo plazo pueden ayudar a identificar a los pacientes que requieren regresar a la atención primaria para continuar prevención secundaria, tratamiento y seguimiento a cargo de un no nefrólogo (68).

Las pautas internacionales recomiendan el uso de modelos de predicción de riesgo individualizados para informar el momento apropiado para la derivación al nefrólogo y la planificación de la terapia de reemplazo renal (69) (70) . Sin embargo, en nuestro país, las recomendaciones para la derivación se basan principalmente en el uso aislado o combinado de TGF α y albuminuria(20). Estos criterios no utilizan riesgos individualizados, lo que puede llevar a la derivación de pacientes de bajo riesgo y la imposibilidad de identificar pacientes de alto riesgo que requieran un tratamiento más agresivo.

Existen múltiples trabajos que intentan establecer modelos predictivos de progresión de ERC en función de determinados factores de riesgo (71) (72). Estos modelos pueden ser de gran utilidad, puesto que pueden servir de guía para implementar medidas y tratamientos para enlentecer la pérdida de función renal y, también, para planificar de forma adecuada la remisión del paciente a terapia de reemplazo renal.

Los modelos predictivos no se han implementado en la práctica clínica usual, debido a algunas limitaciones como el haberse generado de forma retrospectiva, porque se basan en poblaciones concretas, o porque tienen fallas metodológicas en su creación (73).

Keane et al., basándose en el estudio RENAAL, crearon un score para predecir el riesgo a los 4 años de desarrollar enfermedad renal terminal en pacientes portadores de diabetes tipo 2, a partir de cuatro variables (albuminuria, hipoalbuminemia, elevación de creatinina y descenso de hemoglobina). Este estudio tuvo limitaciones: pacientes diabéticos e hipertensos con tratamiento randomizado a losartan o placebo, lo que hace que el score creado no sea reproducible en otras poblaciones (74).

Basándose en este estudio, Johnson et al. realizaron un estudio retrospectivo en 9782 pacientes diagnosticados de ERC estadios 3 y 4, y valoraron en ellos características clínicas, demográficas y analíticas para predecir evolución a diálisis a los 5 años, concluyendo que la edad, filtrado glomerular, sexo, diabetes, anemia e hipertensión arterial eran predictores significativos. Este estudio tuvo limitaciones porque no se consideraron factores como la raza o los niveles de albúmina (75).

Rucci et al. (76) basándose en una población de más de 2000 pacientes con ERC estadios 3 a 5, con al menos cuatro determinaciones de creatinina en un año,

desarrollaron un árbol clasificatorio e identificaron factores predictores asociados con el descenso de la TFG, en función de los cuáles establecieron siete subgrupos de pacientes con tasas específicas de descenso de TFG.

En 2014, Coresh et al. (77) publican un trabajo en el que, basándose en un metaanálisis en el que recogen datos de 1,7 millones de pacientes, establecen un modelo predictivo de desarrollo de ERC terminal en función de la TFG basal del paciente y del porcentaje de descenso del mismo a lo largo de un periodo de dos años.

Tangri et al. (78) también desarrollaron un modelo predictivo de evolución a diálisis. En su estudio incluyeron pacientes canadienses con TFG<60 ml/min estudiados en dos grupos, con 3449 y 4942 pacientes respectivamente, que fueron seguidos por un servicio de Nefrología entre 2001 y 2008 hasta que iniciaron tratamiento sustitutivo de la función renal o fallecieron.

KFRE (The Kidney Failure Risk Equation) tiene una versión de 8 variables, donde Tangri encontró como variables pronósticas: albuminuria elevada, menor edad, sexo varón, niveles bajos de albúmina, calcio y bicarbonato e hiperfosfatemia y una de 4 variables (albuminuria, creatinina al ingreso, sexo y edad) siendo esta última una alternativa atractiva, por su menor número de variables, de fácil acceso en el sistema de salud peruano. Sin embargo, el error predictivo de los modelos puede variar significativamente entre poblaciones, lo que enfatiza la necesidad de validar su desempeño predictivo en la población donde se van a aplicar (79).

La ecuación KFRE se ha validado externamente en varios estudios independientes en todo el mundo, sobre todo en América del Norte o países europeos, con validaciones más recientes en países asiáticos (68) (78) (80) (81).

Las versiones no norteamericanas de los modelos KFRE en intervalos de 2 y 5 años exhibieron una buena discriminación (82) (83) (84), con estadísticas C agrupadas de 0,8 a 0.9 para predecir insuficiencia renal a 2 y 5 años, respectivamente. Pero mostraron una calibración deficiente, con identificación de una predicción excesiva del riesgo de insuficiencia renal a los 5 años, particularmente en individuos de grupos de alto riesgo. Por otro lado, los resultados a 2 años mostraron mayor heterogeneidad entre los estudios existentes (82) (83) (84) (85).

Una de las causas de la sobreestimación del riesgo de falla renal del modelo KFRE ha sido atribuida a que este no considera a la muerte sin falla renal como un riesgo competitivo (86) (87). En pacientes con ERC avanzada, el riesgo competitivo de la muerte juega un papel importante en la predicción del riesgo y esto cobra más importancia en el caso de poblaciones frágiles o de mayor edad o cuando se quieren establecer predicciones a largo plazo (87).

Basado en esta idea, Ramspek et al. realizaron la validación externa independiente del modelo teniendo en cuenta el riesgo competitivo de muerte y encontraron que KFRE a 5 años sobrestima el riesgo real de ERC terminal entre un 10% y 18%. Por el contrario, encontraron que el modelo estaba bien calibrado a corto plazo (2 años) en poblaciones europeas (68).

Tomando en cuenta esos hallazgos, se ha realizado una validación externa independiente del KFRE de 4 variables, corregido para el riesgo competitivo con muerte, en pacientes con ERC en estadios 3-4 en Perú, donde se encuentra buena discriminación para predecir la insuficiencia renal, pero una mala calibración, que da como resultado que el modelo subestime el riesgo real promedio de desarrollar

insuficiencia renal a corto plazo (2 años) y sobreestima el riesgo real promedio de insuficiencia renal a largo plazo (5 años) (88).

En conclusión, un score predictivo ideal para predecir progresión de la enfermedad renal debería ser seguro, fácil de implementar y replicable en poblaciones independientes, para que pueda ser implementado.

V. METODOLOGIA

Tipo de estudio: estudio observacional, analítico, cohorte retrospectiva.

Se incluyó pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de ERC, con una TFGe entre 15 y 60 ml/min/1,73 m², correspondientes a las categorías 3a, 3b y 4 de la clasificación KDIGO, que ingresaron por la consulta externa de nefrología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2019, al cuidado médico de rutina de un equipo multidisciplinario (nefrólogo, enfermera y nutricionista).

El seguimiento de los pacientes empezó en la primera consulta y finalizó cuando (i) ingresaron a diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal), (ii) cuando fallecieron o (iii) el 31 de diciembre del 2019.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Con diagnóstico de ERC, estadios 3 y 4, con TFGe entre 15 y 60 ml/min/1.73 m² al inicio del seguimiento.

Criterios de exclusión

- Pacientes con TFG estimada menor de 15 ml/min
- Pacientes con TFG estimada mayor de 60 ml/min
- Seguimientos menores de 6 meses
- Menos de dos revisiones clínicas y laboratoriales realizadas durante el seguimiento.

FUENTES DE DATOS

La información se recolectó de tres bases de datos:

- 1) La base de seguimiento de los pacientes registrados entre los años 2013-2019 en el aplicativo Unidad de Manejo de la ERC (UMERC). Este aplicativo fue desarrollado como parte del Plan Nacional de Salud Renal de EsSalud, en el año 2013 por la Red de Salud Rebagliati e incluye los datos de los pacientes con ERC atendidos en sus establecimientos de salud afiliados desde la atención primaria hasta el nivel terciario.
- 2) La base de datos de la unidad de diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal durante estos mismos años) del HNERM, de dónde se extrajeron las fechas de inicio de hemodiálisis de los pacientes incluidos.
- 3) La base de mortalidad del HNERM, que incluía los datos de pacientes fallecidos hasta 31 de diciembre del 2019 obtenida del registro nacional de identificación y estado civil del Perú, no se obtuvo la causa de fallecimiento.

Las tres bases fueron vinculadas con un código de identificación único generado por EsSalud de manera anónima.

VARIABLES DE ESTUDIO

Como parte del Plan Nacional de Salud Renal de EsSalud, en el año 2013 la Red de Salud Rebagliati estableció un registro electrónico de pacientes con ERC atendidos en sus establecimientos de salud afiliados desde la atención primaria hasta el nivel terciario, en un aplicativo de registro informático denominado: U MERC

De ese aplicativo se extrajo los datos demográficos (sexo, edad y etiología de la enfermedad renal), clínicos y datos de laboratorio de la primera visita (ingreso). Se registró la presión arterial (mmHg), con la cual se calculó la presión arterial media

(PAM): (presión sistólica + presión diastólica x 2) / 3. El índice de masa corporal (IMC) calculado como peso/talla²

Se consideró la hemoglobina (Hb) (se definió anemia a un valor de Hb < 10 g/dl), glucosa (mg/dl), fósforo (mg/dL), albúmina (g/dL) (definiéndose hipo albuminemia a un valor de albumina < 3,5 g/dl), colesterol (mg/dL), ácido úrico (mg/dl), proteinuria en orina de 24 horas (g/día) clasificado como ausente si era > 0,15g/día, leve de 0,15 a 1 g/día, moderado de 1 a 3 gramos y severo < 3 g/día), creatinina sérica (mg/dl), se estimó la TFG mediante la fórmula de MDRD4 (TFG en mL/min por 1,73 m² = 175 × creatinina sérica^{-1,154} × edad^{-0,203} × 1,212 (si el paciente es de raza negra), × 0,742 (si el paciente es mujer).

Se registró el uso de los siguientes medicamentos: uso de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECAS), y uso de ARA2, uso de estatinas.

Los exámenes auxiliares se procesaron en el laboratorio del HNERM. Para la medición de la creatinina sérica se usó método cinético de Jaffe con calibración trazable a una espectrometría de masas por dilución de isótopos (IDMS); para la medición de la proteinuria se usó la orina de 24 horas a través del método turbidimétrico.

Los estadios de enfermedad renal fueron clasificados de la siguiente manera: 3a (TFG < 60 mL/min/1,73m² y > 45 mL/min/1,73m²), 3b (TFG ≤ 45 mL/min/1,73m² y > 30 mL/min/1,73m²) y 4 (TFG ≤ 30 mL/min/1,73m² y > 15 mL/min/1,73m²).

Este estudio tuvo tres desenlaces (variables dependientes):

1. Progresión de la ERC se determinó mediante la diferencia entre el valor de la TFG al final del periodo de seguimiento y la TFG al ingreso al programa, usando

la fórmula MDRD4, dividiendo entre el tiempo de seguimiento individual expresado en días. Se categorizó en progresores rápidos: pérdida de la función renal mayor de 5ml/min/año o progresores lentos: pérdida de la función renal menor a 5ml/min/año (23).

2. La sobrevida renal se definió como el tiempo en días desde el ingreso del paciente a la unidad de salud renal hasta su ingreso a diálisis en el periodo de estudio. El ingreso a diálisis se consideró en un paciente con TFG <15 mL/min/1,73m² asociado a hallazgos clínicos de uremia, el dato fue verificado por medio de la historia clínica de diálisis.
3. La sobrevida del paciente con ERC estadios 3 y 4, se definió como el tiempo en días desde el ingreso del paciente a la unidad de salud renal hasta su fallecimiento en el caso que este ocurriese. No se identificó la causa de fallecimiento.

ANALISIS E INTERPRETACION DE LA INFORMACION

Estadística descriptiva: se describió a la población resumiendo las variables cualitativas (sexo, etiología, comorbilidad, estadio, uso de IECAS, uso de ARA2, uso de estatinas, fallecimientos) con frecuencia y porcentajes, y las variables cuantitativas (edad, PAM, IMC, creatinina, hemoglobina, proteinuria, albumina sérica, colesterol, ácido úrico, fosforo, tasa de filtración glomerular calculada y velocidad de progresión) con mediana y rangos intercuartílicos (RIC) (percentil 25 – percentil 75) por tener distribución no normal (Gráficos suplementarios 1-3).

Estadística inferencial: el análisis bivariado se usó para relacionar los factores pronósticos (proteinuria, hemoglobina, albumina, ácido úrico, fosforo, PAM,

creatinina y colesterol al ingreso) como variables independientes con dos variables dependientes: la progresión de la ERC y la sobrevida renal.

Para ello, se usó para variables categóricas la prueba de chi cuadrado (sexo, etiología, comorbilidades, estadio, uso de IECAS, uso de ARA2, uso de estatinas) y para variables continuas test de suma de rangos de Wilcoxon (edad, PAM, IMC, creatinina, hemoglobina, proteinuria, albumina sérica, colesterol, ácido úrico, fosforo y Tasa de filtración glomerular calculada).

Para valorar el riesgo de progresión se usó el odds ratio con su intervalo de confianza al 95%

Para describir la sobrevida renal (el tiempo en días desde el ingreso del paciente a seguimiento hasta su ingreso a diálisis) se utilizó el modelo de Kaplan-Meier y el Estadístico log-rank, considerando para censura si no se presentó el desenlace, la muerte por cualquier causa o la pérdida en el seguimiento.

Para describir la sobrevida de los pacientes con ERC estadio 3 y 4 (el tiempo en días desde el ingreso del paciente a seguimiento hasta su fallecimiento) se utilizó el modelo de Kaplan-Meier y el Estadístico log-rank.

Análisis multivariado

Para determinar los factores pronósticos a la progresión de ERC se exploró a través de una regresión logística múltiple, considerando como variables independientes (edad, etiología de enfermedad, sexo, presión arterial media, estadio de ERC; proteinuria, hemoglobina, albumina, fosforo, ácido úrico, creatinina y colesterol todos tomados al inicio del seguimiento e intervenciones: uso de IECAS o ARA2 y estatinas). La variable IMC no se incluyó en el análisis debido a que tenía >30% de pérdida en el

registro. Se verifico el supuesto de linealidad con lintrend y se procedió a categorizar las variables.

Para la selección del modelo de progresión se usó Stepwise Regression mixto (paso a paso bidireccional) donde se realizó el análisis de variables confusoras y de interacción y la comparación de los modelos se valoró con la prueba de bondad de ajuste (Likelihood-ratio test) y la curva Receiver operating characteristic (ROC) (Gráfico suplementario N° 4).

Para determinar los factores asociados a sobrevida renal se exploró mediante regresión de Cox, considerando como variables independientes (edad, sexo, etiología de enfermedad, estadio de ERC, proteinuria, hemoglobina y albumina)

Para la selección del modelo de sobrevida renal se usó modelo del Stepwise Regression mixto (paso a paso bidireccional) para asumir la proporcionalidad del hazard ratio (HR) se utilizó los residuos de Schonfeld y para verificar la regresión de Cox y el ajuste del modelo se evaluó los residuos de Cox- Snell y los residuos de Martingala (análisis de residuos).

Se modeló la sobrevida renal en presencia del evento competitivo de muerte con el enfoque de Fine & Gray(89) , utilizando como variables explicativas: edad, sexo, etiología de la ERC, estadio de ERC, proteinuria, albúmina sérica y hemoglobina.

Se calculó la potencia estadística para la asociación a la variable más importante: proteinuria, tanto con la progresión de ERC como con la sobrevida renal. Para 2403 pacientes registrados en este trabajo, se estimó que el riesgo según la literatura de progresión tiene un HR [1,8 (IC95% 1,6-2,0)] (90) y para la sobrevida renal HR 3,6

[(IC95% 2,3-5,5)] (91) ,con estos datos el estudio tiene una potencia del 100% para detectar diferencias entre las variables.

Se realizo el análisis de datos con el programa informático STATA17 (Copyright 1985-2021 StataCorp LLC).

Aprobación ética

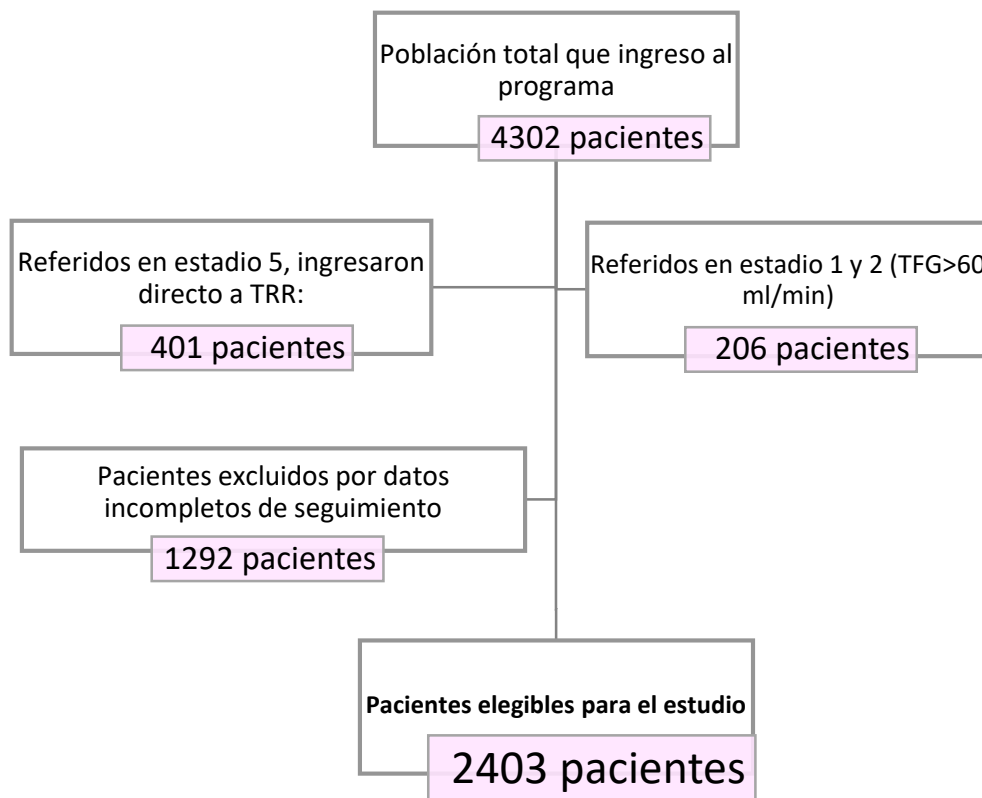
El Comité de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (CONSTANCIA 124-01- 21) y del HNERM aprobó este estudio (Carta N° 1373-GRPR-EsSalud - 2022). Debido a que todos los datos fueron anonimizados antes de ser procesados para la investigación, no se requirió consentimiento informado de los pacientes.

