

TESIS DOCTORAL

Título:

“MORTALIDAD EN PACIENTES EN DIÁLISIS: IMPORTANCIA Y DESARROLLO DE NUEVOS MÉTODOS FIABLES DE PREDICCIÓN”

“DIALYSIS PATIENTS MORTALITY: DEVELOPMENT OF NEW RELIABLE PREDICTION METHODS”

Directores:

- RODRIGUEZ PORTILLO, JUAN MARIANO
- MARTIN MALO, ALEJANDRO

Autor de la tesis:

- GARCÍA MONTEMAYOR, VICTORIA EUGENIA

Programa de doctorado: Biomedicina

Fecha de depósito tesis en el Idep: 22/12/2021



Consejería de Salud y Familias
SERVICIO ANDALUZ DE SALUD

Hospital Universitario Reina Sofía

TITULO: *MORTALIDAD EN PACIENTES EN DIÁLISIS: IMPORTANCIA Y
DESARROLLO DE NUEVOS METODOS FIABLES DE PREDICCIÓN*

AUTOR: *Victoria García Montemayor*

© Edita: UCOPress. 2022
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

<https://www.uco.es/ucopress/index.php/es/>
ucopress@uco.es



Departamento de Medicina, Dermatología y Otorrinolaringología

Universidad de Córdoba

MORTALIDAD EN PACIENTES EN DIÁLISIS: IMPORTANCIA Y DESARROLLO DE NUEVOS MÉTODOS FIABLES DE PREDICCIÓN

Tesis Doctoral propuesta por Victoria Eugenia García Montemayor, licenciada en Medicina, especialista en Nefrología, para optar al grado de Doctor

DIRECTORES

- RODRIGUEZ PORTILLO, JUAN MARIANO.
 - Categoría: CATEDRÁTICO DE UNIVERSIDAD
 - Departamento: MEDICINA (MEDICINA, DERMA, OTORRINO)
 - Universidad de Córdoba

- MARTIN MALO, ALEJANDRO.
 - Categoría: CATEDRÁTICO DE UNIVERSIDAD
 - Departamento: MEDICINA (MEDICINA, DERMA, OTORRINO)
 - Universidad de Córdoba



TÍTULO DE LA TESIS: “MORTALIDAD EN PACIENTES EN DIÁLISIS: IMPORTANCIA Y DESARROLLO DE NUEVOS MÉTODOS FIABLES DE PREDICCIÓN”

DOCTORANDO/A: VICTORIA EUGENIA GARCIA MONTEMAYOR

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

La doctoranda D^a Victoria Eugenia García Montemayor presenta un trabajo original en el que se plantea identificar un modelo predictivo de mortalidad en pacientes en hemodiálisis utilizando un método basado en inteligencia artificial como es el Random Forest. Este trabajo es muy robusto metodológicamente ya que se validan los resultados obtenidos con los datos de mortalidad real. Otro aspecto muy original es que se compara el poder de predicción de Random Forest frente a los tradicionales métodos estadísticos de regresión.

Este proyecto de tesis ha sido realizado bajo mi dirección y la del Prof. Juan Mariano Rodríguez Portillo. La doctoranda pertenece a nuestro equipo de investigación del Hospital Universitario Reina Sofía y del IMIBIC. Hay que resaltar que desde su incorporación ha adquirido conocimientos técnicos y científicos, que le están permitiendo desarrollar una brillante carrera investigadora. Esta actividad desarrollada, unida a una gran capacidad de trabajo y espíritu de sacrificio la ha capacitado para el diseño de un proyecto original, que forma parte de una línea de investigación plenamente consolidada, en la que la doctoranda ha colaborado activamente en la elaboración y publicación de varios trabajos relevantes y presentaciones en Congresos de ámbito nacional e internacional, en los que ha jugado un papel determinante. Adicionalmente, ha colaborado en el desarrollo de actividades docentes, tanto prácticas como teóricas. El planteamiento de la hipótesis está bien justificado, la bibliografía está actualizada y la metodología empleada es acorde a los objetivos propuestos. Los resultados son originales y están claramente definidos.

Esta hipótesis de trabajo ha contestado adecuadamente los objetivos propuestos inicialmente, pero ha dejado abiertas nuevas preguntas que se deberán ir solventando con nuevos estudios. Los resultados obtenidos con esta tesis, son originales y tienen una implementación inmediata en la práctica clínica, para el manejo de los pacientes urémicos en hemodiálisis, pudiéndose considerar un importante resultado en salud.

Por todo ello, considero que esta tesis doctoral cumple todos los requisitos exigidos para ser juzgada

MARTIN MALO
ALEJANDRO -
13695596Q

Firmado digitalmente por
MARTIN MALO ALEJANDRO
- 13695596Q
Fecha: 2021.12.12 18:52:38
+01'00'

Córdoba, 13 de diciembre de 2021

Firma del/de los director/es

Fdo. Alejandro Martín Malo

Fdo.: _____



TÍTULO DE LA TESIS: “MORTALIDAD EN PACIENTES EN DIÁLISIS: IMPORTANCIA Y DESARROLLO DE NUEVOS MÉTODOS FIABLES DE PREDICCIÓN”

DOCTORANDO/A: VICTORIA EUGENIA GARCIA MONTEMAYOR

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

El trabajo de investigación que ha sido realizado por D^a Victoria Eugenia García Montemayor responde una pregunta actual. Podríamos establecer métodos de análisis más avanzados como Inteligencia Artificial para analizar con más precisión las variables que predicen la muerte en nuestros pacientes en Hemodiálisis. Ella ha podido contestar a esta pregunta porque ha usado una gran base de datos de enfermos en hemodiálisis que incluye no solo muchos pacientes sino también un periodo largo de seguimiento donde se ha recogido los fallecimientos de estos enfermos. Ha comparado métodos estadísticos clásicos con nuevos como Random Forest y al final los resultados han sido sorprendentes a favor del Inteligencia artificial - Random Forest. El éxito del trabajo es totalmente atribuible a la doctoranda que ha dedicado horas y horas de análisis y de estudio. Los resultados se han publicado en una revista de Nefrología de impacto (CKJ) y el éxito de este trabajo es la repercusión que tiene sobre los futuros análisis de poblacionales de pacientes. A los Nefrólogos nos está convenciendo que la inclusión de variables en un estudio no debería ser preestablecido sino abierto a posibilidades no sujetas a sesgo. Esto es el resultado de su trabajo y por ello afirmo sin reserva que está preparada para presentar sus resultados para obtener el grado de Doctor.

Quiero también destacar su predisposición a colaborar en trabajos de investigación con sus colegas y su facilidad para compartir conocimiento con los estudiantes.

Me satisface decir que durante este periodo ha aprendido a organizar sus trabajos de investigación basándose en preguntas concretas basadas en razonamientos sólidos avanzar una hipótesis, establecer un método para demostrar su hipótesis, explicar sus resultados y contrastarlos con otros en una discusión inteligente y llegar a una conclusión valida que aporte nuevas perspectivas. El Profesor A Martin Malo y yo estamos ilusionados con colaborar con Victoria García Montemayor en su futura carrera como investigadora.

Por todo lo expresado creo firmemente que este trabajo está preparado para ser evaluado como tesis doctoral

Córdoba, 13 de diciembre de 2021

Firma del/de los director/es

RODRIGUEZ
PORTILLO
JUAN -
45057432H

Firmado digitalmente
por RODRIGUEZ
PORTILLO JUAN -
45057432H
Fecha: 2021.12.13
11:05:05 +01'00'

Fdo. Mariano Rodríguez Portillo

AGRADECIMIENTOS

Finalmente va a ser posible, voy a leer mi tesis doctoral. Tras varios años de trabajo me gustaría agradecer a todos y todas los que han participado en este proyecto y lo han hecho posible.

Agradecer al Dr. Pedro Aljama, por ser entusiasta de esta idea de “la inteligencia artificial” y ponerme a disposición este proyecto, el cual no hubiera sido posible sin el apoyo y trabajo cercano de mis directores, el Dr. Alejandro Martín Malo y Dr. Mariano Rodríguez Portillo. Gracias a los dos por la disposición constante, por la crítica constructiva imprescindible y la visión de expertos que vuestra trayectoria profesional avala. Gracias también por vuestro apoyo personal y confiar en mi capacidad de trabajo. A Carlo Barbieri, Francesco Belochio e Ignacio Molina, por su profesionalidad y esfuerzo realizando el gran trabajo de depurar la base de datos y ejecutar el análisis. Siempre dispuestos a trabajar con nuevas sugerencias e ideas que se nos ocurrieran e impecables en su hacer. Gracias.

Al Servicio de Nefrología y la actual jefa de servicio, Dra. Sagrario Soriano, que tuvo también el papel de tutora durante mi formación como residente de Nefrología, por inculcarme la importancia del campo de la investigación y del esfuerzo en todos los ámbitos de nuestra profesión. Gracias por darme la oportunidad y las herramientas para llegar a ser una profesional.

A mi amiga Irene Cantarero, doctora en Biología y actual profesora del departamento de Anatomía y Embriología humana de la facultad de Medicina y Enfermería de Córdoba, gracias por darme ese “empujón” que necesitaba para que este trabajo viera su fin. Admiro tu capacidad para sacar adelante todo el trabajo que haces y siempre con la mejor predisposición y responsabilidad.

Tener presente también a mi familia. Gracias a mi marido, por su apoyo y confianza ciega en mi capacidad de conseguir lo que me proponga. A mis hijas, aunque aún no sean conscientes, gracias por enseñarme a superarme cada día, a pesar del cansancio. A mis padres, por inculcarme la capacidad de trabajo y la humildad como bandera, gracias. Y mis hermanos, por estar siempre ahí y ser apoyo incondicional, gracias.

*“Es mucho más importante saber qué tipo de paciente tiene una enfermedad
que qué clase de enfermedad tiene un paciente”*
- William Osler-

ABREVIATURAS

- AEE: Agentes estimulantes de eritropoyetina
- AINEs: Antiinflamatorios no Esteroideos
- AUC: Area Under Curve, área bajo la curva
- BNP: Péptido Natriurético Cerebral
- CAC: Cociente Albúmina/Creatinina
- CCr: Aclaramiento de creatinina
- DM: Diabetes Mellitus
- DP: Diálisis Peritoneal
- ECV: Enfermedad Cardiovascular
- ENRICA: Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España
- EPIRCE: Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- ERA-EDTA: European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association
- ERC: Enfermedad Renal Crónica
- ERCT: Enfermedad Renal Crónica Terminal
- ESHOL: Estudio de Supervivencia de Hemodiafiltración OnLine
- FA: Fibrilación Auricular
- FAV: Fístula arterio – venosa
- FG: Filtrado Glomerular
- FGF: Fibroblastic Grow Factor
- HbA1c: Hemoglobina glicosilada
- HD: Hemodiálisis
- HDF-OL: Hemodiafiltración Online
- HTA: Hipertensión arterial
- HVI: Hipertrofia de ventrículo izquierdo
- IA: Inteligencia Artificial
- IC: Insuficiencia cardíaca
- IC: Índice de Concordancia
- IMC: Índice de Masa Corporal
- IST: Índice de Saturación de Transferrina
- KDIGO- Kidney Disease Improving Global Outcomes

- LES: Lupus Eritematoso Sistémico
- ONT: Organización Nacional de Trasplantes
- OPTN: Organ Procurement and Transplantation Network
- OR: Odds ratio
- PA: Presión arterial
- PAD: Presión arterial diastólica
- PAS: Presión arterial sistólica
- PCR: Proteína C Reactiva
- PTH: Hormona paratiroidea
- ROC: Características operativas del receptor
- ROS: Especies reactivas de oxígeno
- RR: Riesgo relativo
- RSF: Random Survival Forest
- SEN: Sociedad Española de Nefrología
- SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
- TRS: Tratamiento Renal Sustitutivo
- TUF: Tasa de ultrafiltración
- UNOS: United Network for Organ Sharing
- USRDS: United States Renal Data System

INDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
2.1. LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	2
2.1.1 Epidemiología	3
2.1.2 Etiopatogenia	4
2.1.3 Factores de riesgo de evolución de la ERC	5
2.2 TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO	5
2.2.1 Epidemiología.....	5
2.2.2 Hemodiálisis.....	8
2.3 MORBI-MORTALIDAD EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL	11
2.3.1 Factores de riesgo	12
2.3.2 Modelos de predicción de mortalidad	17
2.3.2.1 Tecnología Big Data.....	19
2.3.2.2 Métodos Machine Learning.....	22
3. HIPÓTESIS	29
4. OBJETIVOS	29
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	30
5.1 PACIENTES.....	30
5.2 VARIABLES DE ESTUDIO	31
5.3 INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN	33
5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	34
6. RESULTADOS	39
6.1. PREDICCIÓN DE MORTALIDAD DE PACIENTES EN HD MEDIANTE RANDOM FOREST Y REGRESIÓN LOGÍSTICA	41
6.1.1 Predicción de mortalidad tras 6 meses de inicio de HD	41
6.1.2 Predicción de mortalidad tras 1 año de inicio de HD	44
6.1.3 Predicción de mortalidad tras 2 años de inicio de HD.....	47
6.2. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS POR REGRESIÓN LOGÍSTICA VERSUS RANDOM FOREST	50
6.3. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS POR COX VERSUS RANDOM SURVIVAL FOREST.....	52

7. DISCUSIÓN.....	54
8. CONCLUSIONES	64
9. BIBLIOGRAFÍA.....	65
10. ÍNDICE DE TABLAS	74
11. ÍNDICE DE FIGURAS	74
12. ANEXOS	75
12.1. ARTÍCULO	

“MORTALIDAD EN PACIENTES EN DIÁLISIS: IMPORTANCIA Y DESARROLLO DE NUEVOS MÉTODOS FIABLES DE PREDICCIÓN”

1. RESUMEN

Introducción

Actualmente, con el fin de generar modelos predictivos, se están usando métodos no paramétricos basados en técnicas conocidas como “Machine Learning”, por ejemplo, Random Forest, además del análisis de Regresión Logística clásico. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar modelos de predicción de mortalidad creados mediante Random Forest en pacientes en hemodiálisis.

Métodos

Se recogieron datos de pacientes incidentes en hemodiálisis entre los años 1995 y 2015. Se realizó una predicción de mortalidad a los 6 meses, 1 y 2 años de comenzar hemodiálisis mediante Random Forest y Regresión Logística. Como análisis adicional, se calculó el índice de concordancia para estudio de supervivencia a los 6 meses, 1, 2 y 3 años mediante regresión de Cox y mediante una variante de Random Forest, Random Survival Forest. Los resultados de los tests fueron comparados entre sí y con la mortalidad real observada en nuestra muestra, recogida en la base de datos del servicio de Nefrología del Hospital Universitario Reina Sofía. Variables demográficas y analíticas fueron analizadas en los primeros 30, 60 y 90 días tras la primera sesión de hemodiálisis.

Resultados

Se incluyeron un total de 1571 pacientes incidentes en hemodiálisis. La media de edad fue de 62.3 años y el promedio de puntuación en Índice de Charlson de 5.99. Los modelos de predicción de mortalidad obtenidos mediante Random Forest se encontraron adecuados en términos de precisión (AUC de 0.68 a 0.73) y superiores a los modelos obtenidos mediante Regresión Logística (Δ AUC de 0.007 a 0.046). La comparación de los Índices de Concordancia demostró mayor capacidad de predicción de supervivencia de Random Survival Forest comparado con regresión de Cox en 7 de los 12 períodos estudiados (58.3%). Los resultados del estudio indican que ambos métodos, Random Forest y Regresión Logística, son capaces de desarrollar modelos de predicción de mortalidad utilizando diferentes variables.

Conclusiones

El análisis de Machine Learning mediante Random Forest es un método adecuado, incluso superior a Regresión Logística, para generar modelos de predicción de mortalidad en pacientes incidentes en hemodiálisis.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se define, como la presencia, durante al menos 3 meses, de un Filtrado Glomerular (FG) menor de 60 ml/minuto/1.73 m² y/o evidencia de daño/lesión renal, comprobados mediante métodos directos (biopsia renal), indirectos (marcadores como albuminuria o proteinuria) o pruebas de imagen **(1)**.

Las etapas más precoces de la ERC suelen ser asintomáticas y fácilmente detectables en controles rutinarios de pacientes mayores, hipertensos o diabéticos, mediante la determinación de la creatinina plasmática, la estimación del FG y la determinación del cociente albúmina/creatinina (CAC) en una muestra simple de orina **(1)**.

La ERC está relacionada también con el envejecimiento de la población. La prevalencia de ERC en España es de un 9.16%, aumentando hasta un 23.7% en la población mayor de 64 años, según datos del estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España) **(2)**.

Debido a la elevada prevalencia de ERC, sus repercusiones económicas (en España el tratamiento de las fases más avanzadas se estima en más de 800 millones de euros/año), el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) asociada y a la existencia de medidas que pueden impedir o retardar su progresión, se han diseñado guías clínicas para el diagnóstico y adecuado seguimiento de la ERC **(1)**.

La ERC se puede clasificar según el nivel de FG en **(3)**:

- Estadio 1: daño renal con FG normal. Mayor o igual a 90 ml/min/1.73 m².
- Estadio 2: daño renal con ligero descenso del FG. 60-89 ml/minuto/1.73 m².
- Estadio 3: descenso moderado del FG. 30-59 ml/minuto/1.73 m².
- Estadio 4: descenso severo del FG. 15-29 ml/minuto/1.73 m².
- Estadio 5: prediálisis/diálisis. FG menor de 15 ml/minuto/1.73 m² o diálisis.

A partir de los resultados de distintos estudios clínicos que incluyen individuos sanos, individuos con riesgo de desarrollar ERC y pacientes con ERC, las KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) han establecido una clasificación pronóstica de la ERC basada en estadios de FG y albuminuria **(4)**.

Esta clasificación contempla una división de seis categorías de riesgo en función del FG (G1-G5), que se complementan con tres categorías de riesgo según el cociente Albúmina/Creatinina en orina (CAC) (A1-A3) (**Figura 1**).

Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria: KDIGO 2012				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Categorías por FGe, descripción y rango (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal o alto	> 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	< 15			

FIGURA 1: Clasificación pronóstica de la ERC adaptada de las guías KDIGO 2012. Las categorías de FG se denominan con la inicial G y las categorías de albuminuria con la inicial A. Los rangos de FG están medidos en “ml/min/1.73m²” y los rangos de albuminuria están medidos como cociente albúmina/creatinina en “mg/g”. ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes. Los colores mostrarían el riesgo relativo ajustado para cinco eventos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal) a partir de un metaanálisis de cohortes de población general. Color verde: bajo riesgo, color amarillo: riesgo moderadamente aumentado, color naranja: alto riesgo y, color rojo: muy alto riesgo. **Adaptado de Levin A. et al. (4).**

2.1.1. Epidemiología

En España, el estudio EPIRCE reveló en 2010 que la ERC afectaba aproximadamente al 10% de la población adulta y a más del 20% de los mayores de 60 años, aunque probablemente está infradiagnosticada **(2)**. Algo más reciente, en 2011, el estudio ENRICA (Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España) **(5)** ha situado la prevalencia de la ERC en el 15.1%, superior a la estimada por *The Global Kidney Health Atlas* para España **(6)**.

El informe ENRICA ha puesto de manifiesto la estrecha correlación entre ERC, ECV y acumulación de factores de riesgo cardiovascular. De forma que la ERC fue mucho más frecuente en pacientes con ECV (39.8%) que en aquellos que no la padecían (14.6%). En concreto, se analizó la relación de la ERC con diez factores de riesgo cardiovascular: edad (mayor de 65 años en hombres y más de 55 años en mujeres), hipertensión arterial (HTA) (igual o superior a 140/90 mmHg sin tratamiento antihipertensivo), obesidad (índice de masa corporal —IMC— igual o superior a 30 kg/m²), obesidad abdominal (perímetro de cintura mayor de 102 cm en hombres y superior a 88 cm en mujeres), tabaquismo activo, diabetes mellitus (HbA1c-Hemoglobina glicosilada igual o superior a 6.5% o recibir tratamiento), colesterol LDL elevado (más de 115 mg/dl), colesterol

HDL bajo (menos de 40 mg/dl en hombres y menos de 46 mg/dl en mujeres), hipertrigliceridemia (más de 150 mg/dl) y sedentarismo. La ERC se diferenció como un factor de riesgo predictor de ECV; de forma que conforme avanzaba la ERC (concretamente a partir del estadio 3b) se incrementaba el riesgo cardiovascular **(5)**.

En la ERC, se asume un deterioro progresivo de la función renal per se. La tasa media de disminución anual del FG es muy variable y depende de diversos factores, se estima un descenso del FG anual de 0.7-1 ml/min/1.73 m² a partir de los 40 años. La progresión de enfermedad renal se define en base a un descenso del FG de más del 25% con respecto a la situación basal o al incremento del CAC de más del 50%. También se considera progresión de enfermedad renal el cambio a una categoría superior o más grave de deterioro en la función renal (G1-G5) o de albuminuria (A1-A3). Se establece como rápida progresión renal si el descenso del FG es mayor de 5 ml/min/año o más de 10 ml/min/5 años **(1)**.

Es conveniente descartar los factores potencialmente reversibles de agudización como la uropatía obstructiva, depleción de volumen, situaciones de inestabilidad hemodinámica, uso de agentes nefrotóxicos (contrastes radiológicos, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, etc.) **(7)**.

2.1.2. Etiopatogenia

Según los datos del Registro de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), las causas más frecuentes de ERC terminal (ERCT) que precisan de tratamiento renal sustitutivo (TRS) son: diabetes mellitus originaria de la enfermedad renal diabética; HTA en forma de enfermedad vascular arteriosclerótica, nefroangioesclerosis o nefropatía isquémica; las glomerulonefritis, como enfermedad glomerular primaria o secundaria a enfermedad sistémica; las nefropatías congénitas hereditarias y las nefropatías intersticiales **(8)**.

Con frecuencia, coexisten más de una causa y actúan simultáneamente potenciando el daño renal. Se han descrito numerosos factores de riesgo de inicio y de progresión de la ERC que, a su vez, pueden potenciar el efecto de la enfermedad renal primaria **(7)**.

2.1.3. Factores de riesgo de evolución de la ERC

El daño renal se modifica en función de la presencia o ausencia de diferentes factores. A continuación, definen y clasifican los siguientes factores de riesgo **(1)**:

- **Factores de susceptibilidad:** La edad avanzada, historia familiar de ERC, masa renal disminuida, bajo peso al nacer, HTA, diabetes, obesidad o un nivel socioeconómico bajo. Actúan incrementando la posibilidad de daño renal.
- **Factores iniciadores.** Enfermedades autoinmunes, infecciones sistémicas, infecciones urinarias, litiasis renal, obstrucción de las vías urinarias bajas, fármacos nefrotóxicos (AINEs-Antiinflamatorios no esteroideos), HTA o diabetes. Son causantes de una agresión directa sobre el tejido renal.
- **Factores de riesgo de progresión.** Presencia de proteinuria persistente, mal control de HTA y/o diabetes, tabaquismo, dislipemia, anemia, ECV asociada u obesidad. Aumentan la velocidad de progresión del daño renal sobre una ERC ya establecida.
- **Factores de estadio final.** Dosis baja de diálisis, acceso vascular temporal para diálisis, anemia, hipoalbuminemia o derivación tardía al servicio de nefrología. Incrementan la morbimortalidad en pacientes ya en situación de ERCT.

2.2. TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO

La ERC terminal requiere TRS con diálisis o con trasplante renal. El trasplante renal consigue restablecer las funciones del riñón (depuradora, endocrina y metabólica), mientras que, con la diálisis, hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (DP) se intenta sustituir parcialmente la función reguladora y depuradora del medio interno **(9)**.

2.2.1. Epidemiología

En España más de 60.000 personas con ERC se encuentran bajo TRS, es decir, requieren de hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante para sustituir la función de sus riñones.

La prevalencia de la ERC en sus fases más avanzadas y concretamente aquellas que requieren TRS ha crecido en España en la última década un 23%. Según los datos del Registro SEN/ONT (**Figura 2**), el número de personas en TRS - hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante- en el último registro disponible de 2019, se sitúa la prevalencia de TRS en 1367.2 personas por millón de población (**10**).