VI. RESULTADOS

Descripción de la población

Hubo 4302 pacientes con ERC dentro del período de estudio, de ellos se incluyeron a 2403 pacientes, se excluyó a 1899 pacientes: 401 (9,3%) porque ingresaron al seguimiento en estadio 5, 206 (4,8%) porque tenían TFG_e >60 ml/min y 1292 (30%) porque no tenían por lo menos dos evaluaciones en seis meses de seguimiento (Figura 1)

Figura 1: Flujograma de la población de estudio: Factores relacionados a la progresión de ERC estadio 3-4 y sobrevida renal en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati



Para determinar si no hubo un sesgo de selección al excluir a los pacientes con seguimientos no completos, se comparó sus características con las del grupo incluido,

como se muestra en la Tabla 1. El 52.2% de los pacientes excluidos con seguimiento incompleto fueron de los años 2018 y 2019 por lo que no alcanzaban a tener las dos evaluaciones requeridas. Estos pacientes con seguimiento incompleto fueron con mayor frecuencia varones e hipertensos, y en general tuvieron menos frecuencia de comorbilidades, menos frecuencia del estadio 4, niveles de albumina mayores, e ingresaron en menor cantidad a diálisis, características que podrían influir en una progresión más lenta.

Tabla N° 1 Características demográficas, clínicas y de laboratorio de los participantes incluidos y excluidos por datos incompletos. Factores relacionados a la progresión de ERC estadio 3-4 y sobrevida renal en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

Características	Pacientes incluidos 2403	Pacientes excluidos por datos incompletos 1292	p
Edad en años, med (RIC)	75.8 (66.6-83.2)	75.2 (65.2-83.7)	0.467 ^a
Sexo n (%)			
Masculino	1076 (44.8)	723(55.9)	<0.001 ^b
Femenino	1327 (55.2)	569(44.1)	<0.001 ^b
Etiología ERC n (%)			
Hipertensión arterial	1137 (47.3)	497(38.4)	<0.001 ^b
Diabetes mellitus	822 (34.2)	385(29.8)	0.006 ^b
Glomerulopatías	96 (4.0)	58(4.5)	0.474 ^b
No filiadas	163 (6,7)	70(5,4)	0,321 ^b
Intersticiales	185 (7,7)	272(21,0)	<0,001 ^b
Comorbilidades n (%)			
Una	1380 (57.4)	1071(82.9)	<0.001 ^b
Dos	862 (35.9)	178(13.8)	<0.001 ^b
Tres	161 (6.7)	43(3.3)	<0.001 ^b
Estadio de ERC n (%)			
Estadio 3a	781 (32.5)	370(29.3)	0.054 ^b
Estadio 3b	822 (34.2)	388(30.8)	0.038 ^b
Estadio 4	800 (33.3)	305(24.2)	<0.001 ^b
Estadio 5		196(15.5)	
Año de ingreso a evaluación n (%)			
2013	549(22.8)	138(10.7)	<0.001 ^b
2014	183(7.6)	66(5.1)	0.004 ^b

2015	384(15.9)	116(8.9)	<0.001 ^b
2016	331(13.8)	137(10.6)	0.006 ^b
2017	350(14.6)	160(12.4)	0.067 ^b
2018	446(18.6)	243(18.8)	0.854 ^b
2019	160(6.7)	432(33.4)	<0.001 ^b
PAM (mm Hg), med (RIC)	96.7(90-100)	96.6(90-100)	0.876 ^a
Laboratorio med (RIC)			
Creatinina basal mg/dl	1.9(1.5-2.6)	1.8(1.4-2.9)	0.185 ^a
Hemoglobina g/dl	11.4(10.4-12.6)	11.4(9.9-12.6)	0.035 ^a
Proteinuria g/día	0.3(0.1-1.2)	0.4(0.1-1.6)	0.081 ^a
Albumina g/dl	4.1(3.8-4.3)	4(3.6-4.3)	<0.001 ^a
Colesterol mg/dl	171(144-204)	170(143-206)	0.919 ^a
Ácido úrico mg/dl	6.7(5.7-7.8)	6.6(5.6-7.9)	0.802 ^a
Fosforo mg/dl	3.7(3.3-4.2)	3.8(3.3-4.4)	0.005 ^a
Uso de IECAS n (%)	474(19.7)	212(16.4)	0.013 ^b
Uso de ARA2 n (%)	943(39.2)	517(40.0)	0.647 ^b
Uso de estatinas n (%)	87(3.6)	65(5.1)	0.041 ^b
Ingreso a diálisis n (%)	558(23.2)	151(11.7)	<0.001 ^b
Muerte n (%)	612(25.5)	285(22)	0.021 ^b

med: mediana, RIC: rango intercuartílico, ERC: enfermedad renal crónica, PAM: presión arterial media, IMC: índice de masa corporal, ARA2: antagonistas de los receptores de angiotensina 2, IECAS: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

^a prueba de suma de rangos ^b prueba de chi cuadrado

De los 2403 pacientes incluidos en el análisis 1327 pacientes (55,2%) eran mujeres, con una mediana de edad de 72,7 años (RIC 66,6 a 83,2), siendo solo en el estadio 3a mayor la frecuencia en varones (61,3%). Las etiologías de ERC más frecuentes fueron hipertensión arterial 1137 (47,3%) y diabetes mellitus tipo 2: 822 (34,2%).

862 (35,9%) pacientes tuvieron dos comorbilidades. Los pacientes estaban distribuidos en frecuencias similares por cada estadio, la mediana de creatinina por estadio fue 1,4 (RIC: 1,3 a 1,5), 1,9 (RIC:1,7 a 2,0) y 3,0 (RIC:2,6 a 3,5) mg/dl, para los estadios 3a, 3b y 4 respectivamente, tal como se puede apreciar en la Tabla 2.

Tabla N° 2 Características demográficas, clínicas y de laboratorio de los participantes según estadio de ERC Hospital Nacional Edgardo Rebagliati 2013-2019

Características	Todos n= 2403	Estadio 3A n (%) 781 (32,5)	Estadio 3B n (%) 822 (34,2)	Estadio 4 n (%) 800 (33,3)
Edad en años				
Menor de 65 años	529(22,0)	153(19,6)	141(17,2)	235(29,4)
de 65 a 74 años	626(26,1)	192(24,6)	194(24)	240(30)
mayor de 75 años	1248(51,9)	436(55,8)	487(59,3)	325(40,6)
Sexo n (%)				
Masculino	1076(44,8)	479(61,3)	315(38,3)	282(35,3)
Femenino	1327(55,2)	302(38,7)	507(61,7)	518(64,8)
Etiología ERC n (%)				
Hipertensión arterial	1137(47,3)	370(47,4)	426(51,8)	341(42,6)
Diabetes mellitus	822(34,2)	279(35,7)	242(29,4)	301(37,6)
Glomerulopatías	96(4,0)	35(4,5)	26(3,1)	35(4,3)
No filiadas	163(6,8)	38(4,9)	61(7,4)	64(8)
Intersticiales	185(7,7)	59(7,5)	67(8,2)	59(7,3)
Comorbilidades n (%)				
Una	1380(57,4)	443(56,7)	487(59,1)	450(53,3)
Dos	862(35,9)	289(37)	282(34)	291(36,3)
Tres	161(6,7)	49(6,3)	54(6,4)	58(7,2)
PAM (mm Hg)				
Menor de 105 mm Hg	1827(89,1)	477(90,7)	689(89,6)	661(87,6)
Mayor de 105 mm Hg	223(10,9)	49(9,3)	80(10,4)	94(12,4)
Laboratorio				
Hemoglobina g/dl				
Menor de 10 g/dl	391(19,1)	80(12,1)	110(15,6)	201(29,2)
Mayor de 10 g/dl	1660(80,9)	580(87,8)	593(84,4)	487(70,8)
Proteinuria g/día				
<0.15 g/día	728(30,3)	360(46,1)	277(33,7)	91(11)
0.15-1 g/día	1009(42,0)	308(39,4)	367(44,7)	334(41,8)
1-3 g/día	460(19,1)	80(10,2)	131(15,9)	249(31,3)
>3 g/día	206(8,6)	33(4,2)	47(5,7)	126(15,8)
Albumina g/dl				
Menor de 3.5 mg/dl	191(9,7)	46(7,2)	54(8,1)	91(13,6)
Mayor de 3.5 mg/dl	1776(90,3)	590(92,8)	609(91,9)	577(86,4)
Colesterol mg/dl				
Mayor de 200 mg/dl	586(28,1)	208(30,5)	182(25,2)	196(28,7)
Menor de 200 mg/dl	1500(71,9)	474(69,5)	539(74,8)	487(71,3)
Ácido úrico mg/dl				
Menor de 7mg/dl	1169(58,9)	470(72,3)	393(56,7)	306(47,6)

Mayor de 7mg/dl	817(41,1)	180(27,7)	300(43,3)	337(52,4)
Fosforo mg/dl				
1.7-.3.7 mg/dl	628(50,1)	236(55,9)	242(56,8)	150(37,1)
> 3.7 mg/dl	624(49,9)	186(44,1)	184(43,2)	254(62,9)
Uso de IECAS n (%)				
Si	474(19,7)	205(26,3)	171(20,8)	98(12,2)
no	1929(80,3)	576(73,7)	651(79,2)	702(87,8)
Uso de ARA2 n (%)				
Si	943(39,2)	443(56,7)	389(47,3)	111(13,9)
no	1460(60,8)	338(43,3)	433(59,7)	689(86,3)
Uso de estatinas				
Si	87(3,6)	37(4,7)	30(3,6)	20(2,5)
no	2306(96,4)	744(95,3)	792(96,4)	780(97,5)
TFGe inicial	35,5(26,5-48,6)	53,2(48,9-57,7)	37,7(33,9-41,4)	22,3(18,5-26,5)
TFGe final	34,8(19,8-48,2)	51,5(42,9-57,6)	36,6(27,8-43,6)	17,6(12,4-25,3)
Diálisis				
Si	558(23,2)	46(5,9)	110(13,4)	402(50,2)
No	1845(76,8)	735(94,1)	712(86,6)	398(49,8)
Muerte	612(25,5)	147(24,0)	226(37,0)	239(39,0)
Si	612(25,5)	147(18,8)	225(27,4)	240(30)
No	1791(74,5)	634(81,2)	597(72,7)	560(70)

ERC: enfermedad renal crónica, TFGe: tasa de filtración glomerular estimada, PAM: presión arterial media, ARA2: antagonistas de los receptores de angiotensina 2, IECAS: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

Progresión de ERC y factores pronósticos de progresión

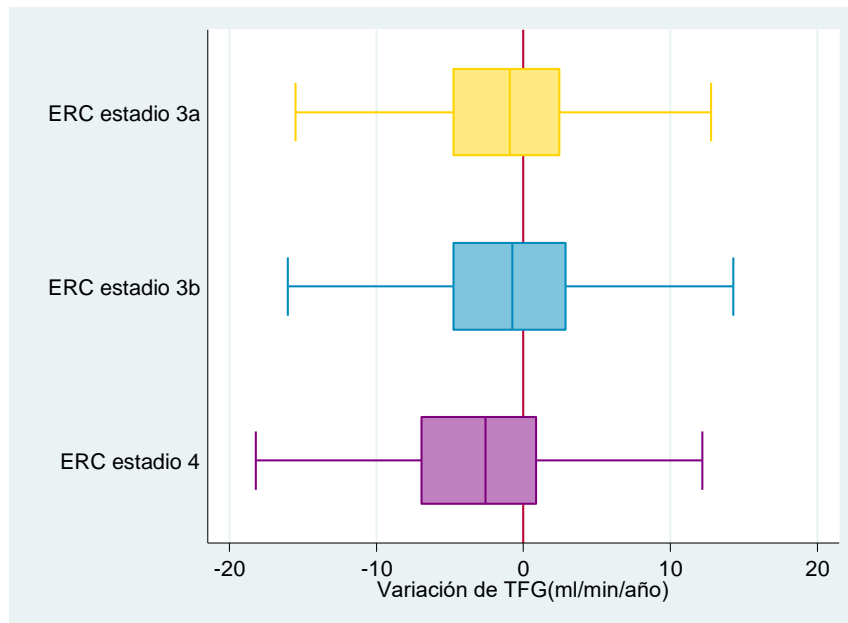
La tasa anual de disminución de TFGe durante una mediana de seguimiento de 3,1 (RIC 1,6 a 4,7) años fue de -1,3 (RIC -5,6 a 2,2) ml/min/año.

En el periodo de estudio, 671 (27,9%) pacientes presentaron progresión rápida de ERC con una mediana de pérdida de TFGe de -8,9 (RIC: -13,9 a -6,5) ml/min/año; 1732 (72,1%) presentaron progresión lenta de ERC con una variación en la TFGe de 0,3 (RIC -1,8 a 3,8) ml/min/año.

Los pacientes con estadio 3A perdieron -0,9 (RIC: -4,7 a 2,5) ml/min/año, los pacientes en estadio 3B: -0,8 (RIC: -4,7 a 2,8) ml/min/año y los pacientes en estadio 4: -2,6 (RIC:

-6,9 a 0,9) ml/min/año, por tanto, la velocidad de pérdida de función renal varía según el estadio (Figura 2).

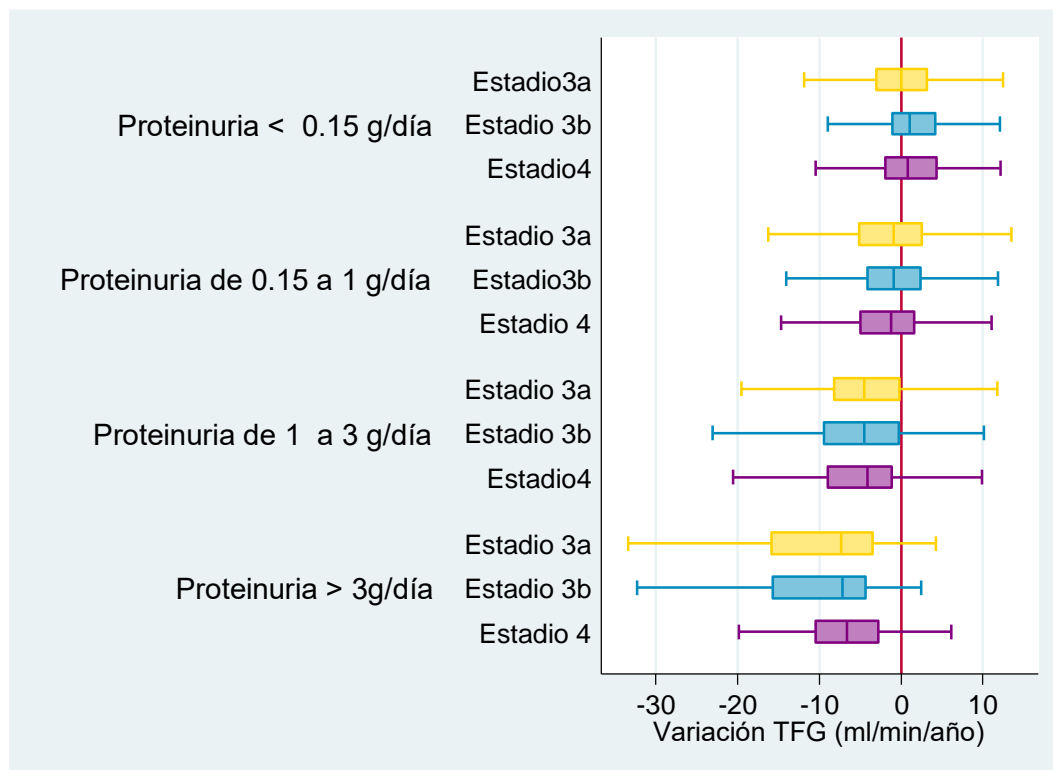
Figura N° 2: Relación entre la variación de la Tasa de filtración glomerular(ml/min/año) y el estadio de Enfermedad renal crónica



La ERC progresó en 184 (23,5%) de los pacientes que llegaron en estadio 3A, en 201 (24,4%) de los que llegaron en estadio 3B y en 286 (35,9%) de los que llegaron en estadio 4.

Respecto a la pérdida de función renal según el nivel de proteinuria, los pacientes sin proteinuria 728 (30,3%) tuvieron una variación en su función renal en 0,6 (RIC: -2,2 a 3,6) ml/min/año mientras que los pacientes con proteinuria perdieron -2,3 (-6,9 a 1,0) ml/min/año y esta pérdida se incrementó conforme la proteinuria aumentaba: -1,1 (-4,6 a 2,2) ml/min/año para pacientes con proteinuria entre 0,15 y 1 g./día, -4,2 (-9,1 a -0,7) ml/min/año para pacientes con proteinuria entre 1 y 3 g./día y -6,8 (-12,7 a -3,3) ml/min/año para los pacientes con proteinuria mayor de 3 g./día (Figura 3).

Figura N° 3: Relación entre la variación de la Tasa de filtración glomerular(ml/min/año) y los niveles de Proteinuria según estadio de Enfermedad renal crónica



Al realizar la regresión logística multivariada, como podemos apreciar en la tabla N° 3 se encontró que los factores asociados a progresión de ERC, luego de considerar todas las variables independientes, fueron pacientes menores de 65 años OR 1,4 (1,1-1,8), con diabetes OR 1,2 (1,0-1,5), que tenían anemia OR 1,5 (1,0-2,3) o hiperfosfatemia OR 1,4 (1,0-1,9) y con cualquier nivel de proteinuria incrementándose el riesgo a mayor proteinuria (OR 2,8, 4,9 y 12,1 respectivamente), el uso de IECAS se comportó como un factor protector OR 0,4 (0,2-0,6) (Figura 3).