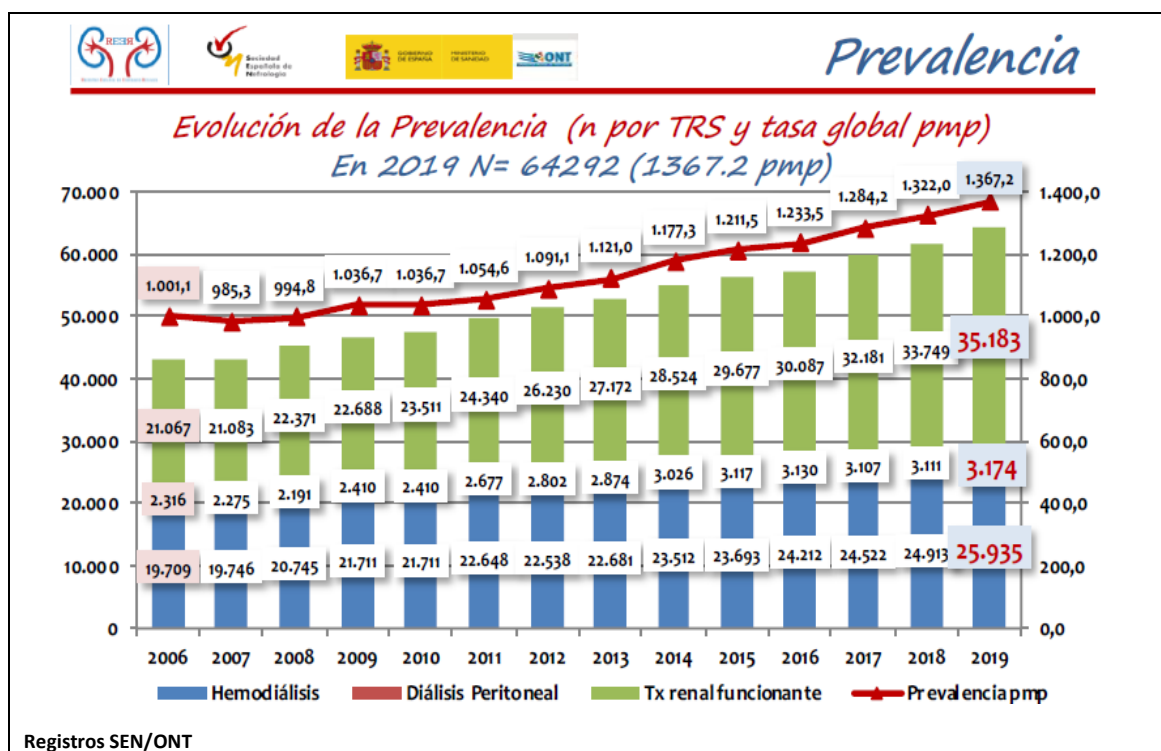


FIGURA 2. Evolución de la prevalencia de pacientes en terapia renal sustitutiva. Registro Español de Enfermos renales. Sociedad Española de Nefrología y Organización Nacional de Trasplantes. Informe de Diálisis y Trasplante 2019. (**10**)

La comparación con el resto de Europa, utilizando datos de la ERA-EDTA (*European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association*) Registry 2015 Annual Report, muestra que España es el quinto país con más prevalencia de pacientes con TRS, solo superado por Portugal (donde se eleva por encima de los 1800 por millón de habitantes), Bélgica, Francia y Grecia (con menos diferencia) (**8**).

El Registro de SEN/ONT muestra que, en una década, el número de nuevos pacientes que necesitan TRS (incidentes) ha aumentado un 15%, de 130 personas por millón de población en 2006 a 142 en 2016. En el último registro relativo a 2019 asciende a 151.9 personas por millón de población bajo TRS (**Figura 3**) (**10**). Por grupos de edad, la población que concentra el mayor número de pacientes que inician TRS son los mayores de 75 años, seguido de aquellos entre 65 y 74 años (**10**).

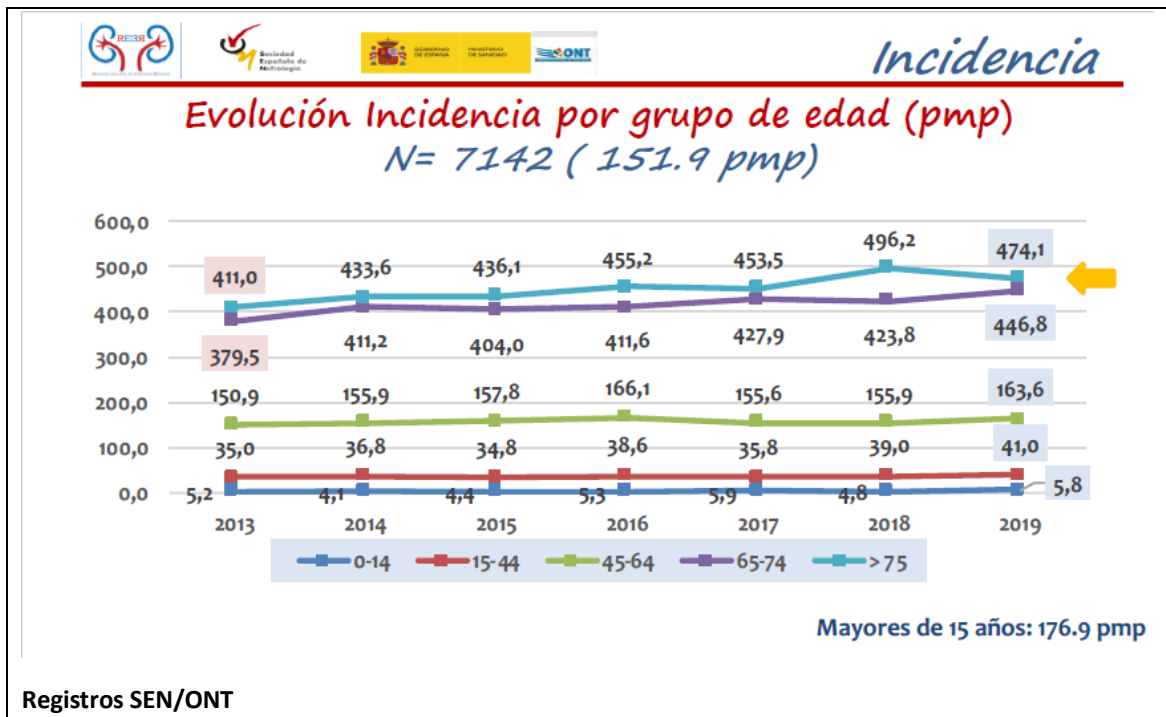


FIGURA 3. Evolución de la incidencia de pacientes en terapia renal sustitutiva por grupos de edad (pmp). Registro Español de Enfermos renales. Sociedad Española de Nefrología y Organización Nacional de Trasplantes. Informe de Diálisis y Trasplante 2019. (**10**)

En conclusión, se puede afirmar que la incidencia de la TRS se encuentra por encima de 150 personas por millón de población. Existe una tendencia descendente de la HD como primer tratamiento (119.4 pmp y 78.6%, un aumento progresivo de DP como opción terapéutica inicial (24.1 pmp y 16%), y del trasplante renal anticipado (aquel que se realiza antes de iniciar diálisis) (8.4 pmp y 5.5%) (**10**).

2.2.2. Hemodiálisis

Se trata de una técnica de depuración sanguínea extracorpórea que requiere un acceso vascular adecuado para su realización **(9)**.

Existen tres tipos de acceso vascular **(9)**:

- Fístula arterio-venosa (FAV). Es el acceso vascular ideal. Consiste en arterializar una vena superficial o de fácil acceso, derivando a ella parte del flujo sanguíneo de una arteria anastomosada. Pasado un tiempo, tras el desarrollo de la FAV es posible puncionar esta vena ya dilatada y obtener un flujo sanguíneo suficiente para llevar a cabo la técnica de HD.
- Catéter venoso central permanente. Se trata de un catéter venoso central de doble luz que, habitualmente se inserta en la vena yugular o subclavia, a través de un túnel subcutáneo. Normalmente, se coloca con ayuda de escopia. Se realiza por angiuradiólogos o por nefrólogos con formación previa y la infraestructura necesaria.
- Catéter venoso central temporal. Es el utilizado en caso de necesidad de inicio de HD de forma no programada, pudiendo disponer del acceso vascular de forma inmediata. Se suele insertar en la yugular o femoral con anestesia local y con ayuda de la ecografía. Se realiza por nefrólogos en la mayoría de las ocasiones.

Con respecto a la técnica de hemodiálisis, se trata de un proceso mediante el cual agua y solutos se intercambian bidireccionalmente entre dos soluciones de diferente composición y separadas entre sí por una membrana semipermeable. Esta membrana permite el paso de sustancias de pequeño y mediano peso molecular, hasta 50.000 Dalton. La sangre entra en contacto con una membrana, en la que su superficie opuesta circula el líquido de diálisis. A través de dos mecanismos básicos, difusión y convección, se produce el intercambio de solutos y agua a través de la membrana: Difusión mediante un gradiente de concentración y convección por un gradiente de presión osmótica o hidrostática **(9)**.

Los **elementos básicos** para poder llevar a cabo la técnica de HD son **(9)**:

- EL ACCESO VASCULAR. Ya comentado previamente.
- EL DIALIZADOR. Es el elemento principal. Contiene los sistemas de conducción a través de los que circula la sangre y el líquido de diálisis separados por una membrana semipermeable. El aclaramiento del dializador (capacidad de depuración) se mide en ml/min y es directamente proporcional al flujo sanguíneo disponible.

- EL CIRCUITO EXTRACORPÓREO. Por el que se transporta la sangre desde el paciente al dializador para ser depurada y se devuelve una vez realizado el proceso. Se trata de líneas flexibles de plástico que recogen la sangre que viene del acceso vascular y la lleva hasta el dializador (línea arterial) y, una vez realizada la diálisis la devuelve al paciente (línea venosa). El flujo de sangre se genera por una bomba que suele ajustarse a una velocidad de entre 250 y 450 ml/min.
- EL LÍQUIDO DE DIÁLISIS. Solución a la que se enfrenta la sangre a través de la membrana. Consiste en una mezcla de agua, iones (sodio, potasio, cloro, calcio, magnesio), glucosa y un alcalinizante (normalmente bicarbonato) a una temperatura entre 35.5 y 36.5°C. Se genera a partir de soluciones concentradas y diluidas en agua que proviene de un circuito que previamente la depura y desioniza mediante ósmosis inversa. Es posible individualizar la composición de este líquido en función del paciente.

El inicio de la HD de forma crónica se plantea en función de varias situaciones clínicas. Generalmente, en pacientes con un seguimiento controlado, se indica el inicio cuando el aclaramiento de creatinina (CCr) es inferior a 5-10 ml/min. Otras causas de inicio, que no tienen por qué acompañarse de un CCr < 5-10 ml/min, serían la sintomatología urémica grave (astenia, anorexia, náuseas, vómitos...), la hiperpotasemia no controlable con tratamiento médico, la acidosis metabólica y la sobrecarga de volumen con episodios de HTA refractaria o incluso cuadros de edema agudo de pulmón **(11)**.

Actualmente, no existe prácticamente ninguna contraindicación absoluta para la inclusión en programa de diálisis crónica. La edad cronológica no es una contraindicación y deben primar factores como el estado general del enfermo y la calidad de vida para tomar la decisión.

Las complicaciones agudas derivadas de la HD han ido en descenso con el perfeccionamiento de la técnica a lo largo de los años. Aun así, se siguen produciendo, en la mayoría de las ocasiones efectos secundarios asociados a la comorbilidad del enfermo.

Algunas de las **complicaciones** son **(9,11)**:

- HIPOTENSIÓN ARTERIAL. Asociada al aumento de la edad media de pacientes en HD y se estima entre un 20 – 30%. Durante el proceso de ultrafiltración, el líquido libre eliminado proviene del espacio intravascular, de forma que debe ir seguido de una reposición desde el espacio intersticial. En ocasiones, la tasa de relleno plasmático es inferior a la tasa de ultrafiltración o se produce de forma más lenta debido a una respuesta inadecuada de los mecanismos compensadores, dando lugar así a la

hipotensión arterial. Mecanismos compensadores que ayudan al relleno plasmático son el aumento del gasto cardíaco, la vasoconstricción y la estimulación simpática.

- SÍNDROME DE DESEQUILIBRIO. Consiste en un conjunto de síntomas: náuseas, vómitos, cefalea, desorientación, hipertensión. Puede llegar incluso a convulsiones, obnubilación y coma. Todos ellos se producen debido a la corrección rápida de la uremia. Las formas más graves se describieron al someter a una diálisis intensa a pacientes que nunca previamente habían realizado HD, provocando una disminución rápida de la osmolaridad plasmática y/o edema cerebral. Se previene programando las primeras sesiones de diálisis más cortas y menos eficaces, aumentando paulatinamente el tiempo de diálisis.
- REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD. El contacto de la sangre con el sistema extracorpóreo puede ser el responsable de varias reacciones. La mayoría de las reacciones se deben al contacto con óxido de etileno (utilizado para la esterilización del material de diálisis) o, por activación del complemento tras contacto con membranas bioincompatibles. En función de la severidad y el tiempo que tardan en aparecer los síntomas, las reacciones se pueden dividir en dos categorías **(12)**:
 - a) Reacciones tipo A. Suceden en escasos minutos tras el inicio del tratamiento. Los síntomas son urticaria, angioedema, disnea e hipotensión.
 - b) Reacciones tipo B. Aparecen cuando han transcurrido 15 -30 minutos del inicio del tratamiento. Los síntomas presentan menos severidad, molestias interescapulares o centro torácicas, náuseas y/o vómitos. Son reacciones mediadas por complemento, los grupos hidroxilo de las membranas activan la vía alterna del complemento dando lugar a la activación de neutrófilos y al secuestro leucocitario pulmonar.
- HEMORRAGIAS. En forma de epistaxis, sangrado gingival o sangrado del sitio de punción. La causa puede ser la disfunción plaquetaria asociada a la uremia o la trombopenia que en ocasiones se produce al contacto de la sangre con la membrana de diálisis.
- HEMÓLISIS. Suele ser de carácter leve y se debe al trauma mecánico de la sangre al contacto con los materiales del circuito extracorpóreo. Las formas graves suponen una urgencia vital y pueden ser debidas a la contaminación del líquido de diálisis o dializadores con sustancias químicas.

- EMBOLISMO AÉREO. En la diálisis realizada a través de catéteres existe mayor riesgo, durante la manipulación de éstos al inicio o al final de la técnica. Son, en la mayoría de los casos, embolismos venosos y, se pueden manifestar con síntomas como pérdida de conciencia, convulsiones, disnea, tos, dolor torácico y fallo cardíaco. Son poco frecuentes.
- ARRITMIAS. Suelen aparecer en forma de arritmias supraventriculares como la fibrilación auricular (FA) o ventriculares durante la sesión de diálisis. La causa es la rápida variación en la concentración de electrolitos con capacidad arritmogénica, como el calcio y el potasio, y/o motivos de la fluctuación hemodinámica (flujo extracorpóreo, velocidad de extracción y volumen).

2.3. MORBI-MORTALIDAD EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL

La población mundial en diálisis está creciendo rápidamente, especialmente en población con bajos ingresos y países de ingresos medios **(13)** y en edad avanzada, mayores de 75 años **(14)**. También hay que admitir que, de forma global, millones de personas carecen de acceso a la terapia de reemplazo renal y mueren de insuficiencia renal cada año sin recibir los cuidados requeridos.

Esto ha supuesto un cambio en parámetros de salud con un alto impacto económico. El coste de la diálisis es elevado y se prevé que seguirá aumentando como resultado del incremento de la expectativa de vida y la mejora en tratamientos de enfermedades causantes de enfermedad renal como la diabetes mellitus y la ECV **(13)**.

En las últimas dos décadas, parece existir una reducción en el riesgo relativo y absoluto de mortalidad entre los pacientes en diálisis, a pesar de lo cual persiste una mortalidad muy elevada, especialmente los 3 primeros meses tras el inicio de la terapia y durante el primer año. Los principales causantes de muerte son los eventos cardiovasculares y los procesos infecciosos **(13)**.

Se han desarrollado muchos estudios con un objetivo pronóstico para estimar la progresión de la ERC, y el riesgo de mortalidad después del inicio de diálisis. Los factores de riesgo para la progresión de la ERC en personas de edad avanzada incluyen: FG estimado reducido, proteinuria elevada, fallo renal agudo, albúmina sérica baja y presencia de insuficiencia cardíaca congestiva.

La decisión de iniciar diálisis en pacientes mayores de 75 años debe tener en cuenta la expectativa de vida, riesgos y beneficios de cada modalidad de diálisis, calidad de vida y preferencias del paciente y los cuidadores (15). Que la mortalidad en el primer año de diálisis sea elevada refleja la influencia de comorbilidades presentes previamente al inicio de la TRS y su influencia en el tiempo. De esta premisa deriva la importancia de identificar factores de riesgo potencialmente modificables. La mortalidad de origen cardiovascular está aumentada en los pacientes que inician diálisis, pero también existe una alta mortalidad por otros factores no conocidos a priori (16). La identificación de factores o conjunto de factores que puedan predecir mortalidad en un paciente en hemodiálisis es fundamental para adoptar medidas de prevención y, en el caso que sean estrategias imposibles de llevar a cabo, ayudarían a decidir en conjunto con el paciente y familia si, en función de las expectativas de vida y la calidad de asistencia merecen actitudes más conservadoras.

Los factores de riesgo de mortalidad en pacientes en HD son muy diferentes a los de otras enfermedades crónicas. Es importante estratificar a los pacientes en HD de acuerdo al riesgo de mortalidad y desarrollar estrategias apropiadas. Aunque se hayan identificado factores individuales que favorecen mortalidad no conocemos el efecto sumatorio o multiplicador que más de un factor puede tener en el resultado final de mortalidad.

2.3.1. Factores de riesgo

Es importante conocer los factores de riesgo de morbi-mortalidad en pacientes con ERC y ERCT. Podemos destacar los siguientes (6, 7, 9):

- EDAD. Influye de forma general en el pronóstico de enfermedades crónicas de cualquier etiología. Se trata de un factor no modificable que se debe tener en cuenta.
- DIABETES MELLITUS. Al riesgo cardiovascular elevado inherente a la ERC habría que sumarle el que presenta la presencia de diabetes mellitus, tanto tipo I como tipo II. Los pacientes diabéticos presentan mayor frecuencia de complicaciones relacionadas con la patología vascular: aparición de cardiopatía isquémica, arritmias, riesgo de infecciones, presencia de malnutrición e hipoalbuminemia. También pueden presentar problemas relacionados con el desarrollo de acceso vascular nativo.
- ETIOLOGÍA ASOCIADA A LA ERCT. Que el origen de la ERCT sea una enfermedad sistémica supone mayor riesgo de morbi-mortalidad. Se ha demostrado menos supervivencia en pacientes con ERCT cuyo origen es la diabetes mellitus, el lupus eritematoso sistémico (LES) o la HTA, así como otras entidades como el mieloma múltiple o la amiloidosis.

- GÉNERO. Son numerosos los estudios relacionados con riesgo de muerte de origen cardiovascular en los que se descubre un mayor riesgo en los varones, asociándose a mayor mortalidad y mayor presencia de enfermedades como la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular y la vasculopatía periférica **(6)**.
- CARDIOPATÍA. La existencia de cardiopatía previa al inicio de TRS se asocia a un peor pronóstico. Se ha demostrado que ingresos recurrentes por insuficiencia cardíaca se asocian con un aumento del riesgo de ERC y muerte antes incluso de llegar a ERCT **(17)**. Se han utilizado marcadores de insuficiencia cardíaca como el BNP (Péptido Natriurético Cerebral) que presenta una fuerte relación con la situación volumétrica y de supervivencia de pacientes en HD **(18)**. Otro tipo de cardiopatías como la fibrilación auricular (FA) son originarias de mayor riesgo de complicaciones como ictus isquémico, muerte de origen cardiovascular y por otras causas, infarto de miocardio y hospitalización por insuficiencia cardíaca **(19)**.
- HIPERTROFIA DE VENTRÍCULO IZQUIERDO (HVI). Presente entre el 50 y 70% de los pacientes incidentes en diálisis. Son factores de riesgo del desarrollo de la HVI complicaciones derivadas de la ERC: anemia de difícil control, la uremia, niveles elevados de PTH (Hormona Paratiroidea) o ser portador de una FAV que haya desarrollado un alto débito.
- VARIABILIDAD DE PRESIÓN ARTERIAL INTRADIÁLISIS. El papel de la presión arterial (PA) como tal en la mortalidad de pacientes en diálisis no está bien definido. En relación con la PA, existe un patrón de mortalidad con curva en "U", es decir, cifras de PA con valores extremos se asocian con mayor mortalidad. Existe evidencia de asociación entre los fenómenos de PA intradiálisis, descenso, ascenso y variabilidad con resultados clínicos adversos. Existen trabajos que sugieren que la hipotensión intradiálisis puede estar implicada en la isquemia cardíaca, intestinal, renal y cerebral además de influir en la mortalidad. La disfunción endotelial, entre otros mecanismos, puede ser un importante mediador de la hipertensión intradiálisis y sus resultados adversos. En conclusión, la PA intradiálisis supone un importante factor pronóstico **(20)**. Encontramos estudios en los que incluso se establecen subgrupos de pacientes en función de las cifras de PA prediálisis. Con una PA sistólica (PAS) preHD < 120 o entre 120-159 mmHg, una bajada de PA < 90 mmHg se asoció con mayor mortalidad, al igual que pacientes ante aparición de hipotensiones de PA < 100mmHg en aquellos con PAS preHD > 160 mmHg **(21)**.

- TASA DE ULTRAFILTRACIÓN DURANTE LA HD. Una alta tasa de ultrafiltración (TUF) se asocia de forma independiente con aumento del riesgo de mortalidad en pacientes en diálisis. Para pacientes con mayor ganancia de peso interdiálisis, se puede plantear un incremento en el tiempo o la frecuencia de las sesiones de diálisis para prevenir el efecto deletéreo de la elevada TUF **(22)**.
- ADECUACIÓN DE LA DIÁLISIS. Es importante un correcto aclaramiento de urea y de otras toxinas asociadas a la uremia con el objetivo de conseguir una mayor supervivencia de los pacientes con ERCT.
 - Duración de las sesiones: Existen estudios que observan una mayor mortalidad por todas las causas en sesiones con duración <240 minutos. En la pauta de diálisis <240 minutos, el análisis secundario encontró relación entre el tiempo de duración prescrito de la sesión y la supervivencia **(23)**.
 - Dosis de diálisis: Se mide mediante el índice Kt/V, donde “K” se corresponde con el aclaramiento del dializador, “t” el tiempo de duración de la sesión y “V” el volumen de distribución de la urea. Es el índice más utilizado para medir la dosis de diálisis **(9)**. Las recomendaciones actuales de dosis de diálisis son de un Kt/V mínimo de 1.2 recomendando un Kt/V de 1.3 **(24)**.
 - Función renal residual: Es importante conocer y valorar la existencia de la función renal residual para tener en cuenta la dosificación de diálisis **(24)**. Además, se considera que la función renal residual supone un beneficio para los pacientes en diálisis, ya que permite un aclaramiento de medianas moléculas y solutos unidos a proteínas añadido al que se realiza mediante la técnica de hemodiálisis. Actualmente se proponen varias consideraciones para preservar la función renal residual cuando se inicia la hemodiálisis crónica: 1) monitorización periódica de la función renal residual, mediante medición de diuresis y aclaramiento de urea en orina, 2) evitar el uso de fármacos nefrotóxicos, 3) control de la PA evitando los episodios de hipotensión intradiálisis y 4) individualizar la prescripción inicial de diálisis considerando un inicio incremental con menos de 3 sesiones semanales **(25)**.