Tabla N° 3 Características clínicas demográficas y tratamiento relacionadas a progresión de ERC. Modelo de asociación crudo y ajustado según progresión de ERC Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2013-2019

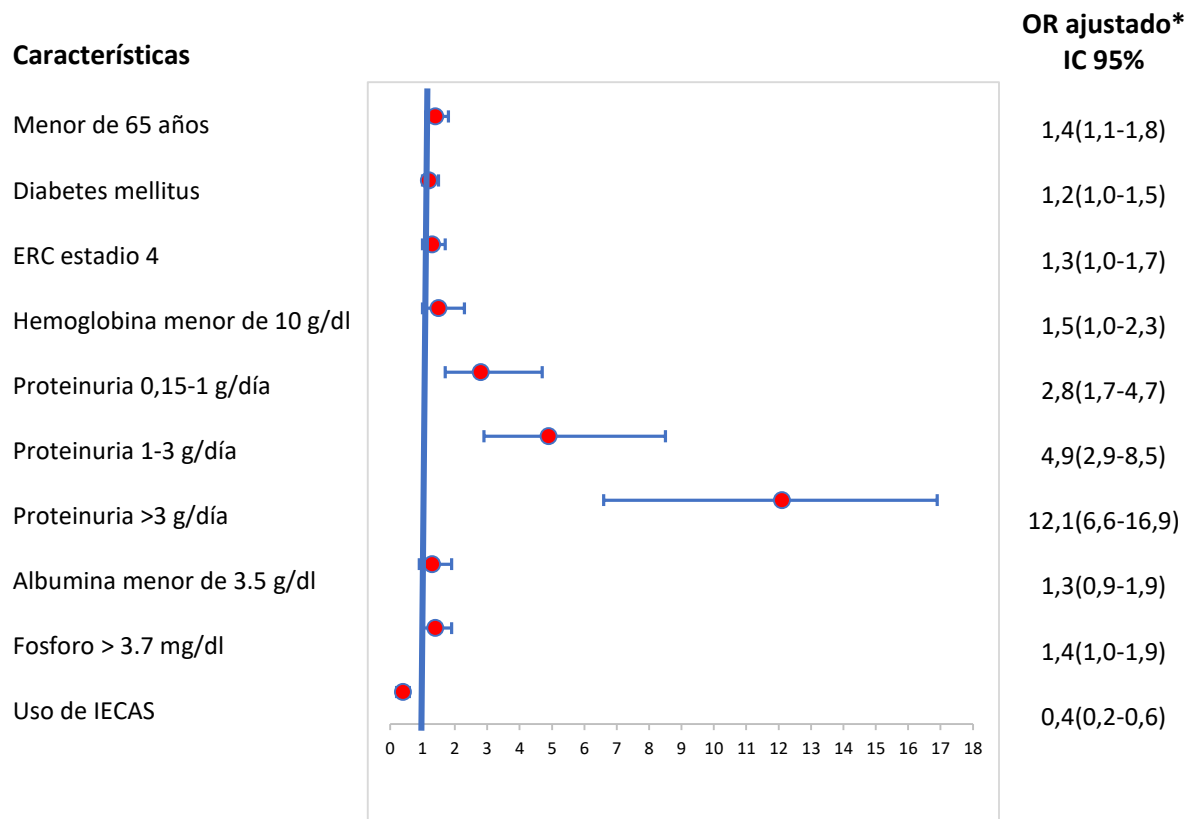
Características	Progresión rápida n: 671	Progresión lenta N: 1732	OR crudo	p	OR ajustado*	p
Edad						
Menor de 65 años	232(43,9)	297(56,1)	2,6(2,1-3,0)	<0,001	1,4(1,1-1,8)	0,006
de 65 a 74 años	188(30,0)	438(70,0)	1,1(0,9-1,3)	0,451		
mayor de 75 años	251(20,1)	997(79,9)	1			
Sexo						
Masculino	307(28,5)	769(71,5)	1,1(0,9-1,3)	0,55		
Femenino	364(27,4)	963(72,6)	1			
Etiología ERC						
Diabetes mellitus	291(35,4)	531(64,6)	1,9(1,4-2,9)	<0,001	1,2(1,0-1,5)	0,013
Hipertensión arterial	263(23,1)	874(76,9)	1,1(0,7-1,6)	0,651		
Glomerulopatías	21(21,9)	75(78,1)	1,0(0,6-1,8)	0,960		
No filiadas	56(34,4)	107(65,6)	1,4(0,9-1,9)	0,079		
Intersticiales	40(21,6)	145(78,4)	1			
PAM						
Menor de 105 mm Hg	519(28,4)	1308(71,6)	1			
Mayor de 105 mm Hg	77(34,5)	146(65,5)	1,3(0,9-1,8)	0,680		
Estadio						
Estadio 3a	184(23,5)	598(76,5)	1			
Estadio 3b	201(24,4)	622(75,6)	1,1(0,8-1,3)	0,632		
Estadio 4	286(35,9)	512(64,1)	1,8(1,5-2,3)	<0,001	1,3(1,0-1,7)	0,068
Hemoglobina						
Menor de 10 g/dl	146(37,4)	244(62,6)	1,8(1,4-2,2)	<0,001	1,5(1,0-2,3)	0,034
Mayor de >10 g/dl	419(25,2)	1242(74,8)	1			
Proteinuria						
<0,15 g/día	81(11,1)	647(88,9)	1			
0,15-1 g/día	241(23,9)	768(76,1)	0,6 (0,5-0,7)	<0,001	2,8(1,7-4,7)	<0,001
1-3 g/día	212(46,1)	248(53,9)	1,3(1,2-1,9)	<0,001	4,9(2,9-8,5)	<0,001
>3 g/día	137(66,5)	69(33,5)	4,9(4,0-6,1)	<0,001	12,1(6,6-16,9)	<0,001
Albumina						
Menor de 3.5 mg/dl	93(48,7)	98(51,3)	2,8(2,0-3,7)	<0,001	1,3(0,9-1,9)	0,012
Mayor de 3.5 mg/dl	454(25,6)	1322(74,4)	1			
Colesterol						
Mayor de 200 mg/dl	194(33,1)	392(66,9)	1,4(1,2-1,7)	0,03	1(0,8-1,3)	0,647

Menor de 200 mg/dl	386(25,7)	1114(74,3)	1			
Ácido úrico						
Menor de 7mg/dl	302(25,8)	867(74,2)	1			
Mayor de 7mg/dl	234(28,6)	583(71,4)	1,2(0,9-1,4)	0,166		
Fosforo						
1.7-.3,7 mg/dl	130(20,7)	498(79,3)	1			
> 3.7 mg/dl	209(32,2)	423(67,8)	1,8(1,4-2,3)	<0,001	1,4(1,0-1,9)	0,044
Uso de IECAS						
Si	52(11)	422(89)	0,3(0,2-0,4)	<0,001	0,4(0,2-0,6)	<0,001
no	619(32,1)	1310(67,9)	1			
Uso de ARA2						
Si	270(28,3)	673(71,4)	1,05(0,9-1,3)	0,621		
no	409(27,5)	1059(72,5)	1			
Uso de estatinas						
Si	22(25,3)	65(74,7)	0,9(0,5-1,4)	0,577		
no	649(28)	1667(72)	1			

PAM: presión arterial media, ERC: enfermedad renal crónica, PAM: presión arterial media, ARA2: antagonistas de los receptores de angiotensina 2, IECAS: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

* Modelo multivariado ajustado por todas las variables

Figura N° 3: Forest Plot. Factores pronósticos de progresión de ERC en pacientes con estadio 3 y 4. Modelo Multivariado



* Modelo multivariado ajustado por todas las variables

Factores pronósticos de sobrevida renal

Todos los pacientes contribuyeron con 8004,9 años-paciente de seguimiento; hubo un total de 558 (23,2%) eventos de inicio de diálisis, lo que representa una tasa de incidencia de 6,9 eventos por 100 pacientes-año (IC del 95%: 6,4 a 7,1); esta tasa fue de 8,9 por 100 pacientes - año para los diabéticos (IC del 95% 7,9-10,2).

Los pacientes que ingresaron a diálisis tenían una mediana de edad de 67,8 (RIC: 49,7 a 79,5) años y de creatinina de 4,3 (RIC:3,4 a 5,6) mg/dl.

La frecuencia de pacientes con sobrevida renal fue: al año de seguimiento 98,7% (IC95% 98,1-99,1) a los dos años 93,8% (IC95% 92,7-94,8) y a los 5 años 68,3% (IC95% 65,4-70,9). Se adjunta en anexos las tablas de sobrevida renal por mes y por año (Tablas suplementarias 1-4).

En la figura N° 4 podemos observar la curva de sobrevida renal (tiempo transcurrido hasta el ingreso a diálisis), y en las en las figuras N° 5-9 se muestra que existe una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida renal de los pacientes según progresión de enfermedad, edad, diabetes como etiología de enfermedad, estadio y nivel de proteinuria ($p < 0,001$).

Figura N° 4: Curva de sobrevida renal (tiempo desde el ingreso hasta llegar a diálisis): Factores relacionados a la progresión de ERC estadio 3-4 y sobrevida renal en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

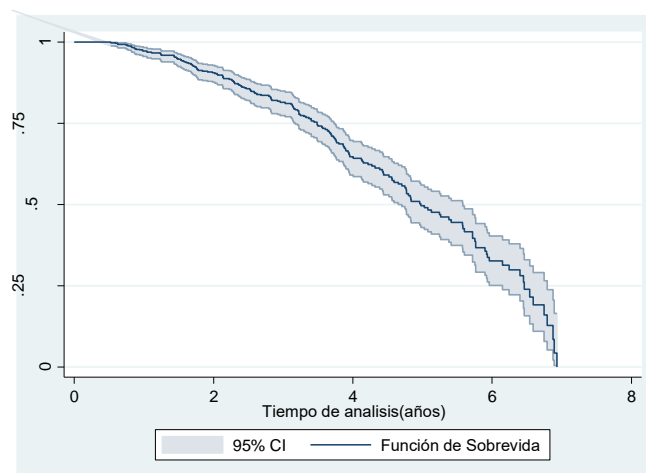


Figura N° 5: Curva de sobrevida renal: según progresión de enfermedad renal (perdida de TFG > 5ml/min/año Factores relacionados a la progresión de ERC estadio 3-4 y sobrevida renal en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

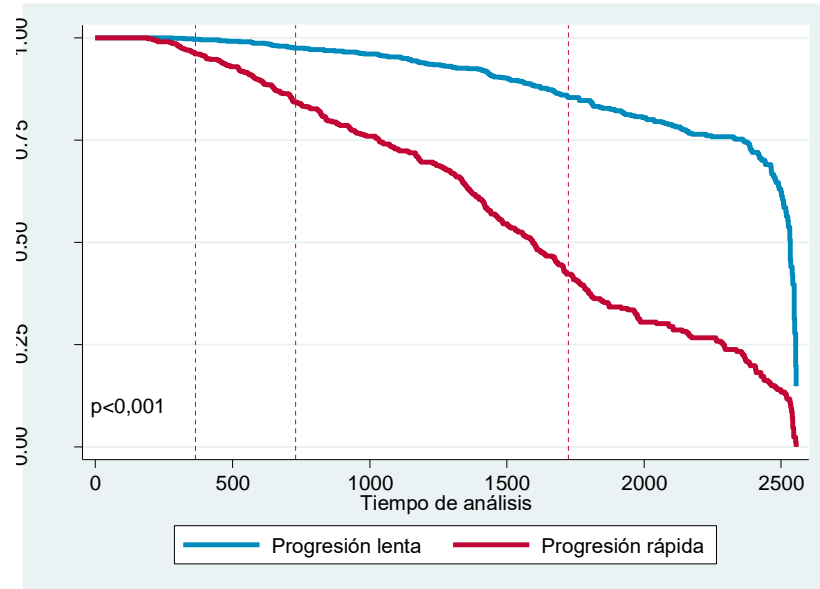


Figura N° 6: Curva de sobrevida renal según edad menor o mayor de 65 años. Factores relacionados a la progresión de ERC estadio 3-4 y sobrevida renal en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

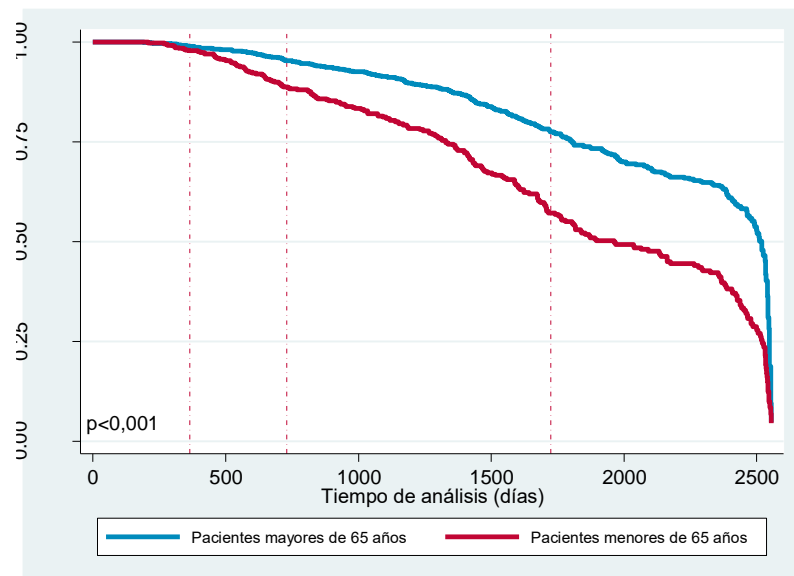


Figura N° 7: Curva de supervivencia renal: según Diabetes mellitus como etiología de enfermedad. Factores relacionados a la progresión de ERC estadio 3-4 y supervivencia renal en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

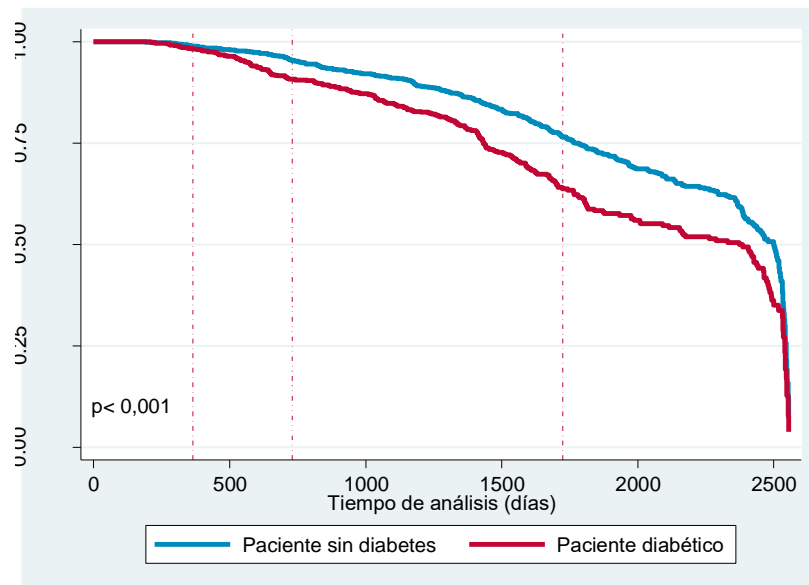


Figura N° 8: Curva de supervivencia renal: según estadio de ERC. Factores relacionados a la progresión de ERC estadio 3-4 y supervivencia renal en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

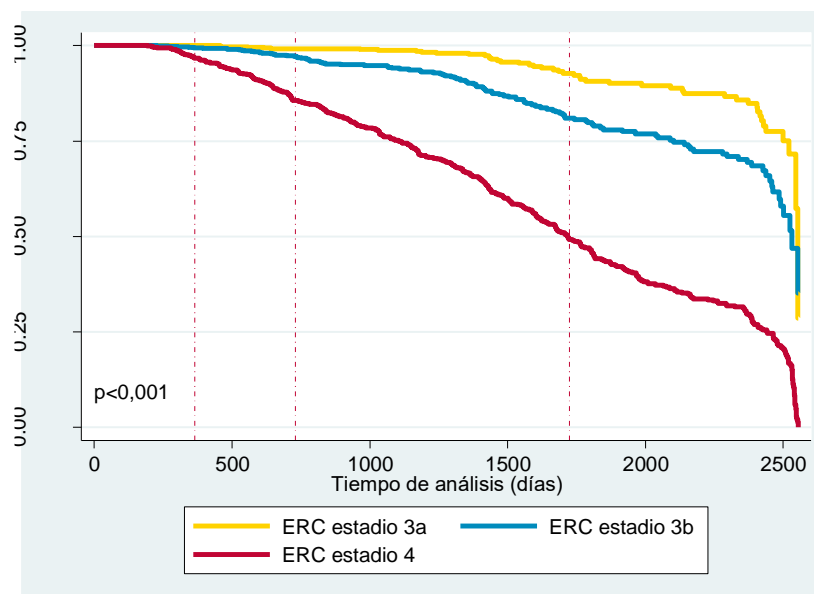
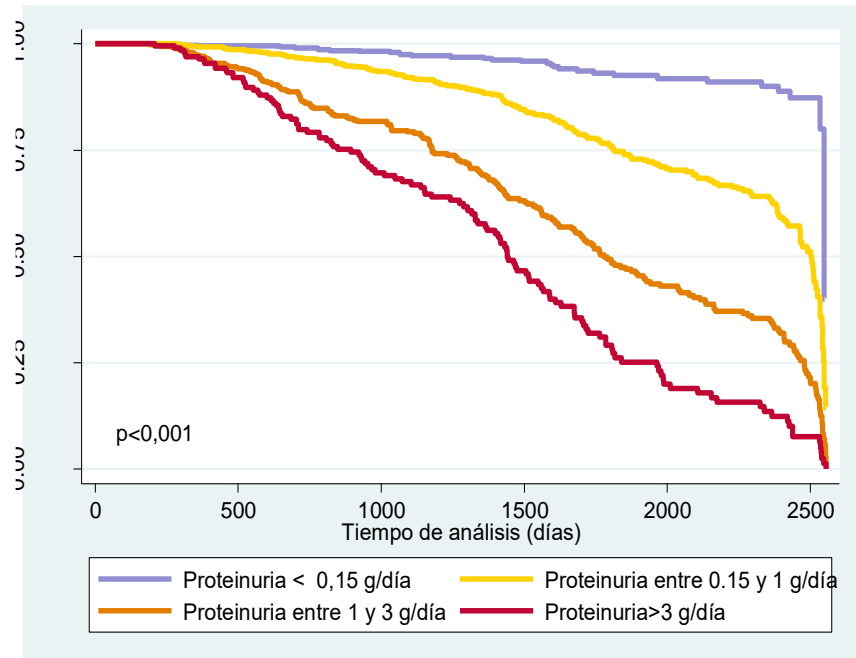


Figura N° 9: Curva de supervivencia renal: según nivel de proteinuria. Factores relacionados a la progresión de ERC estadio 3-4 y supervivencia renal en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

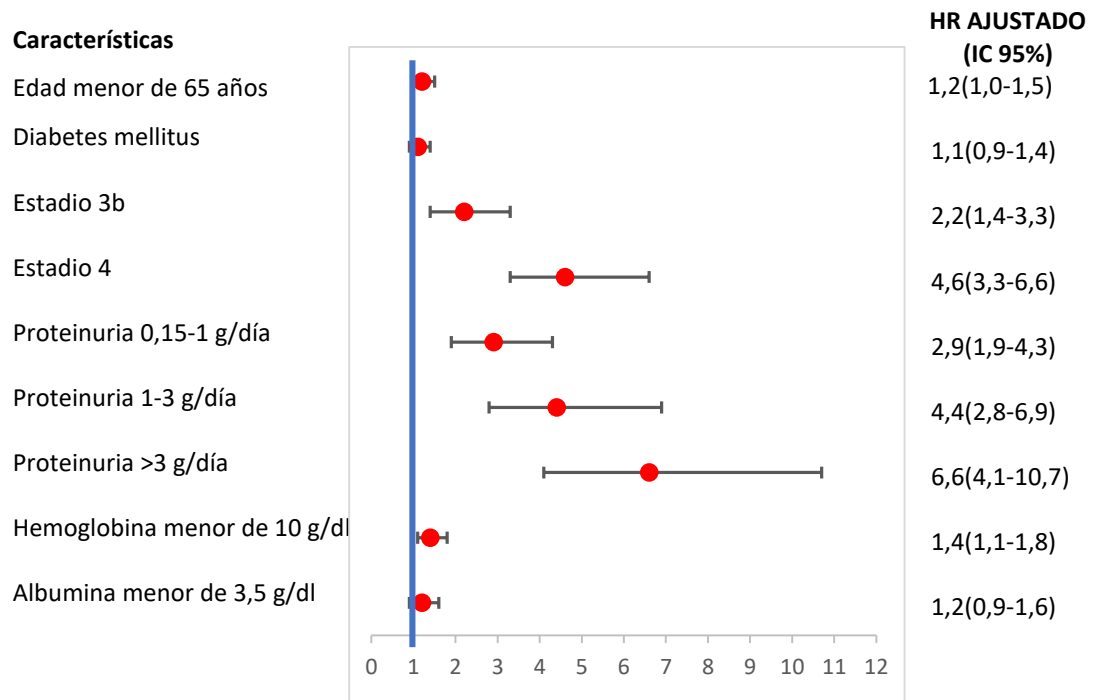


La tabla N° 4, muestra los resultados respecto al Hazard ratio crudo y ajustado asociado a supervivencia renal. Se observa que los pacientes con menor supervivencia renal pertenecen al grupo etario <65 años HR : 2,0 (IC95% 1,7-2,4), son diabéticos HR 1,9 (IC 95% 1,3-2,8), tienen anemia [HR 2,2 (IC 1,8- 2,7)] y menor nivel de albumina [HR 2,5 (IC 1,9-3,1)] su riesgo se incrementa conforme el estadio de ERC aumenta HR 2,4(IC 1,7-3,4) y HR 8.5(IC 6,2-11,5) respectivamente y según el incremento de proteinuria HR 4,1(IC95% 2,8-6,0), HR 10,1(IC95%7,0-14,7) y HR 17,0(IC95% 11,6-25,2) para la pérdida de proteínas menor de 1 gramo, menor de 3 gramos o mayor de tres gramos respectivamente, sin embargo, cuando se ajusta el HR a todas las variables, los únicos factores que son significativos son el estadio, el nivel de proteinuria y el hallazgo de anemia al ingreso, cobrando mayor importancia la severidad en el estadio de ERC, lo cual se grafica en la figura N° 10.