- Tipo de diálisis: Las técnicas de HD se clasifican en función del principio físico predominante, difusión o convección, siendo posible también técnicas mixtas que combinan ambos principios. De forma más reciente, se han diseñado procedimientos para asociar la adsorción a los principios de difusión y convección **(26)**. Existen estudios previos, como el estudio ESHOL (Estudio de supervivencia de hemodiafiltración online), estudio controlado randomizado que compara la mortalidad de pacientes que reciben hemodiálisis (técnica difusiva) (n=450) frente a hemodiafiltración OnLine (HDF-OL) (n=456), encontrando una menor mortalidad por todas las causas en el grupo de HDF-OL, reducción del 30% de mortalidad por cualquier causa, un 33% menos de mortalidad cardiovascular y una reducción del 55% de mortalidad de origen infeccioso **(27)**.
- TIEMPO EN DIÁLISIS. El tiempo en diálisis se relaciona con un empeoramiento de los parámetros nutricionales, lo que conlleva una peor supervivencia **(28)**.
- TIPO DE ACCESO VASCULAR. El TRS efectivo depende del acceso vascular disponible que permita el TRS a largo plazo. El catéter venoso central se ha asociado con mayor mortalidad, morbilidad y coste económico. Para las fístulas, están surgiendo nuevas técnicas y recursos para el control de su desarrollo, incluso manipulando vías celulares y moleculares que influyen en su maduración. También existen avances en nuevos materiales de injerto y catéter que intentan conseguir una mayor biocompatibilidad y menor número de complicaciones relacionadas con ellos **(29)**.
- PARÁMETROS NUTRICIONALES. Están relacionados con la mortalidad en ERTC parámetros nutricionales de origen antropométrico: IMC y, parámetros séricos: albúmina, perfil lipídico (colesterol, LDL, triglicéridos) o niveles de urea. Una peor situación nutricional conlleva un descenso en la supervivencia. Los niveles de albúmina sérica son un factor de riesgo de morbi-mortalidad per se, ya que son muchos los estudios que destacan la relación de hipoalbuminemia con mortalidad. En países desarrollados, la sobrenutrición se asocia con mayor riesgo de ECV y tiene un inmenso impacto epidemiológico en la menor supervivencia debida al riesgo cardiovascular. IMC descendido y menores niveles de colesterol se convierten en potentes factores que potencian la morbilidad cardiovascular y muerte en pacientes en diálisis **(30)**.

- ANEMIA. Se ha observado una relación directa con la supervivencia además de con el desarrollo de complicaciones influyentes en la mortalidad como la HVI y la insuficiencia cardíaca (IC). Corregir la hemoglobina antes de empezar diálisis puede mejorar la supervivencia evitando daños potenciales de la anemia crónica, altas dosis de agentes estimulantes de eritropoyetina (AEE) o de hierro intravenoso en los períodos iniciales de la diálisis y/o un rápido aumento de la hemoglobina **(31)**. Sin embargo, dosis elevadas de AEE y el hierro se han relacionado con la mortalidad, por lo que hay que ser cauto con estas medidas.
- INFLAMACIÓN: El incremento de la PCR (Proteína C Reactiva) es el mejor marcador del grado de inflamación que refleja un proceso activo subyacente. Los pacientes con enfermedades crónicas como la ERC, a menudo, presentan un estado inflamatorio crónico que puede implicar una mayor mortalidad **(11)**.
- TABAQUISMO. Factor de riesgo de mortalidad por su asociación con el desarrollo de patología cardiovascular, supone un efecto sumatorio al riesgo inherente a la ERCT **(7)**.
- ALTERACIONES HIDROELECTROLÍTICAS. Alteraciones en niveles de electrolitos como sodio, potasio, calcio y cloro van asociadas a la ERCT y al tratamiento con HD que, a menudo, es responsable de cambios bruscos en los niveles de electrolitos. Esto se puede asociar con un riesgo aumentado de arritmias o depósitos de calcio en la pared vascular **(11)**.
- ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO-MINERAL. A medida que empeora la función renal, los niveles de fósforo sérico aumentan y, en consecuencia, los niveles de FGF-23 (fibroblast growth factor 23), hormona fosfática secretada por los osteocitos **(32)**, también se ven alterados los niveles de calcio, PTH y vitamina D. FGF-23 aumenta la excreción de fósforo y reduce la producción renal de calcitriol (1,25-OH Vitamina D) y de PTH. Sin embargo, en estudios recientes se ha demostrado como niveles elevados de FGF-23 tiene efectos deletéreos en órganos como el corazón y la pared vascular. En ERCT, la hiperfosfatemia y la hipocalcemia son frecuentes debido a que los mecanismos compensatorios, como el FGF-23 y la PTH dejan de ser efectivos con la reducción del FG. Todas estas alteraciones, aumento del fósforo, del FGF-23, descenso de calcio y calcitriol y alteración de la PTH se relacionan con aumento de la morbi-mortalidad en pacientes con ERCT, promoviendo el daño endotelial, la calcificación vascular, la hipertrofia de ventrículo izquierdo, fracturas y desmineralización ósea **(32, 33)**.

- TOXINAS URÉMICAS. Su acumulación es un factor de riesgo de morbimortalidad en pacientes con ERC y ERCT. El objetivo es su eliminación mediante la técnica de hemodiálisis. En los últimos años, se ha puesto de manifiesto la importancia de toxinas constituidas por moléculas ligadas a proteínas de pequeño tamaño, entre las que destacan el p-cresyl sulfato, el indoxyl sulfato o la homocisteína, se ha conocido su asociación con aumento del riesgo cardiovascular. Su eliminación por técnicas convencionales de HD es limitada, por lo que se han llevado a cabo estudios con modificaciones de las técnicas de HD que consigan su eliminación. Se ha conseguido mayor aclaramiento de estas moléculas mediante HDF-OL con elevados volúmenes convectivos y mediante técnicas de adsorción que incluyen resinas de intercambio en el circuito de la HD **(34)**.

Podemos asumir que, a pesar de que la diálisis previene la muerte por fallo renal, la expectativa de vida sigue siendo pobre, con hospitalizaciones frecuentes (sobre todo por eventos cardiovasculares e infecciones) y con una baja calidad de vida, donde destaca la pérdida de capacidad para trabajar, el escaso tiempo libre sin diálisis, el impacto en la familia y/o amigos y la morbilidad **(13)**.

2.3.2. Modelos de predicción de mortalidad

Son numerosos los análisis de supervivencia en cohortes de pacientes con ERC y ERCT. Se han diseñado modelos de predicción de riesgo para predecir la probabilidad de aparición de un efecto adverso, como es la muerte, usando diferentes tipos de variables.

El análisis mediante estadística clásica ha identificado variables que predicen mortalidad en pacientes en HD y, los resultados, se presentan como uniformes entre diferentes publicaciones **(35 - 44)**. Métodos clásicos de análisis de supervivencia, como regresión de COX y Regresión Logística, tienen como base que la relación entre las diferentes variables y los resultados es lineal. Esta afirmación es muy útil para generar modelos simples y entendibles en los que el valor numérico de un coeficiente representa la contribución de la variable sobre el riesgo global **(45)**. Respecto a la regresión de COX, se describe como un modelo semi-paramétrico y, es útil para tiempos de supervivencia y estimación de variables predictoras en curvas de supervivencia **(46)**.

Su objetivo es estimar, en función del tiempo y mediante una función lineal de las variables independientes, la probabilidad de que ocurra un suceso final. La variable dependiente es el tiempo que transcurre hasta que ocurre un suceso final y las variables independientes difieren en cada estudio (n), pudiendo ser variables cualitativas o cuantitativas, aquellas variables con más de dos clases deben ser convertidas en binarias. La regresión de Cox es la generalización multivariante del análisis de supervivencia, permite estimar el riesgo relativo de mortalidad (RR) en presencia de múltiples variables independientes o predictoras **(47)**. En el modelo proporcional de Cox los sujetos que interrumpen la participación en el ensayo debido al propio estudio, como una enfermedad relacionada con el estudio, son censurados y no se incluyen en el modelo **(46)**. Por otro lado, la Regresión Logística tiene como objetivo estimar, mediante una función lineal de las variables independientes, la probabilidad de que cada individuo pertenezca a cada uno de los grupos establecidos por los valores de la variable dependiente. Se sugiere que los datos deben contener al menos 10 eventos para cada variable introducida en el modelo de regresión logística. Mediante la generalización de la Regresión Logística simple obtenemos la Regresión Logística múltiple, existen varias variables predictoras y trata de estudiar la relación entre la variable resultado dicotómica y el conjunto de todas las predictoras simultáneamente **(48)**.

Los modelos de regresión pueden usarse con dos objetivos **(47)**:

- 1) Predictivo. El interés del investigador es predecir lo mejor posible la variable dependiente, usando un conjunto de variables independientes (por ejemplo, la predicción de mortalidad temprana en pacientes sometidos a cirugía cardíaca). Se pueden calcular riesgos o probabilidades individuales.
- 2) Asociativo. El interés se centra en estimar la relación de una o más variables independientes con la variable dependiente. Este segundo objetivo es el más frecuente en estudios etiológicos en los que se trata de encontrar factores determinantes de una enfermedad o un proceso. No se pueden calcular las probabilidades individuales sino el riesgo (Odds Ratio) de un individuo con respecto a otro.

Recientemente, métodos basados en Machine Learning, como Random Forest, se han propuesto como procedimientos válidos más avanzados para predecir resultados siempre y cuando la cantidad de datos disponibles sea suficiente para llevar a cabo un análisis adecuado **(49)**. El interés por la introducción de este tipo de métodos de análisis se basa en la disponibilidad de numerosos datos con la introducción de los registros electrónicos de forma generalizada en la práctica clínica diaria, el Big Data. Estos nuevos métodos de análisis son capaces de identificar

variables, no reconocidas previamente, que pueden mejorar la predicción de mortalidad. No solamente identifica nuevas variables, sino que evalúa el valor predictivo de las existentes de acuerdo a la coexistencia de otras variables predictores de mortalidad y lo hace utilizando arboles de decisión que no están sujetos a funciones matemáticas lineales. Random Forest fue desarrollado originariamente para la resolución de problemas de clasificación y regresión, pero, más recientemente, Random Survival Forest (RSF) se ha desarrollado para el análisis de datos de supervivencia censurados (50). Estudios previos en pacientes han demostrado la utilidad del modelo de regresión Random Forest para identificar variables que influyen en los resultados y la generación de modelos con alto valor predictivo (51 – 53), con el objetivo de estimar el efecto individualizado de tratamiento a través de la generación de árboles de interacción mediante experimentos numéricos (54). Análisis basados en Random Forest han sido utilizados previamente por nuestro grupo para cuantificar la asociación entre parámetros de enfermedad ósea mineral en pacientes en HD (55). Métodos similares se han usado para estimar el efecto individual de un tratamiento basado en datos observacionales (56). Se ha visto que, la regresión de COX es inferior a Random Forest en el desarrollo de modelos pronósticos de adenocarcinoma pulmonar (57). Encontramos otro estudio en el que comparan la predicción de mortalidad a un año tras la aparición de arritmias cardíacas mediante Cox y RSF, que evalúa la habilidad para identificar efectos no lineales y para identificar importantes predictores que pueden discriminar la función de supervivencia. Encuentran que RSF mejora la discriminación, además, puede identificar efectos no lineales de las variables que no pueden ser valoradas por el Cox (58).

Actualmente, existe un continuo crecimiento en volumen y variedad de datos relacionados con cuidados en salud, con costes reducidos y con el soporte de métodos computacionales, que han dado lugar al llamado Big Data, pudiendo convertirse en un pilar de precisión de salud pública en el futuro. Big Data permite reducir costes y obtiene beneficios como mayor precisión, mayor posibilidad de rastreo y ayuda en pacientes con factores de riesgo para determinadas enfermedades (59).

2.3.2.1. Tecnología Big Data

El análisis médico de Big Data es complicado por numerosas cuestiones técnicas. Existen varios recursos de los que Big Data se puede nutrir: registros administrativos, registros clínicos, registros electrónicos de salud, datos biométricos, datos reportados por pacientes, internet, imágenes médicas, biomarcadores, estudios de cohortes y grandes ensayos clínicos. Este tipo de datos puede dar respuesta a asociaciones y correlaciones entre variables incluso en ausencia de evidencia causal mediante métodos analíticos novedosos, a menudo no lineal, que

reconocen patrones desde los datos almacenados (59). La Comisión Europea define Big Data como: “Gran cantidad de diferentes tipos de datos provenientes de varios recursos, como pacientes, máquinas o sensores” (60).