Tabla N° 4: Características clínicas demográficas y tratamiento relacionadas a la sobrevida renal. Modelos de riesgos proporcionales de Cox bivariado y multivariado de las características asociadas a sobrevida renal

Variable	Diálisis n= 558	No diálisis n=1845	HR crudo	p	HR ajustado	p
Edad						
Menor de 65 años	234(44,2)	295(55,8)	2,0(1,7-2,4)	<0,001	1,2(1,0-1,5)	0,041
de 65 a 74 años	175(27,9)	451(72,1)	1,1(0,9-1,1)	0,171		
mayor de 75 años	149(11,9)	1099(88,1)	1			
Sexo						
Masculino	251(23,3)	825(76,7)	1,0(0,9-1,2)	0,824		
Femenino	307(23,1)	1020(76,9)	1			
Etiología ERC n (%)						
Diabetes mellitus	241(29,3)	581(70,7)	1,9(1,3-2,8)	<0,001	1,1(0,9-1,4)	0,145
Hipertensión arterial	254(19,6)	1044(80,4)	1,2(0,8-1,8)	0,245		
Glomerulopatías	24(25)	72(75)	1,2(0,7-2,1)	0,426		
No filiadas	46(30,7)	117(69,3)	1,6(1,0-2,1)	0,220		
Intersticiales	29(15,7)	156(84,3)	1			
Estadio						
3 ^a	46(5,9)	735(94,1)	1			
3b	110(13,4)	712(86,6)	2,4(1,7-3,4)	<0,001	2,2(1,4-3,3)	<0,001
4	402(50,3)	398(49,7)	8,5(6,2-11,5)	<0,001	4,6(3,3-6,6)	<0,001
Proteinuria						
<0,15 g/día	23(3,8)	578(96,2)	1			
0,15-1 g/día	67(11,1)	535(88,9)	4,1(2,8-6,0)	<0,001	2,9(1,9-4,3)	<0,001
1-3 g/día	161(26,8)	439(73,2)	10,1(7,0-14,7)	<0,001	4,4(2,8-6,9)	<0,001
>3 g/día	307(51,2)	293(48,8)	17,0(11,6-25,2)	<0,001	6,6(4,1-10,7)	<0,001
Hemoglobina						
Menor de 10 g/dl	140(35,8)	251(64,2)	2,2(1,8-2,7)	<0,001	1,4(1,1-1,8)	0,002
Mayor de 10 g/dl	343(20,7)	1317(79,3)	1			
Albumina						
Menor de 3,5 g/dl	82(42,9)	109(57,1)	2,5(1,9-3,1)	<0,001	1,2(0,9-1,6)	0,072
Mayor de 3,5 g/dl	383(21,6)	1393(78,4)	1			

Figura N° 10: Forest Plot. Factores pronósticos de sobrevida renal en pacientes con estadio 3 y 4. Modelo Multivariado



* Modelo multivariado ajustado por todas las variables

Frecuencia de mortalidad y factores asociados a mortalidad

La sobrevida de los pacientes con ERC 3 y 4 fue 97,1% (IC95% 96,3-97,7) al año de seguimiento, 88,8% (IC 95% 87,5-90,1) a los dos años de seguimiento y 66,2% (IC 95% 63,6-68,6) a los cinco años de seguimiento. En la Figura 11, se observa la curva de sobrevida de los pacientes con ERC estadio 3 y 4.

En el periodo de seguimiento hubo un total de 612 (25,5%) fallecimientos, lo que representa una tasa de mortalidad de 7,6 eventos por 100 pacientes-año (IC del 95%: 7,0 a 8,2).

Los pacientes fallecidos tenían una mediana de edad de 79,2 años (RIC: 70,8-86,1) llamando la atención que 429 (70,1%) fallecieron antes de ingresar a diálisis, y que generalmente eran pacientes con más comorbilidades, de mayor edad, con mayor estadio de enfermedad, con anemia, habiendo diferencia significativa entre los pacientes según su condición de diálisis y de progresión rápida (Tabla N° 5)

Figura 11: Curva de sobrevida de pacientes con ERC estadios 3-4: Factores relacionados a la progresión de ERC estadio 3-4 y sobrevida renal en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

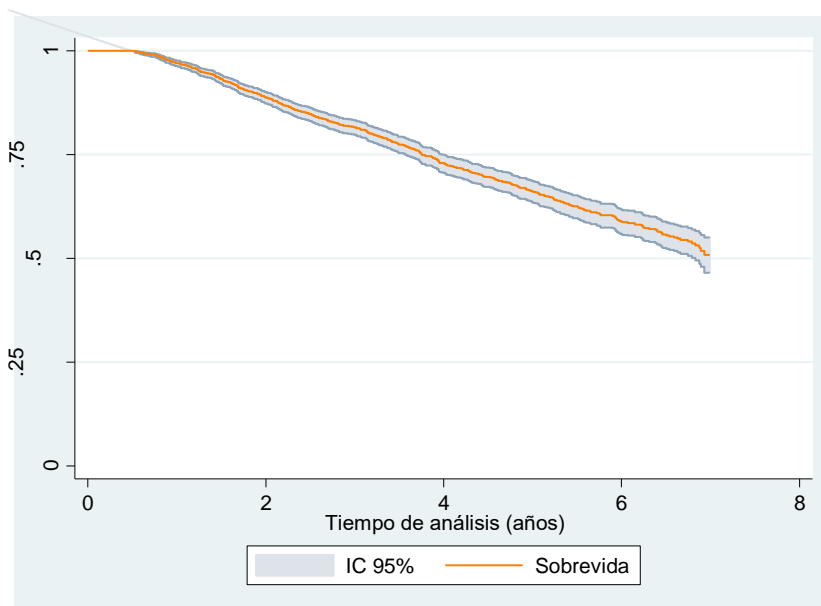


Tabla N° 5: Características demográficas, clínicas y de laboratorio de los participantes según muerte. Factores relacionados a la progresión de ERC estadio 3-4 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, 2013-2019

Características	Todos = 2403	Muerte n=612 (25.5%)	No muerte n=1791(74.5%)	p
Edad	72.7(66.6-83.2)	79.2(70.8-86.1)	74.3(65.1-82.1)	<0.001 ^a
Sexo masculino				
Masculino	1076(44.8)	245(40)	831(46,4)	0.006 ^b
Femenino	1327(55,2)	367(60)	960(53,6)	0,874
Etiología ERC n (%)				
Hipertensión arterial	1137(47.3)	262(42,8)	875(48,9)	0.010 ^b
Diabetes mellitus	822(34.2)	189(30,9)	633(35,3)	0.045
Glomerulopatías	96(4.0)	8(1.1)	88(5,1)	<0.001 ^b
Intersticiales	185(7,7)	29(4.7)	156(8.7)	0.001 ^b
No filiadas	163(6.8)	124(20,2)	39(2,2)	<0.001 ^b
Comorbilidades				
Una	1380(57.4)	422(4,1)	958(53,5)	<0.001 ^b
Dos	862(35.9)	165(27)	697(38.9)	<0.001 ^b
Tres	161(6.7)	25(15.6)	135(7,6)	<0.001 ^b
Estadio				
Estadio 3a	781(32.5)	147(18.8)	634(81.2)	<0.001 ^b
Estadio 3b	822(34.2)	225(27.4)	597(72.6)	0.122 ^b
Estadio 4	800(33.3)	240(30)	560(70)	<0.001 ^b
Hemoglobina				
Menor de 10 g/dl	391(19.1)	139(27,2)	252(16,4)	<0.001 ^b
Mayor de 10 g/dl	1660(80,9)	372(72,8)	1288(83,6)	0.249 ^b
Proteinuria g/día				
< 0,15 g/día	728(30.3)	159(26)	569(31,8)	0.007 ^b
0,15 -1 g/día	1009(42.0)	267 (43,6)	742(41,4)	0.342 ^b
1 – 3 g/día	460(19.1)	127(20,8)	333(18,6)	0.241 ^b
>3 g/día	206(8.6)	59(9,6)	147(8,2)	0.274 ^b
Albumina				
Mayor de 3,5 g/dl	1776(90,3)	424(84,6)	1352(92,2)	0.351 ^b
Menor de 3.5 g/dl	191(9,7)	77(15,4)	114(7,8)	0.001 ^b
Diálisis				
Si	558(23.2)	183(32.8)	375(20,9)	<0.001 ^b
no	1845(76,8)	429(70,1)	1416(79,1)	<0.001 ^b
Progresión				
Progresión lenta	1732(72,1)	406(69,3)	1326(76,5)	0,348 ^b
Progresión rápida	671(27.9)	206(30.7)	465(26,0)	<0.001 ^b

^a prueba de suma de rangos ^b prueba de chi cuadrado

Se modeló la sobrevida renal en presencia del evento competitivo de muerte antes de diálisis por cualquier causa, utilizando las variables explicativas de edad, sexo, etiología de ERC, estadio, nivel de proteinuria, anemia y nivel de albumina (Tabla N° 6), se encontró que conforme aumenta la edad hay menor riesgo instantáneo de llegar a diálisis, así el tener de 65 a 75 años se asocia con una tasa de incidencia de diálisis 20% menor que los pacientes menores de 65 años [sHR = 0,8(IC del 95%: 0,6,-0,9)] y el tener más de 75 años se asocia con una tasa de incidencia de diálisis 40% menor que los pacientes menores de 75 años [sHR = 0,6(IC del 95%: 0,4,-0,7)] además, a mayor estadio de ERC y mayor nivel de proteinuria disminuía la sobrevida renal (Figuras 12 y 13).

Tabla N° 6: Regresión de sub-distribución de hazard con el modelo de Fine & Gray para riesgo competitivo entre muerte antes de diálisis y sobrevida renal. Factores relacionados a la progresión de ERC estadio 3-4 y sobrevida renal en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

Variable	Diálisis n= 558	Muerte sin diálisis n = 429	SHR	P
Edad				
Menor de 65 años	234(44,2)	39(9,1)	1	
de 65 a 74 años	175(27,9)	69(16,1)	0,8(0,6-0,9)	0,031
mayor de 75 años	149(11,9)	321(74,8)	0,6(0,4-0,7)	<0,001
Sexo				
Masculino	251(45,0)	167(38,9)	1,1(0,9-1,4)	0,227
Femenino	307(55,0)	262(61,1)	1	
Etiología ERC n (%)				
Diabetes mellitus	241(43,2)	118(27,5)	1,2(1,0-1,5)	0,072
HTA	214(38,3)	202(47,1)	1,4(0,7-2,7)	0,278
GNC	24(4,3)	3(0,7)	1,9(0,9-3,9)	0,084
No filiadas	50(9,0)	25(5,8)	1,5(0,8-3,1)	0,183
Intersticiales	29(5,2)	81(18,8)	1	
Estadio				
3A	46(8,2)	132(30,8)	1	
3B	110(19,7)	177(41,2)	1,9(1,6-3,1)	<0,001
4	402(72,1)	120(28,0)	4,8(3,1-7,5)	<0,001

Proteinuria				
<0,15 g/día	32(5,7)	142(33,1)	1	
0,15 - 1 g/día	187(33,5)	207(48,2)	2,7(1,8-4,2)	<0,001
1-3 g/día	213(38,2)	56(13,1)	4,5(2,9 - 7,1)	<0,001
>3 g/día	126(22,6)	24(5,6)	6,2(3,8 -10,1)	<0,001
Hemoglobina				
Menos de 10 g/dl	140(29,0)	268(75,1)	1,2(1,0-1,5)	0,097
Mayor de 10 g/dl	343(71,0)	89(24,9)	1	
Albumina				
Menor de 3,5 g/dl	82(17,6)	40(11,5)	1,1(0,7-1,9)	0,642
Mayor de 3,5 g/dl	383(82,4)	308(88,5)	1	

Figura N° 12: Forest Plot. Riesgo competitivo entre muerte antes de diálisis y sobrevida renal (Modelo de Fine & Gray)

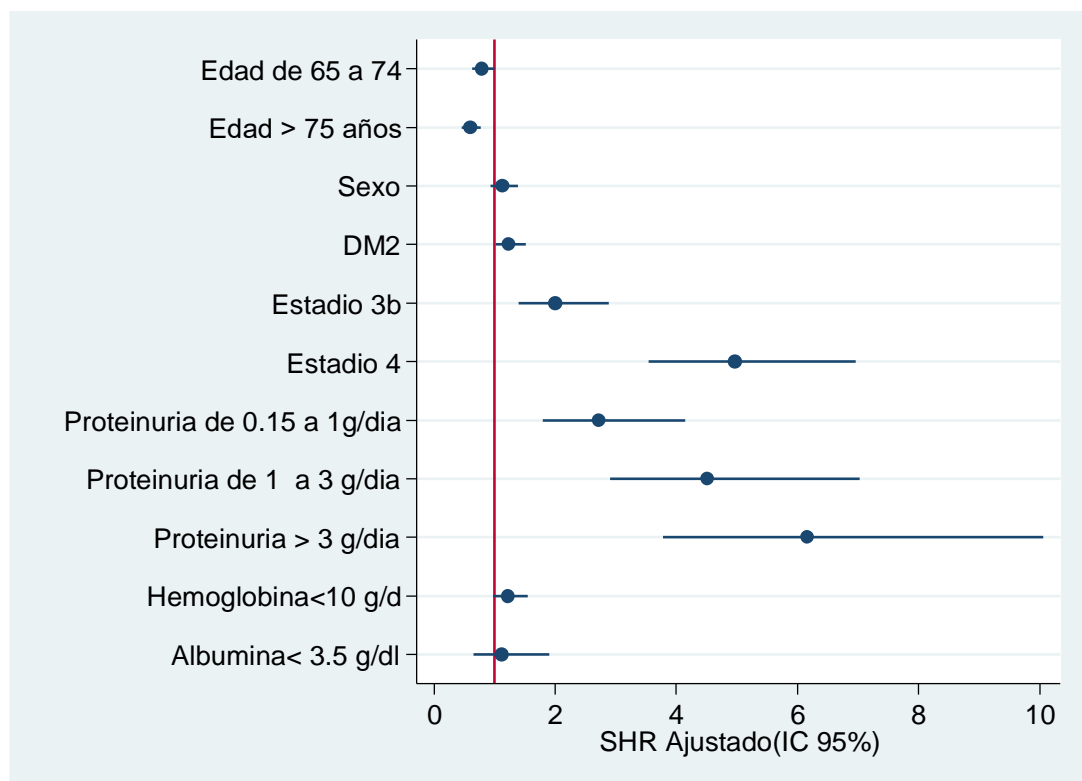
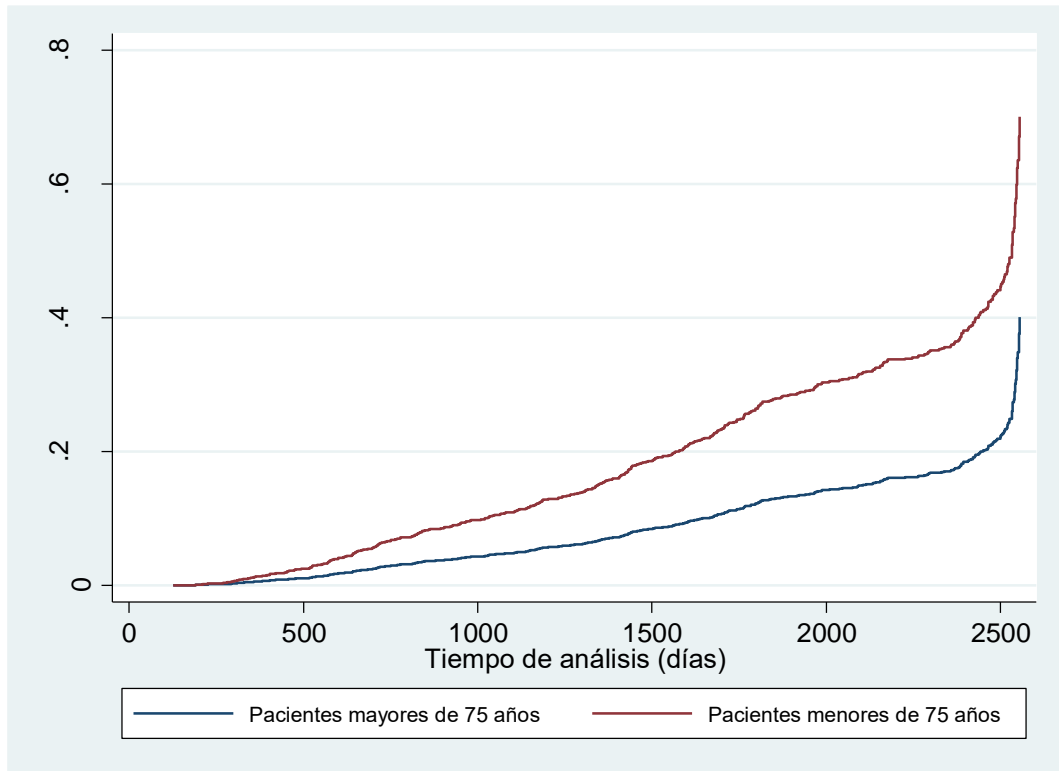


Figura N° 13: Regresión de riesgos competitivos entre sobrevida renal y muerte para el grupo de pacientes menores versus mayores de 75 años. Factores relacionados a la progresión de ERC estadio 3-4 y sobrevida renal en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati



VII. DISCUSION

En este estudio realizado en 2403 pacientes con ERC grado 3 y 4 en el hospital más grande de la seguridad social de Perú, un tercio de los pacientes tuvo una progresión rápida de ERC en el periodo de seguimiento, esta progresión estuvo asociada a menor edad, a tener diabetes, a tener anemia e hiperfosfatemia al momento del ingreso, pero sobre todo a la presencia de proteinuria, que fue el factor más importante. El uso de IECAS se comportó como un factor protector de la progresión rápida de ERC. Respecto a la sobrevida renal, el 23.2% de los pacientes que ingresó a diálisis en el periodo de seguimiento, se asoció a un mayor estadio de enfermedad al ingreso, al nivel de proteinuria y a tener anemia, al inicio del seguimiento. Seiscientos doce (25,5%) pacientes fallecieron en el seguimiento 2/3 de ellos antes de llegar a diálisis, el análisis del riesgo competitivo entre muerte y diálisis indica que ha mayor edad hay menor riesgo instantáneo de llegar a diálisis, pero el riesgo aumenta conforme se incrementa la proteinuria y el estadio de ERC.