El valor potencial de Big Data ha sido demostrado en el desarrollo de la medicina personalizada. Recientemente, se está utilizando la aplicación del Big Data como soporte diagnóstico, preferentemente en el análisis automatizado de imágenes. También se está empleando para la implementación de tratamientos complejos y controvertidos, para realizar análisis de población, que revelan patrones, que no se han detectado en estudios más pequeños, que pueden resultar de gran utilidad para adoptar medidas preventivas en salud en la población general (61).

Las características que se le atribuyen a Big Data son las conocidas como las 3Vs de Big Data: Volumen, velocidad (rápido procesamiento de datos) y variedad (datos heterogéneos). Añadido a las 3Vs se incluyen cualidades como exhaustividad, extensionalidad y complejidad (60).

Del procesamiento de Big Data surgen los métodos basados en Inteligencia Artificial (IA). La distinción cualitativa entre IA e inteligencia humana es que la IA, en cierto sentido, podría superar la capacidad de análisis del ser humano dando lugar a un rápido desarrollo de software y hardware generando un feedback. Los progresos en aplicaciones de IA en los últimos años han crecido exponencialmente (62). Las utilidades que se derivan de la relación entre Big Data y la IA son numerosas (Figura 4).

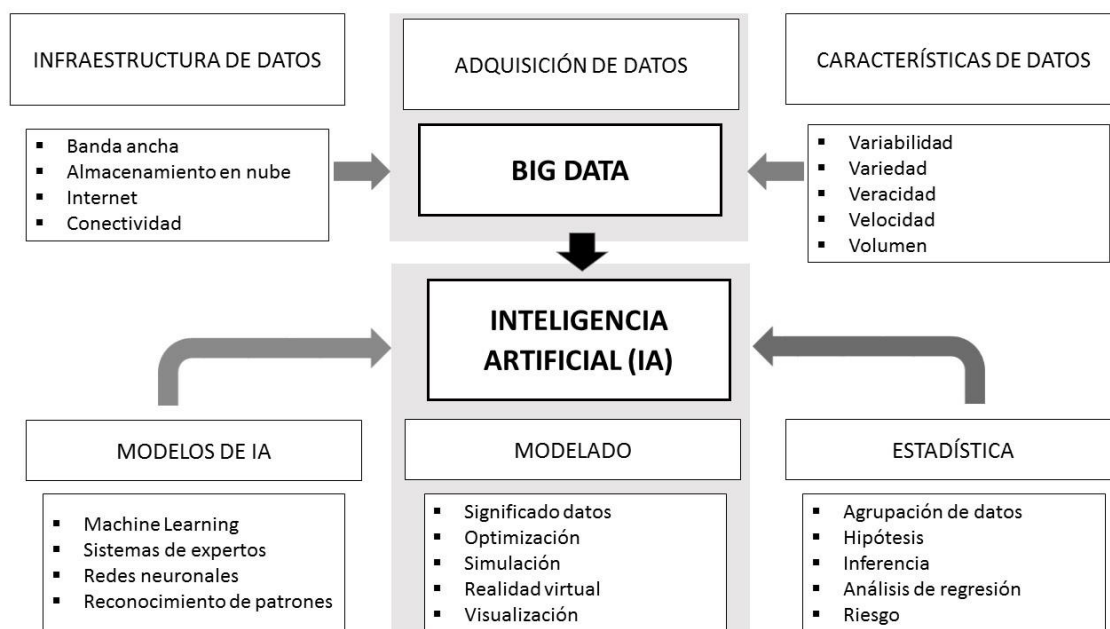


FIGURA 4. Relación entre Inteligencia Artificial y Big Data. Adaptado de Kurt Benke et al. (62).

Es importante conocer las posibles áreas de aplicación de los recursos generados por el Big Data (61):

- Modelos predictivos de riesgo y uso de recursos. Para mejorar resultados en salud y disminuir costes, es necesario identificar pacientes de alto riesgo para determinar intervenciones preventivas. Machine Learning se ha propuesto como tecnología clave para este fin. Este tipo de métodos derivados de la IA, poseen menor asunción en distribución de datos, pudiendo aumentar la exactitud de predicción/clasificación **(63)**. Big Data ofrece el diseño de modelos predictivos dando lugar a un mejor proceso de decisión a través de la selección de información relevante **(64)**.
- Manejo de población. La posibilidad del uso de grandes bases de datos tiene el potencial de revelar patrones de individuos y grupos de población de forma conjunta con la promesa de una aplicación beneficiosa **(60)**.
- Heterogeneidad de enfermedades y tratamientos. Métodos de Machine Learning necesitan desarrollar e integrar nuevas modalidades de datos para responder a cuestiones de diferentes especialidades médicas, como identificar subtipos de enfermedad, resultados de pacientes y optimización de tratamiento dando unos perfiles de pacientes en función de la clínica, genética y genómica **(65)**.
- Medicina de precisión y soporte de decisiones clínicas. El objetivo del uso de datos en medicina es contribuir al conocimiento de los mecanismos de las enfermedades para personalizar el tratamiento médico buscando tendencias, asociaciones o patrones en grandes volúmenes de información médica **(66)**.
- Salud pública. Actualmente, existe una brecha de conocimiento en el campo de la aplicación de Big Data en cuidados en salud, y no se espera que se supere sin una estrategia de desarrollo agresiva y planificada **(67)**.
- Aplicación en investigación. Los recursos que aporta la epidemiología representan una base poderosa para el estudio de ERC. Trabajos existentes han sido útiles en el desarrollo de guías, identificando determinantes de enfermedad, facilitando los ensayos clínicos y proporcionando recursos con los que personalizar los cuidados **(68)**.

El análisis del Big Data presenta un razonamiento deductivo, es decir, de lo general a lo particular, en el que se recopilan todas las variables para la identificación de unos patrones y para generar una hipótesis. Sin un análisis adecuado, los datos no son útiles. Existen varias técnicas de análisis de datos, incluyendo la minería de datos (que permite encontrar patrones y extraer valores escondidos entre los datos), la visualización, el análisis estadístico y el Machine Learning **(66)**. En el contexto de la salud, el elevado volumen de datos está generado por múltiples recursos médicos e incluye, por ejemplo, imágenes biomédicas, test de laboratorio, notas escritas, y parámetros de condición física de monitorización **(64)**.

2.3.2.2. Métodos Machine Learning

Los métodos Machine Learning consisten en algoritmos computacionales que relacionan todos o algunos de los datos de una serie de variables predictoras de un resultado, indagando en la estructura y los patrones que subyacen en ellos. El objetivo principal es la extracción de la información contenida en un conjunto de datos con el fin de adquirir conocimiento que permita tomar decisiones sobre nuevos conjuntos de datos. Machine Learning y la IA parecen ser los mejores candidatos para permitir la identificación de importantes señales en grandes bases de datos. Una buena forma de integrar la IA y el Machine Learning en la práctica clínica sería aplicarlas como herramientas informativas para ayudar a los médicos a tomar decisiones más adecuadas; es importante que las aplicaciones ofrezcan una explicación de los resultados de forma que los clínicos puedan comprender, interpretar y comunicar los hallazgos (69).

Cada algoritmo intenta balancear dos conceptos que compiten: sesgo y varianza. Sesgo es la medida en que las predicciones ajustadas se corresponden con los valores reales; mide el error medio del modelo utilizando distintos conjuntos de entrenamiento. Varianza es la sensibilidad del modelo a pequeños cambios en los datos de entrenamiento (67).

Podemos destacar varias premisas para desarrollo de Big Data y Machine Learning (70):

- a) Nuevas fuentes de datos aumentan la disponibilidad del potencial de las variables para servir como instrumentos estadísticos.
- b) La disponibilidad de más covariables permite una estimación más precisa, consiguiendo una explicación causal más fuerte.
- c) Un conjunto de datos más amplio con más covariables ofrece oportunidades para usar controles negativos, pudiendo así extender la estimación de factores confundentes y errores de medida o de selección.
- d) Machine Learning está siendo integrado de forma exponencial en técnicas de deducción causal, particularmente en el contexto de predicción o pronóstico.

Algunos algoritmos de Machine Learning, son capaces de utilizar los valores perdidos a través del proceso de modelado. Cuando el objetivo es generar un modelo que tenga la mayor exactitud para predecir un resultado, estos algoritmos pueden ser ventajosos con respecto a los métodos tradicionales de regresión. Numerosos estudios reportan algoritmos Machine Learning capaces de predecir factores no visibles de la composición de una base de datos (70).

El principal hallazgo de Machine Learning es que la mayoría de las intervenciones digitales en salud muestran unos resultados positivos de forma significativa para pacientes, lo que refleja su

aplicabilidad en la práctica clínica. Su revisión hace ver que, intervenciones digitales de salud en la vida real pueden ser útiles y efectivas (71).

Los actuales problemas de salud que son susceptibles de estudiarse mediante estos métodos incluyen, múltiples variables que imitan la decisión clínica humana, automatización de test y algoritmos de tratamiento y flujos de trabajo, reconocimiento de patrones en datos de imagen y/o el uso de test de tendencia. Estas técnicas requieren datos de alta calidad. Cuando es posible, pueden utilizarse datos clínicos procedentes de un ensayo clínico, combinados con los datos reales para una optimización del uso de las técnicas (72). Es importante tener claro los pasos a seguir para el desarrollo de un modelo basado en Machine Learning, van desde la evaluación de la accesibilidad a los datos a la verificación y perfeccionamiento del modelo (Figura 5).

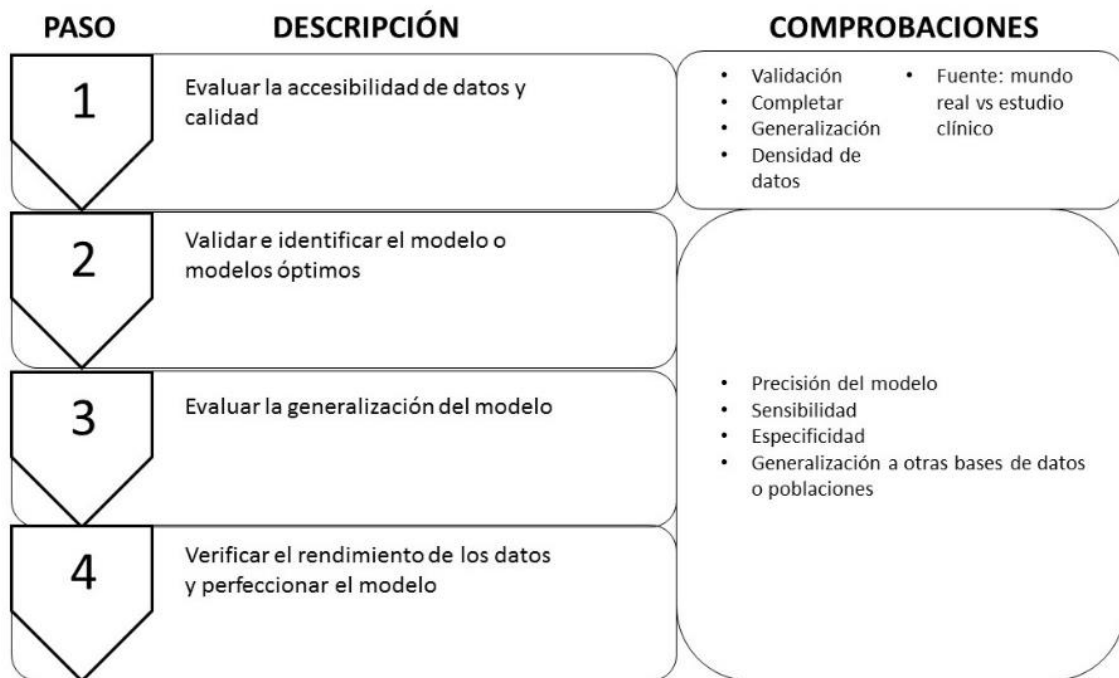


FIGURA 5. Desarrollo y validación de modelos Machine Learning. Paso a paso. Adaptado de Hooman H. Rashidi et al. (72).

Los métodos basados en Machine Learning se clasifican en grupos en función del tipo de dato que se comporta como referencia del algoritmo computacional. Podemos distinguir los siguientes tipos (63):

1. Método Supervisado.

El algoritmo aprende de un dato ya etiquetado. Se incluyen en este tipo los siguientes: vectores de regresión, árboles de decisión, Random Forest y máquinas de vectores de soportes (*Support Vector Machine – SVM*).

2. Método NO Supervisado

El dato de entrenamiento no está etiquetado. Estudia un conjunto de datos y los agrupa en función de las características que comparten. Recoge el método K-medias y el agrupamiento jerárquico.

3. Método Reforzado

El algoritmo aprende mediante ensayo-error (datos-respuesta) y las respuestas provienen de su experiencia previa.

4. Métodos por Procesamiento del lenguaje artificial.

Formula mecanismos eficaces para la comunicación entre personas y máquinas.

5. Métodos profundos o “Deep Learning”.

Se trata de un conjunto de algoritmos de Machine Learning que intentan modelar abstracciones de alto nivel en datos usando arquitecturas compuestas.

Uno de los métodos de Machine Learning más ampliamente utilizado es el aprendizaje basado en Árboles de decisión. A su vez, basándose en estos árboles de decisión, se han creado métodos híbridos que se construyen con más de un árbol de decisión, como Random Forest, que consiste en una red de árboles de decisión. Cada árbol de decisión determinará un resultado. Un árbol de decisión usa una estructura de diagramas de flujos que característicamente presenta una raíz, nodos internos, ramas y hojas. Las ramas representan los resultados en cuestión. Sería una secuencia ordenada de preguntas en las que la siguiente pregunta depende de la respuesta a la pregunta actual. Presenta como ventajas: que es sencillo de entender y de interpretar, la generación de reglas es simple, reduce la complejidad del problema, y el tiempo de entrenamiento no es muy largo. Desventaja importante es que, si se comete un error en un nivel alto, los nodos sucesivos estarían mal creados. El número de variables evaluado puede aumentar el tiempo utilizado en el estudio. En cada nodo de cada árbol, se selecciona aleatoriamente un subconjunto de los atributos disponibles en ese nodo y se elige el mejor de ellos de acuerdo al criterio de división empleado en el algoritmo base. Este método nos permite hacer de manera segura predicciones más precisas y sin la mayoría de los errores básicos comunes a otros métodos (72). Para la extensión de Random Forest al estudio de supervivencia censurada se ha creado RSF (73). En RSF, los árboles de supervivencia crecen de la misma forma que lo hacen los árboles de clasificación y regresión en Random Forest (46).

Se calcula el riesgo acumulado de mortalidad para cada nodo terminal de cada árbol y, se obtiene el riesgo acumulado conjunto mediante la media de cada árbol **(50)**.

El uso de Big Data y Machine Learning puede verse limitado por varios factores **(70)**:

- Se requiere un gran conjunto de datos
- La opacidad de los modelos impide la interpretabilidad de afirmaciones clave para no expertos.
- Debido a que estudios de Big Data requieren un uso secundario de los datos de recursos heterogéneos, la discrepancia entre datos puede llevar a errores.

Ha sido necesario realizar importantes cambios para incorporar la tecnología Big Data y métodos Machine Learning a la investigación médica: estandarización del contenido de los datos, formato y definiciones clínicas; la colaboración de expertos que conozcan el procesamiento de datos y, quizá más importante, la necesidad de reconsiderar cómo y cuándo esta metodología es útil en el campo de la medicina **(72)**.

Un fundamento científico importante es que, para que un resultado sea robusto, debe ser reproducible. Es necesario una mejora en la infraestructura de los datos y, además un uso responsable de la información de los pacientes **(64)**.

La aplicación de los métodos Machine Learning en las enfermedades crónicas, es de gran relevancia clínica ya que, este tipo de enfermedades representa una importante amenaza de salud pública a nivel mundial. Se estima que, suponen alrededor del 60% de todas las muertes. Se precisa identificar sus factores causantes para poder implementar medidas correctoras, que permitan mejorar los resultados en salud. Los algoritmos creados por Machine Learning aumentan el nivel de la predicción individual, con lo que mejora el diagnóstico y la posibilidad de realizar esfuerzos de anticipación **(75)**.

Construir una base de datos para investigación en ERC es prioritario, además de recopilar y analizar información de cuidados en salud desde una perspectiva multidimensional **(76)**. Sería también interesante poder realizar una monitorización combinada intra e interdialítica de los pacientes en diálisis mediante innovaciones tecnológicas como microchips, sensores en dispositivos móviles **(69)**. Esto podría proveer información esencial sobre el desarrollo de la enfermedad, mecanismos moleculares, nuevos factores de riesgo y objetivos terapéuticos. Hay que seguir varios pasos para conseguir estos objetivos **(Figura 6)**. En este sentido, Big Data puede ayudar a una prevención más efectiva, un diagnóstico temprano e intervenciones más precisas **(65)**.

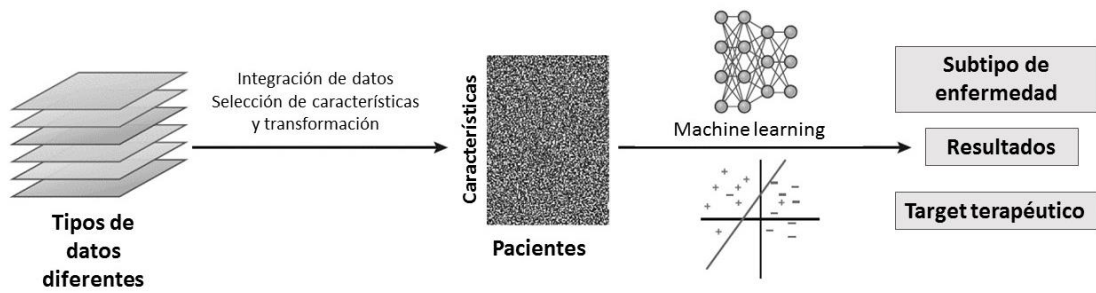


FIGURA 6. Desarrollo de métodos para integrar datos y aplicar recursos de Machine Learning. Adaptado de Rachel S.G. Sealfon et al. (65)

Se ha establecido también, el uso de Machine Learning en la creación de “Sistemas de apoyo a la decisión clínica” en el campo de la ERC, sirviendo de ayuda a la toma de decisiones por parte del médico. Es posible seguir unos pasos establecidos para la creación de estos sistemas. **(Figura 7) (77).**

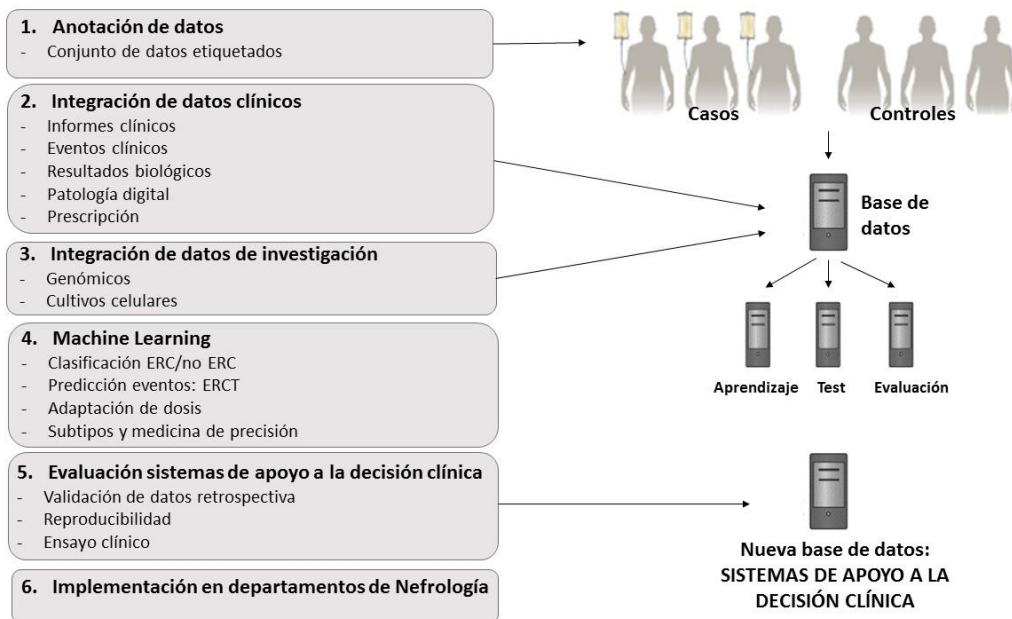


FIGURA 7. Pasos para desarrollar e implementar Sistemas de Apoyo a la decisión clínica en Nefrología. Adaptado de Nicolas Garcelon et al. (77)

Son varias las aplicaciones que se han desarrollado en el campo de la Nefrología relativas a métodos de IA (**Figura 8**) (78).

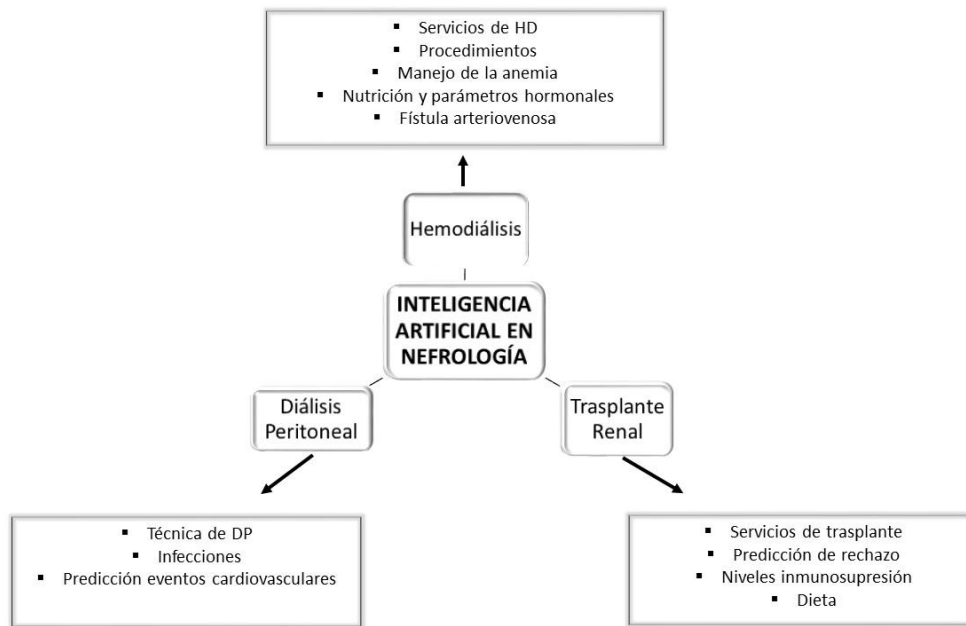


FIGURA 8. Aplicaciones de la Inteligencia Artificial en el campo de la Nefrología. Adaptado de Alexandru Burlacu et al. (78).

Con respecto a Random Forest, en los últimos 15 años, se han utilizado algoritmos de IA en numerosos trabajos, que estudian las complicaciones derivadas de la ERCT que requiere diálisis, sobre la técnica de diálisis o el trasplante renal. Es interesante destacar, de cara a la utilidad de este tipo de métodos en la práctica clínica, un trabajo previo realizado por nuestro grupo, en el que, mediante Random Forest, se evaluó el grado de asociación entre parámetros de ERC y metabolismo óseo-mineral (MOM). La regresión lineal clásica mostró un coeficiente de correlación entre PTH y fósforo de 0.27, con $p < 0.001$, con lo que la posibilidad de predecir cambios en la PTH inducidos por el fósforo se mostraba marginal. Por otro lado, los resultados de Random Forest mostraron que, cambios en el fósforo pueden ser causantes de modificar la asociación entre otras variables (calcio y otras), lo que también puede afectar a los niveles de PTH. Utilizando Random Forest, el coeficiente de correlación entre cambios en la PTH y fósforo fue de 0.77, $p < 0.001$ con lo que, el poder de predicción está incrementado de forma evidente con respecto al calculado mediante métodos tradicionales. Con sus resultados sugieren que el análisis de interacciones complejas entre parámetros de metabolismo mineral en ERC-MOM requieren sistemas de análisis más avanzados como Random Forest (55).