Velocidad de Progresión de ERC

La función renal se pierde con el tiempo, en personas saludables, el estudio PREVEND (92) que evaluó a 6894 personas holandesas, con función renal normal durante un período de 4,2 años, reportó una pérdida anual de 0,2 ml/min, así mismo la evaluación de una población japonesa (55) mayor de 40 años seguida durante 10 años mostro una pérdida anual de 0,4 ml/min.

Esta pérdida se incrementa en los pacientes con ERC, tal como lo evidenció Hammelgan et al. (38) entre adultos canadienses mayores de 65 años, donde la progresión con una mediana de seguimiento de 2 años, varió según el estadio de ERC,

el sexo y la presencia de diabetes, siendo las tasas de progresión de 2,8 (RIC 2,3 a 3,3) ml/min/año en pacientes mujeres diabéticas en estadio 3 y 3,6 (RIC 3,1 a 4,2) ml/min/año en varones con las mismas características, mientras que en los pacientes con estadio 4: 2,9 (RIC 2,2 a 3,7) y 3,2 (RIC 2,3 a 4) ml/min/año en mujeres y varones respectivamente.

Así mismo, el estudio MDRD (32) que incluyó 1585 pacientes con TFGe de 25-55 ml/min seguidos durante una media de 2,2 años que fueron asignados aleatoriamente a una dieta habitual de proteínas o a una dieta baja en proteínas (1,3 o 0,6 g de proteína/kg de peso corporal por día) mostró que la tasa promedio de disminución de la TFG osciló entre 2,3 y 4,5 ml/min/año, dependiendo de las asignaciones de tratamiento, la TFGe, dieta y PAM basales.

De otro lado en un estudio observacional retrospectivo (93) realizado en Sao Paulo en 364 pacientes, mayores de 65 años con ERC estadios 3-5 sin diálisis, seguidos por 2,1 años, la tasa de progresión fue de -2,83 (-5,1 a -1,1) mL/min /1,73 m² /año.

Del mismo modo, el trabajo realizado por Vesga et al.(94) que analizó una cohorte colombiana de 2752 pacientes con ERC 3 y 4, la mediana de cambio de la TFGe fue -0,5 (RIC -1,8 a 1,3) ml/min/año.

Nuestros valores resultaron intermedios entre estos reportes, los pacientes perdieron -1,3 (RIC -5,6 a 2,2) ml/min/año. Incrementándose la pérdida conforme aumentaba el estadio (estadio 3A -0,9 (RIC: -4,7 a 2,5) ml/min/año, estadio 3B: -0,8 (RIC: -4,7 a 2,8) ml/min/año y estadio 4: -2,6 (RIC: -6,9 a 0,9) ml/min/año).

Progresión rápida de ERC

Respecto a la progresión rápida de ERC nosotros encontramos que el 27.9% de nuestra población tenía esta característica. Las cifras de progresión de ERC varían entre 13 %

y 70 % (95) (96). Dicha variabilidad podría explicarse parcialmente por el uso de diferentes ecuaciones para calcular la TFG, por las características de las poblaciones estudiadas, pero sobre todo por los diferentes criterios utilizados en los estudios para definir la progresión de la ERC.

Al-Aly et al. (97) usando las bases de datos nacionales del Departamento de Asuntos de Veteranos americanos, estudió retrospectivamente una cohorte de 4171 pacientes con ERC en etapa 3a (TFGe de 45 a 60 ml/min) seguidos longitudinalmente después de una mediana de 2,6 años, 994 (24 %) experimentaron una progresión rápida de la ERC ($>4\text{ml/min/año}$). Por su parte, Cheng (98) describió una cohorte de 7968 paciente chinos mayores de 50 años, a quienes se consideró como progresión rápida a una caída en 20% de la TFGe. Encontrando 660(8,3%) participantes con progresión rápida.

A su vez, el Estudio de Salud Cardiovascular (99) evaluó una cohorte de adultos mayores que vivían en 4 comunidades de EE.UU. Entre 4380 pacientes, se calculó la pendiente de disminución anual en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) utilizando las tasas de creatinina sérica, que se midieron al inicio, al 3er y al 7mo año de seguimiento. La progresión rápida se definió como una pérdida $\geq 3 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{año}$, y se encontró en 714 (16 %) personas.

Entre 13 029 participantes del estudio Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) (100), se definió progresión rápida como la disminución anual $\geq 5,65 \%$ en la TFGe, y afecto a 3257 (24,9%) pacientes. En el estudio realizado por Totoli (93) en 364 pacientes brasileiros mayores de 65 años con ERC estadios 3-5 sin diálisis, seguidos por 2,1 años, encontró 193 (57%) pacientes progresores rápidos (pérdida $>5\text{ml/min/año}$).

En nuestro medio, se realizó un estudio previo sobre progresión rápida de ERC en pacientes asegurados (101), con una mediana de seguimiento de 12 meses, encontrándose una progresión rápida en el 28% de pacientes, se consideró que esto podría variar con un mayor tiempo de seguimiento, sin embargo el resultado encontrado es similar al que se obtuvo en este estudio.

Al revisar la literatura en general, se observa que hay una heterogeneidad para establecer la definición de progresión rápida. Así, la progresión de la ERC se ha definido por la reducción en 25 o 50 % de la TFG (102), el cambio de categoría de ERC o el cambio medio anual de la TFG durante el seguimiento expresado en ml/min/año (23) lo cual hace difícil establecer una comparación.

Respecto a los pacientes diabéticos, un tercio de nuestra población lo era, y de ellos el 35,4% presento una progresión rápida. Aunque los estudios han examinado la relación entre la tasa anual de disminución de TFGe y el riesgo de daño renal y cardiovascular en individuos sanos y en pacientes con ERC (103) (104) (105), datos sobre esta relación en pacientes con diabetes son escasos. Un estudio japonés que observó a 1955 personas con diabetes tipo 2, con o sin albuminuria, durante 3 años, reportó que el 14% de los pacientes tuvieron una declinación rápida de la TFGe ($>7,3$ ml/min/año) (106). Otro estudio, también japonés, que incluyó 377 casos de nefropatía diabética comprobados por biopsia, con o sin albuminuria, informó que el 61% de ellos experimentó una progresión rápida (>5 ml/min/año) durante un seguimiento de 6,9 años (107). En una cohorte retrospectiva de pacientes adultos con DM2 y ERC 3-4 de 831 hospitales públicos de Tailandia (108) seguidos, hasta el ingreso a diálisis crónica o muerte, por una media de 29 meses, la tasa anual de disminución de TFGe fue de $-2,3$ ml/min/1,73 m² y el 14,4% tuvieron una progresión rápida. De otro lado, también

se ha descrito la progresión de la enfermedad sin proteinuria, Joslin (109) realizó el seguimiento de 286 individuos con diabetes tipo 1 y normo albuminuria durante 4 a 10 años, informando que el 10% de ellos experimentaron progresión rápida (pérdida $\geq 3,3$ ml/min/año).

Nosotros tuvimos 728 (30.2%) pacientes sin proteinuria al ingreso y a pesar de ello presentaron progresión rápida 81(11.1%) sujetos. Y, del total de pacientes normo proteinúricos, 178 (21,6%) eran diabéticos presentando progresión rápida solo 20 (6.9%).

Factores asociados a progresión de ERC

Respecto a los factores asociados a progresión de ERC, encontramos que la proteinuria fue el factor más importante, ya que es un marcador de daño renal, que identifica a los pacientes con mayor riesgo de resultados clínicos adversos, incluida la evolución a diálisis.

Tal como lo observo Turin (110) en la cohorte canadiense de 638 150 pacientes, la macro albuminuria (>300 mg/g) se asociaba a mayor cambio en la TFGe de $-2,16$ (IC95 %, $-2,37$ a $-1,95$) ml/min/año.

Nuestros resultados muestran que la proteinuria de gravedad creciente se asocia con una tasa más rápida de deterioro renal: así la proteinuria > 3 g/día representa un riesgo de 12,1 veces en comparación con la proteinuria entre 1 a 3 g/día, la cual incrementa el riesgo en 4.9 veces en comparación la proteinuria entre 0.15 y 1 g/día, y esta última a su vez aumenta en 2,8 veces el riesgo en relación con un paciente sin proteinuria.

Respecto a los otros factores que nosotros encontramos relevantes para progresión de ERC al igual que en la cohorte canadiense evaluada por Levin et al. (111) de 4231

pacientes con estadio 4, con una edad media menor a nuestra cohorte (67 versus 72 años) y una mediana de seguimiento menor que en nuestro caso (2.5 años vs 3.1 años). Las variables asociadas a progresión rápida en las que coincidimos fueron menor edad, TFGe más alta, menor nivel de hemoglobina, fosforo elevado, y mayor proteinuria. Para ellos el uso de IECAS y ARA2 resultaron protectores mientras que para nosotros solo el uso de IECAS.

Boudville et al. (112) realizaron en 2012 un estudio en Australia donde incluyeron 1328 pacientes con una TFGe media de 37,4 ml/min/1,73 m² y un seguimiento medio de 17,7 meses. El análisis multivariado mostró al igual que nosotros, menor edad, y, la TFGe inicial más baja, asociados con la progresión de la ERC.

Con respecto al estudio retrospectivo de pacientes con ERC realizado en Qatar (113) que evaluó 5370 pacientes, con una mediana de seguimiento de 9,3 años. los factores de progresión con los cuales coincidimos fue mayor grado de proteinuria y diferimos en el uso de ARA2 ya que en nuestro caso no alcanzo significancia.

En un estudio observacional retrospectivo (93) realizado en Sao Paulo en 364 pacientes, mayores de 65 años con ERC estadios 3-5 sin diálisis, seguidos por 2,1 años, los pacientes progresores al igual que en nuestro trabajo eran diabéticos, con fósforo sérico más alto y con proteinuria. Y, en la regresión logística ajustada por sexo y TFGe, la proteinuria se asoció de forma independiente con progresión rápida de ERC OR (1,83; IC 95 %, 1,17–2,86) al igual que en nuestro estudio.

Yuste (114), evaluó 300 pacientes españoles con ERC avanzada (61,2% varones, 33,1% diabéticos; edad 65,6±14 años), con un seguimiento de 19,4±10,1 meses, con una media de TFGe de 22,5±7,2 ml/min. En el análisis multivariante la progresión se asoció con la proteinuria y el fosforo elevado, al igual que en nuestro caso.

Un factor sobre el cual hacer énfasis es la edad. Los menores de 65 años, tienen más riesgo de progresión rápida, esto ya había sido descrito por Liu (115) en la cohorte canadiense, quien además encontró que tenían menos posibilidad de regresión de la enfermedad, por lo cual justifica un seguimiento y tratamiento más intensivos, incluso en etapas menos graves.

Nosotros encontramos, como único factor protector, el uso de IECAS consideramos que esto se debe al periodo de tiempo en el cual se realizó el estudio (2013-2019) en el cual era más frecuente el uso de estos fármacos versus el uso de ARA2, ya que está demostrado el papel protagónico del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) que incluye a ambas familias de fármacos, como piedra angular en el tratamiento de pacientes con ERC, especialmente del fenotipo proteinúrico (116).

Esto también se demostró en la evaluación del programa uruguayo de salud renal (117), donde encontraron que los pacientes que no usaron tratamiento con IECAS y/o ARA2 tuvieron una progresión a ERC terminal significativamente peor que el grupo que si recibió estos fármacos HR (4,23, IC del 95 % 1,28–13,92).

Estos pacientes eran más jóvenes que nuestros pacientes, edad media de $67,9 \pm 15$ años versus 72,7 (RIC 66,6 a 83,2) años en nuestro caso, con una TFGe media mayor: $42,1 \pm 23$ ml/min/1,73 m² para el grupo uruguayo y 35,5 (RIC 26,5 a 48,6) ml/min para nosotros, y con mayor número de diabéticos en nuestro caso (34,2% versus 27%)

Sobrevida renal

Evans et al. (118) en un metaanálisis realizado en pacientes con TFG < 30 ml/min, encontraron que los factores de riesgo asociados con ingreso a diálisis fueron la aparición de un evento cardiovascular durante el seguimiento, sexo masculino, raza

negra, diabetes, menor TFGe y mayor albuminuria e hipertensión sistólica. La mayor edad se asoció a un menor riesgo de ingreso a diálisis HR (IC 95% 0,69–0,80).

A diferencia de este estudio, nosotros encontramos que la menor edad aumentaba la posibilidad de ingreso a diálisis, esto tiene relación con el hecho de que los pacientes menores de 65 años eran los que tenían más riesgo de progresión rápida, debemos considerar además que los sistemas de salud son diferentes, en nuestro país no contamos con un programa de prevención renal establecido, lo cual hace que los pacientes hagan una evolución natural de la enfermedad, e ingresen con complicaciones tales como anemia crónica y lleguen a menor edad a diálisis. Sin embargo, si coincidimos en que a mayor estadio y mayor proteinuria se incrementa el riesgo de ingreso a diálisis.

De otro lado, la evaluación del programa Uruguayo de salud renal (119) evaluó 2219 pacientes de $67,4 \pm 13,5$ años, de los cuales el 52,5% eran del sexo masculino, 16,9% diabéticos y el 61,3% pertenecían al estadio 3, la evaluación multivariada mostró que los pacientes en estadio 4, diabéticos, hipertensos y con mayor proteinuria tenían más riesgo de llegar a diálisis, resultados que coinciden con lo que nosotros encontramos.

La edad es una variable que ha mostrado diferencias en la dirección de asociación con diferentes resultados. La asociación protectora entre la edad avanzada y el ingreso a diálisis se ha demostrado en algunos estudios previos (120) (121) pero no en todos (122). El aparente efecto protector de la edad puede atribuirse al evento competitivo de la muerte, pero también puede estar relacionado con la rapidez de la disminución de la TFGe (123) y el hecho de que el inicio de diálisis es una opción de tratamiento influenciada por la elección del paciente. Es más probable que los adultos mayores

elijan una atención conservadora o tengan actitudes negativas hacia el tratamiento dialítico (124).

Así mismo, en la cohorte tailandesa (108) de pacientes adultos con DM2 y ERC 3-4, los factores de riesgo asociados a menor sobrevida renal fueron la duración de la diabetes, la hipertensión sistólica, ácido úrico sérico alto, el mayor nivel de albuminuria y la TFGe basal baja.

Nuestro estudio encontró varios factores, similares a la literatura previa, asociados con un mayor riesgo de iniciar diálisis.

Anemia como factor asociado a progresión y sobrevida renal

Un punto importante para resaltar es la anemia como factor asociado tanto a sobrevida renal como progresión. La anemia es una comorbilidad frecuente de la ERC y se asocia con una carga considerable debido a la disminución de la calidad de vida relacionada con la salud del paciente y al aumento de la utilización de recursos sanitarios (125). En la cohorte colombiana (94) solo 1.9% de los pacientes tenía anemia y en el programa uruguayo de salud renal (126) el 22.3% de los pacientes, en comparación con nuestro hallazgo de 19,1% de nuestros pacientes. La prevalencia de anemia aumenta con el estadio de la ERC. En el análisis de NHANES, el 15,4% tenían anemia por ERC, y la prevalencia de anemia fue del 17,4%, 50,3% y 53,4% en las etapas 3, 4 y 5 de ERC, respectivamente (127). En nuestro caso según estadio encontramos 12,1%, 15,6 y 29,2 respectivamente.

Mortalidad

En nuestro trabajo el 25,4% de los pacientes evaluados falleció en un tiempo de seguimiento de 3,1 años (RIC 1,6 a 4,7), donde todos los pacientes contribuyeron con

8004,9 años-paciente de seguimiento, por su lado en la cohorte uruguaya (126) 30,5% de los pacientes fallecieron en un seguimiento de 5,2 (RIC 3,2 -7,9) años, en el caso de la cohorte colombiana (94) los pacientes contribuyeron con 14133 años-paciente de seguimiento, falleciendo solo el 7.5%.

En la evaluación de la base de datos canadiense (111) el 12% de los pacientes con rápida progresión y el 11% de los pacientes sin rápida progresión murió durante el seguimiento. En nuestro caso el 30.7% de los progresores rápidos y el 23.4% de los progresores lentos falleció.

En el estudio de veteranos de los EEUU (97) después de una mediana de 5,7 años, los pacientes con progresión rápida tenían un riesgo significativamente mayor de morir (RR 1,5; IC95 %: 1,3 a 1,8) en comparación con aquellos con progresión lenta, en nuestro caso la progresión rápida tenía un HR 1,2 (IC 1,0-1,5) para muerte en comparación con aquellos con progresión lenta.

Nuestras cifras, parecen ser más altas y esto puede ser explicado porque, aunque en este trabajo se reporta la experiencia de un programa de prevención secundaria renal, este no incluía seguimiento cardiovascular, y teniendo en cuenta que es la primera causa de muerte en pacientes renales, los pacientes quedan desprotegidos ante esta posibilidad.

Además, se realizó un análisis competitivo entre diálisis y muerte, es conocido que conforme la enfermedad progresa, el riesgo de morir también aumenta, debido al mayor riesgo cardiovascular, cuando comparamos nuestros hallazgos con la cohorte colombiana, encontramos coincidencias en que la edad avanzada se asocia a menor riesgo instantáneo de llegar a diálisis, mientras que el mayor estadio y mayor proteinuria incrementan este riesgo.

Los resultados de este estudio nos muestran la importancia de realizar una evaluación temprana de ERC en personas de riesgo.

Uno de cada diez peruanos tiene ERC, pero uno de cada 4 peruanos con factores de riesgo (diabetes, hipertensión arterial o edad mayor de 55 años) presenta ERC.

La diabetes y la hipertensión afectan aproximadamente al 30% de la población adulta, esto ha llevado a sugerir que el control de estas enfermedades aliviará la creciente carga de ERC. Esta suposición se basa en la premisa que la detección de ERC es parte de la atención estándar de estas patologías y que no se requieren intervenciones especiales en aquellos con problemas renales (128), sin embargo, en nuestro país, esto no es real, ya que aún no existe un Programa Nacional de Salud Renal que incluya estrategias de prevención primaria y secundaria.

En una revisión narrativa de la ERC en Perú, Herrera et al.(129) resaltan que el diagnóstico y el manejo de esta condición es deficiente: sólo el 8,9% de los pacientes con diabetes mellitus se realizan pruebas de albuminuria, aproximadamente la mitad de los pacientes en hemodiálisis son informados de su diagnóstico en el momento de su ingreso a diálisis, y sólo el 24% ha tenido al menos dos evaluaciones de un nefrólogo en el año anterior.

Aunque nuestro trabajo se centra en pacientes con TFGe menor de 60 ml/min, es decir pacientes de atención hospitalaria por la especialidad de Nefrología, en quienes el objetivo es la prevención secundaria y terciaria, lo más llamativo de nuestros hallazgos es el rol fundamental que asume la proteinuria, tanto para la progresión rápida como para la sobrevida renal, esto plantea la necesidad de diseñar una estructura para la atención y el seguimiento de estos pacientes, que asegure que puedan ser atendidos temprana y prioritariamente.

Iniciando con la prevención primaria en el primer nivel de atención con la finalidad de promocionar alimentación y hábitos saludables, control de glicemia y presión arterial y aplicación programada de pruebas de tamizaje sencillas (creatinina sérica y albuminuria) para identificar sujetos con ERC, debiendo realizarse este cribado en forma anual tal como lo establecen las guías de manejo nacionales e internacionales (20) (130)

Un reto para ello, son los costos que esto significaría, Flores et al(131) calcularon que para el año 2018, en el Perú existían 730 167 afiliados al Seguro Integral de Salud (SIS) con diabetes mellitus tipo 2 y 160 637 con nefropatía diabética; de estos últimos, 124 231 podrían atenderse en establecimientos de salud del primer nivel de atención, por tanto, el costo anual estimado del tamizaje y tratamiento sería de \$12 y \$32 por persona, respectivamente. Estimaba que el SIS requería anualmente \$8 458 360 para el financiamiento del tamizaje y \$3 931 654 para el tratamiento.

En EsSalud, se diseñó una Red de Salud Renal en la Red asistencial Rebagliati (9) que atiende al 30% de la población con seguridad social del país, basados en el Plan Nacional de Salud Renal institucional, para la detección y manejo de ERC en pacientes con diabetes y/o hipertensión arterial apoyados en 4 pilares: capacitación constante en temas de salud renal para profesionales de atención primaria liderados por nefrólogos, instalación de una base de datos que ayude en la búsqueda y seguimiento de pacientes, implementación de laboratorios para el muestreo y, sobre todo, el trabajo cooperativo entre atención primaria y especializada.

En este modelo, el nefrólogo intervino en la capacitación del personal de atención primaria para el tamizaje, estadiaje y seguimiento de pacientes y en el manejo directo de pacientes con enfermedad avanzada. Al mismo tiempo, que el médico de atención

primaria participó en el tamizaje, estadiaje y manejo de pacientes en estadios tempranos de ERC. De esta forma se lograron evaluar a 42 746 pacientes, y luego del tamizaje con creatinina sérica y relación albumina/creatinina en orina, se detectaron 12 132 (28,4%) personas con ERC. El estadio más frecuentemente identificado fue el 3a: 4,735 (39%). 6.214 (14,5%) pacientes presentaron moderada aumento de albuminuria (A2) y 1.335 (3,1%) aumento grave (A3). Esta experiencia, sin embargo, a pesar de haber sido exitosa, aún no ha sido replicada en otras redes sanitarias de EsSalud.

El otro punto fundamental es la prevención secundaria y terciaria con manejo multidisciplinario en hospitales que cuentan con nefrólogo, para el seguimiento estandarizado según estadio de los pacientes con ERC moderada a severa con el objetivo de disminuir la progresión, enlentecer la llegada a diálisis o en todo caso crear las condiciones para que sea de la mejor manera: con acceso vascular creado, con anemia tratada, con evaluación nutricional, y sobre todo con conocimiento del paciente y su familia de las alternativas de reemplazo renal.

Así mismo, la alta mortalidad que encontramos y que en 2/3 de los pacientes se produce antes de llegar a diálisis, que asumimos basados en la literatura(132) , que es de causa cardiovascular, obliga al trabajo con otras especialidades como Cardiología y Endocrinología con el objetivo común de controlar los factores de riesgo cardiovascular y tratar tempranamente dicha patología.

En este caso una vez más la detección temprana es imprescindible, está probado que la mortalidad se incrementa conforme la TFG disminuye y conforme la proteinuria se incrementa y que los pacientes con ERC son de alto riesgo cardiovascular (24) (130),

por tanto, es necesario establecer evaluaciones cardiovasculares regulares dentro del plan de manejo de pacientes con ERC.

VIII. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Entre las limitaciones del estudio tenemos que se trata de un estudio retrospectivo con datos de rutina lo que resultó en no tener datos completos de seguimiento para 30% de los pacientes elegibles. Sin embargo, se realizó una evaluación para valorar el sesgo de selección al excluir a los pacientes con seguimientos no completos que muestra que esta pérdida no parece influir en los resultados.

Así mismo, la proteinuria se midió con junta de 24 horas, lo cual puede llevar a errores asociados a la técnica, especialmente en pacientes adultos mayores. Las guías actuales recomiendan el uso de la relación albumina creatinina en orina al azar, que se indica como la prueba estándar, sin embargo, en el hospital evaluado aún se continúa usando la proteinuria en 24 horas debido a problemas logísticos.

Entre las fortalezas del estudio está que se trata de una población numerosa en el hospital más grande de la seguridad social, con características representativas respecto a la edad y etiología de ERC. El periodo de seguimiento fue largo, y a pesar de tener datos de rutina, estos se recolectaron dentro de un programa establecido de seguimiento, con un registro electrónico de datos.

Sin embargo, podría tener diferencias en el manejo y seguimiento respecto al Ministerio de Salud, ya que la Red Rebagliati cuenta con una población seleccionada, al pertenecer a la capital del país, podría tener ventajas respecto a la infraestructura, implementación y dotación de medicamentos.

IX. CONCLUSIONES

Nuestro estudio muestra que, en un centro especializado en el tiempo de seguimiento, un tercio de la población tuvo una progresión rápida y los factores pronósticos asociados fueron tener diabetes, anemia e hiperfosfatemia al momento del ingreso, el factor pronóstico principal fue la proteinuria de gravedad creciente, siendo el factor protector el uso de IECAS.

La sobrevida renal al año de seguimiento fue 98,7% (IC95% 98,1-99,1) y a los 5 años 68,3% (IC95% 65,4-70,9). Los factores pronósticos asociados fueron presencia de anemia al ingreso, mayor estadio de ERC y proteinuria.

Uno de cada cuatro pacientes falleció y el 70% de ellos lo hicieron antes de ingresar a diálisis. El análisis del riesgo competitivo entre muerte y diálisis indica que a mayor edad hay menor riesgo instantáneo de llegar a diálisis, pero el riesgo aumenta conforme se incrementa la proteinuria y el estadio de ERC.

X. RECOMENDACIONES

Se recomienda la implementación de programas de prevención primaria para el tamizaje de ERC con pruebas de cribado simples como la creatinina sérica y la albuminuria en orina al azar en pacientes con factores de riesgo especialmente diabéticos e hipertensos.

Se sugiere la implementación de programas de prevención secundaria en establecimientos que cuenten con especialidad de Nefrología, para el seguimiento estandarizado y multidisciplinario de pacientes con ERC con riesgo de progresión rápida en quienes se debe establecer tempranamente un protocolo nefroprotector y antiproteinurico, estos pacientes además deben tener un seguimiento cardiovascular debido a su alto riesgo.

Incluir obligatoriamente la determinación de los niveles de proteinuria e idealmente albuminuria dentro de la evaluación usual de un paciente renal, ya que es imprescindible para conocer su riesgo de progresión y de sobrevida renal, y junto con los otros determinantes permite establecer un tratamiento más intensivo en este grupo de pacientes.

El inicio de nefro protección con uso de IECAS o ARA2, es primordial para disminuir la progresión de ERC, y es un medicamento al cual se tiene acceso en todos los niveles de atención, se debe reforzar su uso en todos los pacientes elegibles.

El hallazgo de anemia al momento del ingreso, como factor de riesgo tanto para progresión como para menor sobrevida renal, nos muestra que los pacientes acuden tardíamente a evaluación, teniendo en cuenta que esta complicación se presenta en los estadios avanzados de la ERC, por lo cual es necesario establecer programas de

detección temprana, debido a que se trata de una enfermedad silenciosa y asintomática en los primeros estadios de enfermedad.

Es importante la evaluación del riesgo cardiovascular dentro de la evaluación usual del paciente con ERC, debido a la alta mortalidad asociada, por tanto, es importante estandarizar la evaluación en el seguimiento.

Este estudio resalta la relevancia de tener registros electrónicos de todos los eventos de salud de los pacientes, con datos representativos idealmente a nivel nacional, estandarizados y de buena calidad, esta información es crucial para determinar la magnitud real de la enfermedad y permitiría una mejor planificación de políticas de salud y una asignación adecuada de recursos para el manejo de la ERC, permitiendo la implementación de intervenciones dirigidas a disminuir la progresión de la enfermedad.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Evans M, Lewis RD, Morgan AR, Whyte MB, Hanif W, Bain SC, et al. A narrative review of chronic kidney disease in clinical practice: current challenges and future perspectives. *Adv Ther.* 2022 Jan;39(1):33–43.
2. Global Kidney Health Atlas - International Society of Nephrology [Internet]. [cited 2023 Jun 8]. Available from: <https://www.theisn.org/in-action/research/global-kidney-health-atlas/>
3. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2016;11(7): e0158765.
4. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, Carminati S, Remuzzi A, Perna A, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health.* 2016 May;4(5): e307-319.
5. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bull World Health Organ.* 2018 Jun 1;96(6):414-422D.
6. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet.* 2018 Nov 10;392(10159):2052–90.
7. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney International Supplements.* 2022 Apr 1;12(1):7–11.
8. Loza C, Ramos W. Análisis de la situación de la enfermedad renal crónica en el Perú, 2015. 1ra edición, Lima. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Epidemiología, 2016. <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/285012-analisis-de-la-situacion-de-la-enfermedad-renal-cronica-en-el-peru-2015>
9. Bravo-Zúñiga J, Gálvez-Inga J, Carrillo-Onofre P, Chávez-Gómez R, Castro-Monteverde P. Early detection of chronic renal disease: coordinated work between primary and specialized care in an ambulatory renal network of Peru. *J Bras Nefrol.* 2019 Mar 7;41(2):176–84.
10. James MT, Grams ME, Woodward M, Elley CR, Green JA, Wheeler DC, et al. A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, diabetes mellitus, and hypertension with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis.* 2015 Oct;66(4):602–12.

11. Cravedi P, Remuzzi G. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Oct;76(4):516–23.
12. Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int*. 1997 Jan;51(1):2–15.
13. Tuegel C, Bansal N. Heart failure in patients with kidney disease. *Heart*. 2017 Dec;103(23):1848–53.
14. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jun 12;375(9731):2073–81.
15. Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP, et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Apr;18(4):1307–15.
16. Epidemiología M de S de PCN de, Enfermedades P y C de. Boletín epidemiológico 10 - 2022. Semana epidemiológica del 06 al 12 de marzo del 2022. In: Boletín epidemiológico 10 - 2022 Semana epidemiológica del 06 al 12 de marzo del 2022 [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 8]. p. 308–39. Available from: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_202210_30_230802.pdf
17. Zanabria J. Brecha oferta-demanda de prestaciones en el control de la enfermedad renal crónica en EsSalud. Cátedra Villarreal. 2023 Jan 16;10.
18. Salud OP de la. Plan Estratégico de la Organización Panamericana de la Salud 2014-2019. ‘En pro de la salud: Desarrollo sostenible y equidad’. Documento Oficial;345 [Internet]. 2013 [cited 2020 Jun 22]; Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/4034>
19. Zavalaga LFL, Quiroz JAC, Fernández JO, Atencio CWR. Cuando crear sinergia no siempre es Salud: Análisis y propuesta en la evolución del Sistema de Salud en Perú. *Revista Médica Herediana*. 2020;31(1):56–9.
20. Bravo-Zúñiga J, Hinostroza-Sayas J, Goicochea Lugo S-, Dolores-Maldonado G, Brañez-Condorena A, Taype-Rondan A, et al. Guía de práctica clínica para el tamizaje, diagnóstico y manejo de la enfermedad renal crónica en estadios 1 al 3 en el Seguro Social del Perú (EsSalud). *Acta Médica Peruana*. 2020 oct; 37(4):518–31.
21. Bravo-Zúñiga J, Garcia-Gomero D, Dolores-Maldonado G, Hinostroza-Sayas J, Chávez-Gómez J, Rosas CM-S y, et al. Guía de práctica clínica para el manejo de la Enfermedad Renal Crónica estadios 3b, 4 y 5 en el Seguro Social

- de Salud del Perú (EsSalud). Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo [Internet]. 2023 Jun 10 [cited 2024 Jan 17];16(1). Available from:
<https://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/1709>
22. Resolución Ministerial N.º 862-2022-MINSA [Internet]. [cited 2023 Jun 8]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/3628485-862-2022-minsa>
 23. Levin A, Stevens P, Bilous RW, Coresh J, Francisco A, Jong PE, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013 Jan 1; 3:1–150.
 24. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 feb;39(2 Suppl 1): S1-266.
 25. Cieza J, Huamán C, Alvarez C, Gómez J, Castillo W. Prevalencia de insuficiencia renal crónica en la ciudad de Lima*Perú, enero 1990. *Rev peru epidemiol (Online)*. 1992;22–7.
 26. Francis ER, Kuo C-C, Bernabe-Ortiz A, Nessel L, Gilman RH, Checkley W, et al. Burden of chronic kidney disease in resource-limited settings from Peru: a population-based study. *BMC Nephrol*. 2015 Jul 24; 16:114.
 27. Rule AD, Glassock RJ. GFR estimating equations: getting closer to the truth? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Aug;8(8):1414–20.
 28. Turin TC, Hemmelgarn BR. Change in kidney function over time and risk for adverse outcomes: is an increasing estimated GFR harmful? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Aug;6(8):1805–6.
 29. Mitch WE, Walser M, Buffington GA, Lemann J. A simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet*. 1976 Dec 18;2(7999):1326–8.
 30. Rosansky SJ. Renal function trajectory is more important than chronic kidney disease stage for managing patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2012;36(1):1–10.
 31. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):861–9.
 32. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Mar 31;330(13):877–84.

33. Zhang A-H, Tam P, LeBlanc D, Zhong H, Chan CT, Bargman JM, et al. Natural history of CKD stage 4 and 5 patients following referral to renal management clinic. *Int Urol Nephrol*. 2009 Jul 4;41(4):977.
34. Li L, Astor BC, Lewis J, Hu B, Appel LJ, Lipkowitz MS, et al. Longitudinal progression trajectory of GFR among patients with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2012 Apr;59(4):504–12.
35. Boucquemont J, Heinze G, Jager KJ, Oberbauer R, Leffondre K. Regression methods for investigating risk factors of chronic kidney disease outcomes: the state of the art. *BMC Nephrology*. 2014 Mar 14;15(1):45.
36. Kovesdy CP, Anderson JE, Derose SF, Kalantar-Zadeh K. Outcomes associated with race in males with non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 May;4(5):973–8.
37. Leffondre K, Boucquemont J, Tripepi G, Stel VS, Heinze G, Dunkler D. Analysis of risk factors associated with renal function trajectory over time: a comparison of different statistical approaches. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Aug;30(8):1237–43.
38. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, Tonelli M, Larsen E, Ghali WA, et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int*. 2006 Jun;69(12):2155–61.
39. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006 Jun 8;354(23):2473–83.
40. Evans M, Grams ME, Sang Y, Astor BC, Blankestijn PJ, Brunskill NJ, et al. Risk Factors for prognosis in patients with severely decreased GFR. *Kidney Int Rep*. 2018 May;3(3):625–37.
41. Zhong J, Yang H-C, Fogo AB. A perspective on chronic kidney disease progression. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2016 Dec 14;312(3):F375–84.
42. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2008 [cited 2020 Jun 22]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51773/>
43. McClellan WM, Flanders WD. Risk factors for progressive chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Jul;14(7 Suppl 2): S65-70.
44. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int*. 1997 Jun;51(6):1908–19.

45. O'Hare AM, Batten A, Burrows NR, Pavkov ME, Taylor L, Gupta I, et al. Trajectories of Kidney Function Decline in the 2 Years Before Initiation of Long-term Dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2012 Apr;59(4):513–22.
46. 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 International.* 2020 Oct 1;98(4):849–59.
47. Tsai W-C, Wu H-Y, Peng Y-S, Ko M-J, Wu M-S, Hung K-Y, et al. Risk Factors for development and progression of chronic kidney disease: a systematic review and exploratory meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Mar;95(11): e3013.
48. Pottel H, Delanaye P, Weekers L, Selistre L, Goffin K, Gheysens O, et al. Age-dependent reference intervals for estimated and measured glomerular filtration rate. *Clin Kidney J.* 2017 Aug;10(4):545–51.
49. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Oct;18(10):2758–65.
50. Evans M, Fryzek JP, Elinder C-G, Cohen SS, McLaughlin JK, Nyrén O, et al. The natural history of chronic renal failure: results from an unselected, population-based, inception cohort in Sweden. *American Journal of Kidney Diseases.* 2005 Nov 1;46(5):863–70.
51. Jafar TH, Schmid CH, Stark PC, Toto R, Remuzzi G, Ruggenti P, et al. The rate of progression of renal disease may not be slower in women compared with men: a patient-level meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Oct;18(10):2047–53.
52. Gansevoort RT, Matsushita K, Velde M van der, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney International.* 2011 Jul 1;80(1):93–104.
53. Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, Matsushita K, Arnlov J, Astor BC, et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Feb;7(2):115–27.
54. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2009 May;20(5):1069–77.
55. Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, et al. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res.* 2008 Mar;31(3):433–41.

56. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA*. 2010 Feb 3;303(5):423–9.
57. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003 Aug 19;139(4):244–52.
58. Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, Tighiouart H, Landa M, de Jong P, et al. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jun;18(6):1959–65.
59. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):851–60.
60. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2021 Mar;99(3):559–69.
61. Bellasi A, Mandreoli M, Baldrati L, Corradini M, Di Nicolò P, Malmusi G, et al. Chronic kidney disease progression and outcome according to serum phosphorus in mild-to-moderate kidney dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Apr;6(4):883–91.
62. Da J, Xie X, Wolf M, Disthabanchong S, Wang J, Zha Y, et al. Serum phosphorus and progression of ckd and mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis*. 2015 Aug;66(2):258–65.
63. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanaspá MA, et al. Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2018 Jun;71(6):851–65.
64. Badve SV, Pascoe EM, Tikunov A, Boudville N, Brown FG, Cass A, et al. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020 Jun 25;382(26):2504–13.
65. Herrera-Añazco P, Atamari-Anahui N, Flores-Benites V. Número de nefrólogos, servicios de hemodiálisis y tendencia de la prevalencia de enfermedad renal crónica en el Ministerio de Salud de Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2019 Jan;36(1):62–7.
66. Martínez-Castelao A, Soler MJ, Górriz Teruel JL, Navarro-González JF, Fernández-Fernández B, de Alvaro Moreno F, et al. Optimizing the timing of

- nephrology referral for patients with diabetic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2021 Jan;14(1):5–8.
67. Lerner B, Desrochers S, Tangri N. Risk Prediction Models in CKD. *Semin Nephrol.* 2017 Mar;37(2):144–50.
 68. Ramspek CL, Evans M, Wanner C, Drechsler C, Chesnaye NC, Szymczak M, et al. Kidney failure prediction models: a comprehensive external validation study in patients with advanced CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2021 May 3;32(5):1174–86.
 69. Chronic kidney disease: assessment and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 [cited 2024 Jan 25]. (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574714/>
 70. Chan CT, Blankestijn PJ, Dember LM, Gallieni M, Harris DCH, Lok CE, et al. Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019 Jul;96(1):37–47.
 71. Peeters MJ, van Zuilen AD, van den Brand JA, Bots ML, Blankestijn PJ, Wetzels JFM, et al. Validation of the kidney failure risk equation in European CKD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Jul;28(7):1773–9.
 72. Collins GS, Omar O, Shanyinde M, Yu L-M. A systematic review finds prediction models for chronic kidney disease were poorly reported and often developed using inappropriate methods. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2013 Mar 1;66(3):268–77.
 73. Echouffo-Tcheugui JB, Kengne AP. Risk models to predict chronic kidney disease and its progression: a systematic review. *PLoS Med.* 2012;9(11):e1001344.
 74. Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, Cooper ME, de Zeeuw D, Grunfeld J-P, et al. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 Jul;1(4):761–7.
 75. Johnson ES, Thorp ML, Platt RW, Smith DH. Predicting the risk of dialysis and transplant among patients with CKD: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2008 Oct;52(4):653–60.
 76. Rucci P, Mandreoli M, Gibertoni D, Zuccalà A, Fantini MP, Lenzi J, et al. A clinical stratification tool for chronic kidney disease progression rate based on classification tree analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Mar;29(3):603–10.
 77. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA.* 2014 Jun 25;311(24):2518–31.

78. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA*. 2011 Apr 20;305(15):1553–9.
79. Ramspek CL, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C, van Diepen M. External validation of prognostic models: what, why, how, when, and where? *Clin Kidney J*. 2021 Jan;14(1):49–58.
80. Tangri N, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Appel LJ, Astor BC, et al. Multinational assessment of accuracy of equations for predicting risk of kidney failure: a meta-analysis. *JAMA*. 2016 Jan 12;315(2):164–74.
81. Wang Y, Nguyen FNHL, Allen JC, Lew JQL, Tan NC, Jafar TH. Validation of the kidney failure risk equation for end-stage kidney disease in Southeast Asia. *BMC Nephrol*. 2019 Dec 4;20(1):451.
82. 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;16(11): e1002955.
83. Kwek JL, Pang HQJ, Li H, Lim WWL, Choo JCJ, Choong HL, et al. Validation of the kidney failure risk equation in predicting the risk of progression to kidney failure in a multi-ethnic Singapore chronic kidney disease cohort. *Singapore Med J*. 2022 Jun;63(6):313–8.
84. Marks A, Fluck N, Prescott GJ, Robertson L, Simpson WG, Cairns Smith W, et al. Looking to the future: predicting renal replacement outcomes in a large community cohort with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Sep;30(9):1507–17.
85. Ramspek CL, Teece L, Snell KIE, Evans M, Riley RD, van Smeden M, et al. Lessons learnt when accounting for competing events in the external validation of time-to-event prognostic models. *Int J Epidemiol*. 2022 May 9;51(2):615–25.
86. van Geloven N, Giardiello D, Bonneville EF, Teece L, Ramspek CL, van Smeden M, et al. Validation of prediction models in the presence of competing risks: a guide through modern methods. *BMJ*. 2022 May 24;377: e069249.
87. Li L, Yang W, Astor BC, Greene T. Competing Risk Modeling: Time to Put it in Our Standard Analytical Toolbox. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Dec;30(12):2284–6.
88. Bravo-Zúñiga J, Chávez-Gómez R, Soto-Becerra P. Multicentre external validation of the prognostic model kidney failure risk equation in patients with CKD stages 3 and 4 in Peru: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2024 Jan 6;14(1): e076217.

89. Austin PC, Steyerberg EW, Putter H. Fine-Gray subdistribution hazard models to simultaneously estimate the absolute risk of different event types: Cumulative total failure probability may exceed 1. *Stat Med*. 2021 Aug 30;40(19):4200–12.
90. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011 Jun;79(12):1341–52.
91. Koye DN, Magliano DJ, Reid CM, Jepson C, Feldman HI, Herman WH, et al. Risk of progression of nonalbuminuric ckd to end-stage kidney disease in people with diabetes: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis*. 2018 Nov;72(5):653–61.
92. Halbesma N, Kuiken D-S, Brantsma AH, Bakker SJL, Wetzels JFM, De Zeeuw D, et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Sep;17(9):2582–90.
93. Tótolí C, Carvalho AB, Ammirati AL, Draibe SA, Canziani MEF. Associated factors related to chronic kidney disease progression in elderly patients. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219956.
94. Vesga JI, Cepeda E, Pardo CE, Paez S, Sanchez R, Sanabria RM. Chronic kidney disease progression and transition probabilities in a large preventive cohort in Colombia. *International Journal of Nephrology*. 2021 Apr 1;2021:e8866446.
95. Marks A, Fluck N, Prescott GJ, Robertson LM, Simpson WG, Smith WCS, et al. Definitions of progression in chronic kidney disease--predictors and relationship to renal replacement therapy in a population cohort with a 6-year follow-up. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Feb;29(2):333–41.
96. Baek SD, Baek CH, Kim JS, Kim SM, Kim JH, Kim SB. Does stage III chronic kidney disease always progress to end-stage renal disease? A ten-year follow-up study. *Scand J Urol Nephrol*. 2012 Jun;46(3):232–8.
97. Al-Aly Z, Zeringue A, Fu J, Rauchman MI, McDonald JR, El-Achkar TM, et al. Rate of kidney function decline associates with mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Nov;21(11):1961–9.
98. Cheng T-YD, Wen S-F, Astor BC, Tao XG, Samet JM, Wen CP. Mortality risks for all causes and cardiovascular diseases and reduced GFR in a middle-aged working population in Taiwan. *Am J Kidney Dis*. 2008 Dec;52(6):1051–60.

99. Rifkin DE, Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Siscovick D, Chonchol M, et al. Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults. *Arch Intern Med*. 2008 Nov 10;168(20):2212–8.
100. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Franceschini N, Astor BC, Coresh J. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Dec;20(12):2617–24.
101. Bravo-Zúñiga J, Chávez-Gómez R, Gálvez-Inga J, Villavicencio-Carranza M, Espejo-Sotelo J, Riveros-Aguilar M. Progresión de enfermedad renal crónica en un hospital de referencia de la Seguridad Social de Perú 2012-2015. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2017 jun 28;209–17.
102. Rahman M, Baimbridge C, Davis BR, Barzilay J, Basile JN, Henriquez MA, et al. Progression of kidney disease in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin versus usual care: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Kidney Dis*. 2008 Sep;52(3):412–24.
103. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436–46.
104. Kovesdy CP, Coresh J, Ballew SH, Woodward M, Levin A, Naimark DMJ, et al. Past Decline Versus Current eGFR and Subsequent ESRD Risk. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Aug;27(8):2447–55.
105. Turin TC, Jun M, James MT, Tonelli M, Coresh J, Manns BJ, et al. Magnitude of rate of change in kidney function and future risk of cardiovascular events. *Int J Cardiol*. 2016 Jan 1;202: 657–65.
106. Yoshida Y, Kashiwabara K, Hirakawa Y, Tanaka T, Noso S, Ikegami H, et al. Conditions, pathogenesis, and progression of diabetic kidney disease and early decliner in Japan. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Mar;8(1): e000902.
107. Furuichi K, Shimizu M, Yamanouchi M, Hoshino J, Sakai N, Iwata Y, et al. Clinicopathological features of fast eGFR decliners among patients with diabetic nephropathy. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Jun;8(1): e001157.
108. Kaewput W, Thongprayoon C, Chewcharat A, Rangsri R, Satirapoj B, Kaewput C, et al. Rate of kidney function decline and factors predicting progression of kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients with reduced kidney function: A nationwide retrospective cohort study. *Ther Apher Dial*. 2020 Dec;24(6):677–87.
109. Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, Gohda T, Smiles A, Eckfeldt JH, et al. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes Care*. 2014;37(1):226–34.

110. Turin TC, James M, Ravani P, Tonelli M, Manns BJ, Quinn R, et al. Proteinuria and rate of change in kidney function in a community-based population. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Oct;24(10):1661–7.
111. Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M, Er L. Variability and risk factors for kidney disease progression and death following attainment of stage 4 CKD in a referred cohort. *Am J Kidney Dis*. 2008 Oct;52(4):661–71.
112. Boudville N, Kemp A, Moody H, Fassett RG, Pedagogos E, Nelson C, et al. Factors associated with chronic kidney disease progression in Australian nephrology practices. *Nephron Clin Pract*. 2012;121(1–2):c36-41.
113. Hamdi AF, Fawzy A, Abuhelaiqa E, Asim M, Nuaman A, Ashur A, et al. Risk factors associated with chronic kidney disease progression: Long-term retrospective analysis from Qatar. *Qatar Med J*. 2022;2022(4):57.
114. Yuste C, Barraca D, Aragoncillo-Sauco I, Vega-Martínez A, Abad S, Verdalles-Guzmán Ú, et al. Factors related with the progression of chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2013;33(5):685–91.
115. Liu P, Quinn RR, Lam NN, Al-Wahsh H, Sood MM, Tangri N, et al. Progression and regression of chronic kidney disease by age among adults in a population-based cohort in Alberta, Canada. *JAMA Netw Open*. 2021 Jun 1;4(6): e2112828.
116. Persson F, Borg R, Rossing P. A narrative review of new treatment options for chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Ann Transl Med*. 2021 Apr;9(8):716.
117. Silvariño R, Rios P, Baldovinos G, Chichet MA, Perg N, Sola L, et al. Is Chronic kidney disease progression influenced by the type of renin-angiotensin-system blocker used? *Nephron*. 2019;143(2):100–7.
118. Evans M, Grams ME, Sang Y, Astor BC, Blankestijn PJ, Brunskill NJ, et al. Risk factors for prognosis in patients with severely decreased GFR. *Kidney Int Rep*. 2018 May;3(3):625–37.
119. Schwedt E, Solá L, Ríos PG, Mazzuchi N, National Renal Healthcare Program. Improving the management of chronic kidney disease in Uruguay: a National Renal Healthcare Program. *Nephron Clin Pract*. 2010;114(1):c47-59.
120. Lundström UH, Gasparini A, Bellocco R, Qureshi AR, Carrero J-J, Evans M. Low renal replacement therapy incidence among slowly progressing elderly chronic kidney disease patients referred to nephrology care: an observational study. *BMC Nephrol*. 2017 Feb 10;18(1):59.
121. Yang W, Xie D, Anderson AH, Joffe MM, Greene T, Teal V, et al. Association of kidney disease outcomes with risk factors for ckd: findings from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis*. 2014 Feb;63(2):236–43.

122. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA*. 2012 Dec 12;308(22):2349–60.
123. El-Ghoul B, Elie C, Sqalli T, Jungers P, Daudon M, Grünfeld J-P, et al. Nonprogressive kidney dysfunction and outcomes in older adults with chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Dec;57(12):2217–23.
124. Visser A, Dijkstra GJ, Kuiper D, de Jong PE, Franssen CFM, Gansevoort RT, et al. Accepting or declining dialysis: considerations taken into account by elderly patients with end-stage renal disease. *J Nephrol*. 2009;22(6):794–9.
125. Garlo K, Williams D, Lucas L, Wong R, Botler J, Abramson S, et al. Severity of anemia predicts hospital length of stay but not readmission in patients with chronic kidney disease: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jun;94(25): e964.
126. Rios P, Sola L, Ferreiro A, Silvariño R, Lamadrid V, Ceretta L, et al. Adherence to multidisciplinary care in a prospective chronic kidney disease cohort is associated with better outcomes. *PLoS One*. 2022;17(10): e0266617.
127. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One*. 2014;9(1): e84943.
128. Francis A, Harhay MN, Ong ACM, Tummalapalli SL, Ortiz A, Fogo AB, et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat Rev Nephrol*. 2024 Apr 3;
129. Herrera- Añazco P, Pacheco-Mendoza J, Taype-Rondan A. La enfermedad renal crónica en el Perú: Una revisión narrativa de los artículos científicos publicados. *Acta Médica Peruana*. 2016 Apr;33(2):130–7.
130. 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): S117–314.
131. Flores-Benites VV, Comesaña-Reyes RE, Nd Z-R, Gendrau-Castillo LJ. Financiamiento del cribado y tratamiento de la nefropatía diabética en el primer nivel de atención por el seguro integral de salud, Perú. *Value in Health*. 2017 oct 1;20(9): A922.
132. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: pathophysiological insights and therapeutic options. *Circulation*. 2021 Mar 16;143(11):1157–72.

XII. ANEXOS

Gráfico suplementario N° 1: Distribución de la variable tiempo de seguimiento

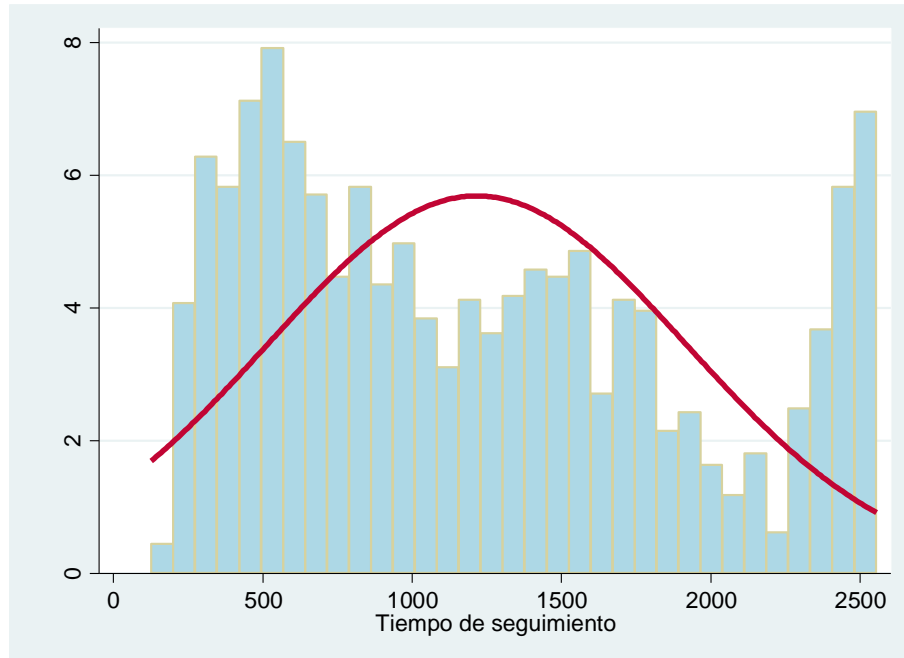
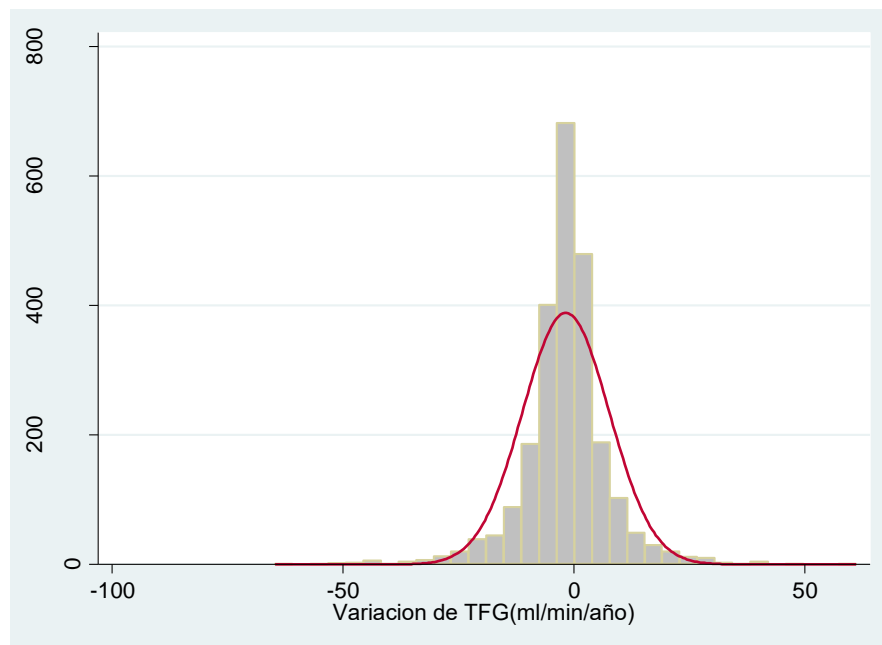


Gráfico suplementario N° 2: Distribución de la variable variación de la tasa de filtración glomerular por año



	Percentiles Smallest			
1%	-31.43	-64.68		
5%	-16.37	-56.24		
10%	-11.05	-52.14	Obs	2403
25%	-5.66	-51.27	Sum of Wgt.	2403
50%	-1.28		Mean	-1.747037
Largest			Std. Dev.	9.398297
75%	2.2	39.89		
90%	7.52	41.53	Variance	88.32798
95%	11.87	47.16	Skewness	-.3864813
99%	25.67	61.06	Kurtosis	9.252219

Gráfico suplementario N° 3: Distribución de la variable edad

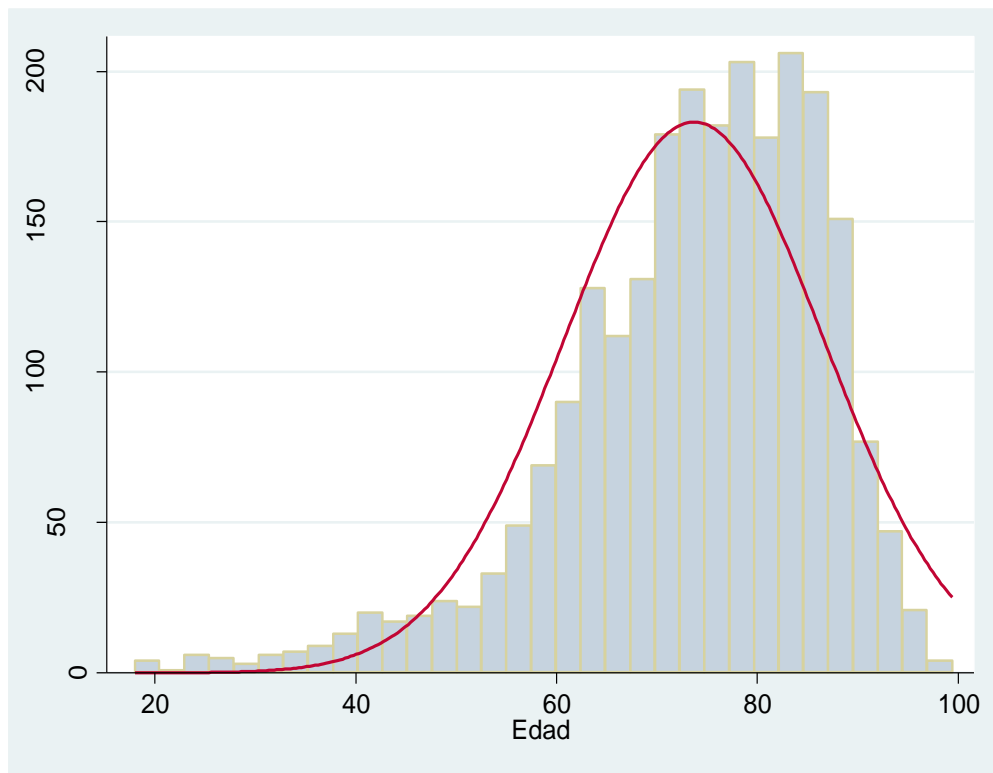


Gráfico Suplementario N° 4: Curva ROC para el Modelo de Regresión Logística. Factores relacionados a la progresión de ERC estadio 3-4 y sobrevida renal en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

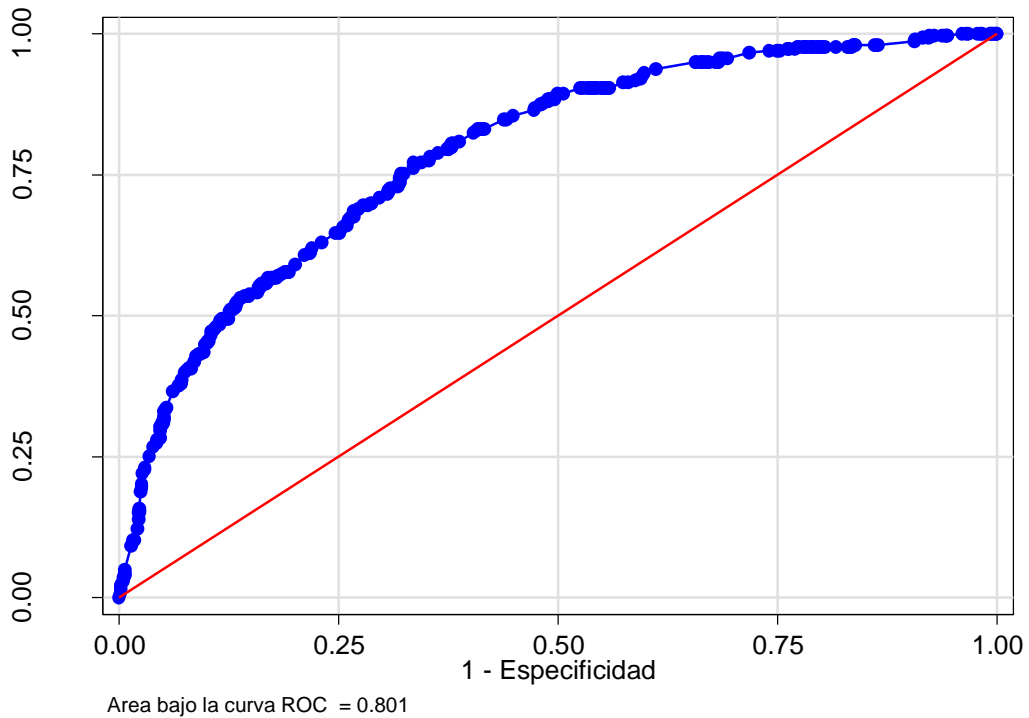


Tabla suplementaria N° 1: Sobrevida renal por año. Factores relacionados a la progresión de ERC estadio 3-4 y sobrevida renal en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

Año	Total	Muerte renal	Censurados	Sobrevida	Error estándar	IC 95%	
1er año	2403	30	194	0.987	0.002	0.981	0.991
2do año	2179	92	479	0.940	0.005	0.929	0.950
3er año	1608	75	327	0.891	0.007	0.876	0.905
4to año	1206	100	254	0.809	0.010	0.788	0.828
5to año	852	107	237	0.691	0.014	0.663	0.717
6to año	508	54	108	0.609	0.016	0.576	0.639
7mo año	346	100	246	0.336	0.022	0.293	0.379

Tabla Suplementaria N° 2: Sobrevida renal por mes. Factores relacionados a la progresión de ERC estadio 3-4 y sobrevida renal en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

Intervalo	Total	Muerte renal	Censurados	Sobrevida	Error estándar	IC 95%	
120 150	2403	0	1	1.000	0.000		
180 210	2402	2	19	0.999	0.001	0.997	0.9998
210 240	2381	4	21	0.998	0.001	0.994	0.9989
240 270	2356	1	24	0.997	0.001	0.994	0.9986
270 300	2331	6	34	0.995	0.002	0.991	0.9968
300 330	2291	8	36	0.991	0.002	0.986	0.9941
330 360	2247	7	51	0.988	0.002	0.982	0.9916
360 390	2189	6	28	0.985	0.003	0.979	0.9893
390 420	2155	5	37	0.983	0.003	0.977	0.9874
420 450	2113	4	40	0.981	0.003	0.974	0.9858
450 480	2069	9	53	0.977	0.003	0.969	0.9821
480 510	2007	4	43	0.975	0.003	0.967	0.9804
510 540	1960	8	40	0.971	0.004	0.963	0.9769
540 570	1912	6	64	0.968	0.004	0.959	0.9742
570 600	1842	10	33	0.962	0.004	0.953	0.9696
600 630	1799	8	49	0.958	0.004	0.948	0.9657
630 660	1742	13	25	0.951	0.005	0.940	0.9593
660 690	1704	5	33	0.948	0.005	0.937	0.9568
690 720	1666	13	28	0.940	0.005	0.929	0.95
720 750	1625	6	28	0.937	0.006	0.925	0.9468
750 780	1591	8	24	0.932	0.006	0.920	0.9425
780 810	1559	3	27	0.930	0.006	0.918	0.9409
810 840	1529	11	41	0.924	0.006	0.911	0.9347
840 870	1477	6	31	0.920	0.006	0.907	0.9312
870 900	1440	5	23	0.917	0.006	0.903	0.9283
900 930	1412	7	29	0.912	0.007	0.898	0.9241
930 960	1376	6	36	0.908	0.007	0.894	0.9204
960 990	1334	5	33	0.905	0.007	0.890	0.9172
990 1020	1296	1	23	0.904	0.007	0.889	0.9166
1020 1050	1272	11	22	0.896	0.007	0.881	0.9093
1050 1080	1239	6	17	0.892	0.008	0.876	0.9053
1080 1110	1216	5	14	0.888	0.008	0.872	0.9019
1110 1140	1197	5	18	0.884	0.008	0.868	0.8985
1140 1170	1174	9	20	0.877	0.008	0.861	0.8921
1170 1200	1145	10	17	0.870	0.008	0.852	0.885
1200 1230	1118	3	27	0.867	0.008	0.850	0.8828
1230 1260	1088	6	23	0.862	0.009	0.845	0.8783
1260 1290	1059	6	19	0.857	0.009	0.839	0.8737

1290	1320	1034	9	18	0.850	0.009	0.831	0.8667
1320	1350	1007	8	19	0.843	0.009	0.824	0.8604
1350	1380	980	9	25	0.835	0.010	0.816	0.8531
1380	1410	946	8	20	0.828	0.010	0.808	0.8464
1410	1440	918	18	25	0.812	0.010	0.790	0.831
1440	1470	875	10	19	0.802	0.011	0.780	0.8222
1470	1500	846	6	25	0.797	0.011	0.774	0.8168
1500	1530	815	8	24	0.789	0.011	0.766	0.8094
1530	1560	783	8	28	0.780	0.011	0.757	0.8017
1560	1590	747	9	29	0.771	0.012	0.747	0.7927
1590	1620	709	10	15	0.760	0.012	0.735	0.7823
1620	1650	684	8	12	0.751	0.012	0.726	0.7739
1650	1680	664	11	23	0.738	0.013	0.712	0.762
1680	1710	630	10	18	0.726	0.013	0.700	0.7508
1710	1740	602	6	13	0.719	0.013	0.692	0.7439
1740	1770	583	11	14	0.705	0.014	0.678	0.7309
1770	1800	558	6	19	0.698	0.014	0.670	0.7236
1800	1830	533	11	15	0.683	0.014	0.654	0.7098
1830	1860	507	5	11	0.676	0.014	0.647	0.7033
1860	1890	491	4	14	0.671	0.015	0.641	0.698
1890	1920	473	4	17	0.665	0.015	0.635	0.6926
1920	1950	452	4	9	0.659	0.015	0.629	0.687
1950	1980	439	8	14	0.647	0.015	0.616	0.6755
1980	2010	417	4	6	0.640	0.015	0.609	0.6695
2010	2040	407	3	5	0.636	0.016	0.604	0.6651
2040	2070	399	2	2	0.632	0.016	0.601	0.662
2070	2100	395	4	4	0.626	0.016	0.594	0.6559
2100	2130	387	4	9	0.619	0.016	0.587	0.6497
2130	2160	374	6	3	0.609	0.016	0.577	0.6403
2160	2190	365	6	13	0.599	0.016	0.566	0.6306
2190	2220	346	0	6	0.599	0.016	0.566	0.6306
2220	2250	340	2	2	0.596	0.017	0.563	0.6272
2250	2280	336	2	9	0.592	0.017	0.559	0.6238
2280	2310	325	5	12	0.583	0.017	0.549	0.6151
2310	2340	308	3	17	0.577	0.017	0.543	0.6096
2340	2370	288	6	15	0.565	0.017	0.530	0.5979
2370	2400	267	11	24	0.540	0.018	0.504	0.5751
2400	2430	232	10	44	0.515	0.019	0.477	0.5511
2430	2460	178	6	26	0.496	0.020	0.457	0.5339
2460	2490	146	10	21	0.459	0.021	0.417	0.5007
2490	2520	115	10	32	0.413	0.024	0.366	0.459
2520	2550	73	29	33	0.201	0.030	0.146	0.2621
2550	2580	11	6	5	0.059	0.033	0.016	0.1452

Tabla suplementaria N° 3: Sobrevida de pacientes con Enfermedad renal crónica estadio 3-4 por año. Factores relacionados a la progresión de ERC estadio 3-4 y sobrevida renal en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

Año	Total	Muertes	Censuras	Sobrevida	Error estándar	IC 95%	
1er año	2403	68	156	0.971	0.004	0.963	0.977
2do año	2179	167	404	0.889	0.007	0.875	0.902
3er año	1608	119	283	0.817	0.009	0.798	0.833
4to año	1206	116	238	0.730	0.011	0.707	0.751
5to año	852	65	279	0.663	0.013	0.637	0.687
6to año	508	48	114	0.592	0.015	0.563	0.621
7mo año	346	29	317	0.501	0.020	0.461	0.539

Tabla suplementaria N° 4: sobrevida de pacientes con Enfermedad renal crónica estadio 3-4 por mes. Factores relacionados a la progresión de ERC estadio 3-4 y sobrevida renal en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

Intervalo	Total	Muertes	Censuras	Sobrevida	Error estándar	IC 95%	
120 150	2403	0	1	1	0		
180 210	2402	7	14	0.997	0.001	0.994	0.999
210 240	2381	8	17	0.994	0.002	0.990	0.996
240 270	2356	7	18	0.991	0.002	0.986	0.994
270 300	2331	15	25	0.984	0.003	0.979	0.989
300 330	2291	14	30	0.978	0.003	0.972	0.984
330 360	2247	15	43	0.972	0.003	0.964	0.978
360 390	2189	11	23	0.967	0.004	0.959	0.973
390 420	2155	10	32	0.962	0.004	0.954	0.969
420 450	2113	16	28	0.955	0.004	0.946	0.963
450 480	2069	15	47	0.948	0.005	0.938	0.956
480 510	2007	9	38	0.944	0.005	0.933	0.952
510 540	1960	16	32	0.936	0.005	0.925	0.945

540 570	1912	19	51	0.926	0.006	0.915	0.937
570 600	1842	13	30	0.920	0.006	0.908	0.931
600 630	1799	20	37	0.910	0.006	0.897	0.921
630 660	1742	13	25	0.903	0.006	0.889	0.915
660 690	1704	8	30	0.898	0.007	0.885	0.911
690 720	1666	13	28	0.891	0.007	0.877	0.904
720 750	1625	11	23	0.885	0.007	0.871	0.898
750 780	1591	15	17	0.877	0.007	0.862	0.890
780 810	1559	14	16	0.869	0.008	0.853	0.883
810 840	1529	11	41	0.863	0.008	0.847	0.877
840 870	1477	13	24	0.855	0.008	0.839	0.870
870 900	1440	7	21	0.851	0.008	0.834	0.866
900 930	1412	12	24	0.844	0.008	0.827	0.859
930 960	1376	9	33	0.838	0.008	0.821	0.854
960 990	1334	11	27	0.831	0.009	0.813	0.847
990 1020	1296	7	17	0.826	0.009	0.809	0.843
1020 1050	1272	10	23	0.820	0.009	0.802	0.837
1050 1080	1239	2	21	0.819	0.009	0.800	0.835
1080 1110	1216	8	11	0.813	0.009	0.795	0.830
1110 1140	1197	6	17	0.809	0.009	0.790	0.826
1140 1170	1174	13	16	0.800	0.009	0.781	0.818
1170 1200	1145	10	17	0.793	0.010	0.773	0.811
1200 1230	1118	8	22	0.787	0.010	0.767	0.806
1230 1260	1088	10	19	0.780	0.010	0.760	0.799
1260 1290	1059	8	17	0.774	0.010	0.754	0.793
1290 1320	1034	9	18	0.767	0.010	0.746	0.787
1320 1350	1007	9	18	0.760	0.010	0.739	0.780
1350 1380	980	15	19	0.749	0.011	0.727	0.769
1380 1410	946	3	25	0.746	0.011	0.724	0.766
1410 1440	918	12	31	0.736	0.011	0.714	0.757
1440 1470	875	10	19	0.728	0.011	0.705	0.749
1470 1500	846	7	24	0.722	0.011	0.699	0.743
1500 1530	815	4	28	0.718	0.011	0.695	0.740
1530 1560	783	6	30	0.712	0.012	0.689	0.734
1560 1590	747	8	30	0.705	0.012	0.681	0.727
1590 1620	709	4	21	0.701	0.012	0.677	0.723
1620 1650	684	4	16	0.696	0.012	0.672	0.719
1650 1680	664	7	27	0.689	0.012	0.664	0.712
1680 1710	630	4	24	0.684	0.012	0.660	0.708
1710 1740	602	4	15	0.680	0.012	0.655	0.703
1740 1770	583	7	18	0.672	0.013	0.646	0.696
1770 1800	558	3	22	0.668	0.013	0.642	0.692
1800 1830	533	6	20	0.660	0.013	0.634	0.685
1830 1860	507	6	10	0.652	0.013	0.626	0.678

1860 1890	491	2	16	0.650	0.013	0.623	0.675
1890 1920	473	6	15	0.641	0.014	0.614	0.667
1920 1950	452	4	9	0.636	0.014	0.608	0.662
1950 1980	439	5	17	0.628	0.014	0.600	0.655
1980 2010	417	2	8	0.625	0.014	0.597	0.652
2010 2040	407	6	2	0.616	0.014	0.587	0.643
2040 2070	399	3	1	0.611	0.015	0.582	0.639
2070 2100	395	2	6	0.608	0.015	0.579	0.636
2100 2130	387	3	10	0.603	0.015	0.574	0.632
2130 2160	374	1	8	0.602	0.015	0.572	0.630
2160 2190	365	7	12	0.590	0.015	0.560	0.619
2190 2220	346	3	3	0.585	0.015	0.554	0.614
2220 2250	340	2	2	0.581	0.015	0.551	0.611
2250 2280	336	3	8	0.576	0.016	0.545	0.606
2280 2310	325	3	14	0.571	0.016	0.539	0.601
2310 2340	308	3	17	0.565	0.016	0.533	0.596
2340 2370	288	4	17	0.557	0.016	0.525	0.588
2370 2400	267	2	33	0.552	0.016	0.520	0.584
2400 2430	232	2	52	0.547	0.017	0.514	0.579
2430 2460	178	1	31	0.544	0.017	0.510	0.576
2460 2490	146	2	29	0.535	0.018	0.500	0.569
2490 2520	115	3	39	0.519	0.020	0.480	0.556
2520 2550	73	1	61	0.506	0.023	0.461	0.550
2550 2580	11	0	11	0.506	0.023	0.461	0.550