Aunque el uso de datos de recursos electrónicos es una ventaja, también representa una limitación debido a la pérdida de características de pacientes que no están disponibles en los registros electrónicos, como son las variables socioeconómicas y las características clínicas que son muy importantes en la evolución de la ERC **(71)**.

3. HIPÓTESIS

Es importante introducir nuevos métodos de análisis en la práctica clínica diaria, con el objetivo de que pueda ser de utilidad en la toma de decisiones ante una inminente y necesaria medicina personalizada.

Los recursos de los que disponemos a través de los registros electrónicos ya implementados en nuestro sistema, hacen muy útil el conocimiento de herramientas capaces de procesar y relacionar un gran conjunto de datos. Disponer en nuestro caso, de una muy amplia y extensa base de datos nos permite realizar estudios basados en la tecnología Big Data que, como hemos comentado, requería volumen, velocidad y variedad de datos además de, por supuesto, estudios realizados mediante estadística tradicional. Por otro lado, disponer de los datos reales registrados hace posible que las predicciones de mortalidad calculadas mediante cualquiera de los métodos puedan compararse con la mortalidad real que ha sucedido a lo largo del seguimiento de nuestra cohorte, son eventos que ya han sucedido y, por tanto, podemos corroborar estos datos.

Se plantea la hipótesis de que, en el ámbito de Machine Learning, el análisis mediante Random Forest, sería un método preciso para la identificación de variables que influyen en mortalidad y para la generación de modelos de predicción de mortalidad en los pacientes en diálisis. Es razonable pensar que, métodos estadísticos basados en Machine Learning podrían presentar resultados de mayor precisión, acercándose más a los datos reales de mortalidad, en comparación con los obtenidos mediante estadística clásica tradicional.

4. OBJETIVOS

El objetivo del presente estudio es identificar un modelo predictivo de mortalidad en pacientes en hemodiálisis más cercano a la realidad utilizando un método basado en inteligencia artificial (Random Forest) y validando los resultados con los datos de mortalidad real. De forma adicional nos planteamos comparar el poder de predicción de Random Forest frente a los tradicionales métodos estadísticos de regresión.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. PACIENTES

En el presente estudio se analizan los datos disponibles en la base de datos del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba (HURS). Se trata de una base de datos propia, iniciada en el año 1985 y con los datos almacenados en ella depurados desde el año 1995, que incluye datos de todos los pacientes que requieren atención por parte del Servicio de Nefrología del HURS. Respecto a los pacientes en hemodiálisis, se registran todas sus determinaciones analíticas llevadas a cabo en el laboratorio del HURS, sus características de hemodiálisis: tipo de técnica utilizada acceso vascular, punción y flujo que ofrece, duración de la sesión, dializador utilizado y concentrado del líquido de diálisis. Toda la información es controlada de forma constante por personal experto de forma que, si se detecta algún error o ausencia de datos, se lleva a cabo la solución correspondiente y el registro de esta información.

Seleccionando como período de estudio de 1995 a 2015. En un principio, se seleccionaron 2219 pacientes provenientes de 7 unidades de hemodiálisis, de los cuales 1571 pacientes cumplían con todos los criterios para ser incluidos en el estudio.

En la provincia de Córdoba, los pacientes que inician HD se distribuyen, tras realizar siempre la primera sesión de HD en la unidad hospitalaria, en función de cercanía a domicilio y/o características y necesidades del paciente, en siete unidades. Tres de ellas asumidas por personal de HURS, la unidad hospitalaria, y dos centros extrahospitalarios, Perpetuo Socorro en Córdoba y la unidad de HD del Hospital Valle de los Pedroches en Pozoblanco. Las otras cuatro unidades son centros concertados con la Junta de Andalucía pertenecientes a la empresa Fresenius Medical Care, que dispone de dos centros en Córdoba, uno en Palma del Río y otro en Cabra. A pesar de ser centros concertados, se ha establecido una relación mutua con el hospital y toda la información relativa a los pacientes tratados con HD en sus unidades está centralizada en el HURS mediante nuestra base de datos. Todas las muestras sanguíneas de controles rutinarios de los pacientes destinados a centros concertados se analizan en el laboratorio del HURS, haciendo posible la uniformidad de resultados entre todos los pacientes en HD de la provincia de Córdoba, de forma que sus resultados son comparables y están disponibles en nuestra base de datos en el momento de realizar el estudio.

- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:
 - Pacientes incidentes en TRS mediante hemodiálisis en la provincia de Córdoba, con hospital de referencia HURS entre los años 1995 y 2015.
 - Edad superior a 18 años.
 - Expresar consentimiento sobre el uso de datos clínicos y de laboratorio recogidos en la base de datos con objetivo investigador.
- CRITERIOS EXCLUSIÓN
 - Haber sido sometidos previamente a otra técnica de TRS, ya sea diálisis peritoneal o trasplante renal.
 - Exitus o salida del estudio por trasplante renal en un período inferior a 30 días desde el inicio de HD.
 - Ausencia de datos analíticos disponibles durante los primeros 90 días desde la fecha de inicio de HD.

5.2. VARIABLES DE ESTUDIO

Las variables demográficas recogidas al inicio de la HD fueron: 1) Edad, 2) género y 3) aquellas comorbilidades que componen el Índice de Charlson: infarto de miocardio, enfermedad coronaria, fallo cardíaco, ictus, enfermedad vascular periférica, demencia, EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), enfermedad autoinmune, úlcera péptica, enfermedad hepática no cirrótica, cirrosis hepática, enfermedad tumoral no metastásica, tumor sólido metastásico, enfermedad hematológica (leucemia o linfoma), SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) y diabetes mellitus (DM).

Las variables bioquímicas incluidas en el análisis fueron: hemoglobina (g/dl), ferritina (ng/ml), índice de saturación de transferrina (IST) (%), creatinina (mg/dl), albúmina (g/dl), PCR (mg/L), fósforo (mg/dl), calcio (mg/dl), magnesio (mg/dl), sodio (mEq/l), potasio (mEq/l), CO₂ total (mmol/L), enzimas hepáticas – AST/ALT (U/L), fosfatasa alcalina (U/L), PTH (pg/ml), beta-2 microglobulina (µg/l). Todas se recogieron en 3 tiempos: 30, 60 y 90 días tras el inicio de la HD de una muestra sanguínea prediálisis.

Otros parámetros evaluados fueron el IMC (kg/m²), talla recogida al inicio de HD y peso se registra en cada sesión; la diuresis residual (ml), recogida durante 24h en uno de los días de período corto interdiálisis; el tipo de acceso vascular para diálisis y dosis de diálisis (eKt/Vurea).

En nuestra población de estudio, el eKt/Vurea se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$eKt/V = Kt/V \times (1 - (0.6/tHDh)) + 0.03 + (5.5 \times (Kru/V))$$

Si desglosamos la fórmula, Kt/V se ha calculado según la fórmula Daugirdas que considera, además, la contracción del volumen debida a la ultrafiltración y la generación de urea durante la diálisis:

$$"Kt/V" = -\ln(R - 0.008 \times tHDh) + (4 - 3.5 \times R) \times (UF/\text{peso seco})$$

- R = Urea postdiálisis / urea prediálisis
- tHDh = Duración de la sesión de HD en horas
- UF = Ultrafiltración programada el día de la medida
- Peso seco = Peso objetivo final del paciente

"Kt/V x (1 - (0.6/tHDh)) + 0.03" corresponde al cálculo del llamado Kt/v equilibrado, utilizando concentraciones pre y postdiálisis de urea y utilizando una muestra arterial.

Añadir además **" + (5.5 x (Kru/V))"**, implica corregir la fórmula para la función renal residual que exista:

- $Kru = (Diuresis / 1440) \times (BUNo / ((BUN1 + BUN2) / 2))$
 - Diuresis se mide en ml, se divide en 1440 que se considera el volumen estándar de diuresis en 24h, obteniendo así el Kru en ml/min.
- BUNo = Urea en orina
- $(BUN1 + BUN2) / 2$ = Concentración media de urea en sangre en el período interdiálisis.
 - BUN1: Urea prediálisis
 - BUN2: Urea postdiálisis

También se recogieron a los 30, 60 y 90 días tras el inicio de la HD. Todos estos datos son introducidos en la base de datos que realiza los cálculos pertinentes de las diferentes fórmulas, que previamente han sido mecanizadas por el personal informático especializado y supervisadas por los nefrólogos.

5.3. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN

Los datos utilizados para la evaluación de la mortalidad (variable dependiente) se construyeron con los disponibles durante el período inicial de HD. Los valores que se tuvieron en cuenta fueron la media aritmética de las variables. Con los datos disponibles, se realizó análisis de factores de riesgo y predicción de mortalidad a los 6 meses, 1 y 2 años del inicio de HD.

En la **tabla 1** se recogen de forma esquemática las variables de estudio y su análisis.

TABLA 1. Variables de estudio

VARIABLES INDEPENDIENTES (Estudio)		VARIABLES DEPENDIENTES (Resultado)	
<p>*Demográficas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad ▪ Género ▪ Comorbilidades (Índice de Charlson) 	<p>Recogidas al inicio de entrada en diálisis: tiempo 0</p>	<p>*Mortalidad</p>	<p>Analizada en tres periodos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 meses ▪ 1 año ▪ 2 años <p>desde el inicio de diálisis</p>
<p>*Bioquímicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemoglobina ▪ Ferritina ▪ IST ▪ Creatinina ▪ Albúmina ▪ PCR ▪ Fósforo ▪ Calcio ▪ Magnesio ▪ Sodio ▪ Potasio ▪ CO2 total ▪ Enz. Hepáticas (AST, ALT) ▪ Fosfatasa Alcalina ▪ PTH ▪ β2-microglobulina 	<p>Recogidas en tres momentos: tiempo 30, 60 y 90 días tras el inicio de diálisis</p>		
<p>*Otros:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IMC ▪ Diuresis residual ▪ Acceso vascular ▪ Dosis de diálisis 			

5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El objetivo de nuestro análisis estadístico era analizar variables y modelos que pudieran predecir la mortalidad (variable dependiente) a través del conjunto de variables de las que disponemos (variables de estudio independientes). La predicción de mortalidad fue calculada utilizando dos modelos diferentes de regresión: Regresión Logística y Random Forest. Se crearon curvas ROC (Característica Operativa del Receptor) que representan la sensibilidad y especificidad de los modelos predictivos. Los valores del área bajo la curva (AUC) referentes a estas curvas ROC se utilizaron para comparar el valor predictivo de mortalidad obtenido por Regresión Logística y por Random Forest (67).

En nuestro estudio, el análisis de Regresión Logística identificó variables independientes que influyen significativamente en el riesgo de muerte. El análisis aporta un coeficiente por cada variable (el odds ratio – OR) que representa la probabilidad de aumentar o descender la posibilidad de muerte si la variable se modifica en una unidad; un OR de edad de 1.1 supone un 10% de aumento en la expectativa de riesgo relativo para un año más de edad.

A diferencia con la Regresión Logística, Random Forest no aporta un coeficiente lineal para cada variable; se asume que el efecto de la variable puede ser mucho más complejo. En Random Forest, el valor predictivo de una variable en la mortalidad nos aporta no sólo la influencia de esta variable específica, sino también el efecto de otra variable independiente (covariables) que, de forma no lineal puede afectar la mortalidad. Con esto, el efecto de cada variable, no puede ser tenido en cuenta de forma aislada y medido como en la Regresión Logística, no es posible una clara descripción estadística del efecto de la variable en la predicción del evento con una magnitud del coeficiente y valor de p. Representamos el procesamiento de Random Forest mediante árboles de decisión en la **Figura 9**. Es por esto que, en nuestro estudio, se aplica el método de analizar los cambios con el AUC cuando el efecto de cada variable específica es eliminado. Esta es la forma en la que se han comparado Random Forest y Regresión Logística.

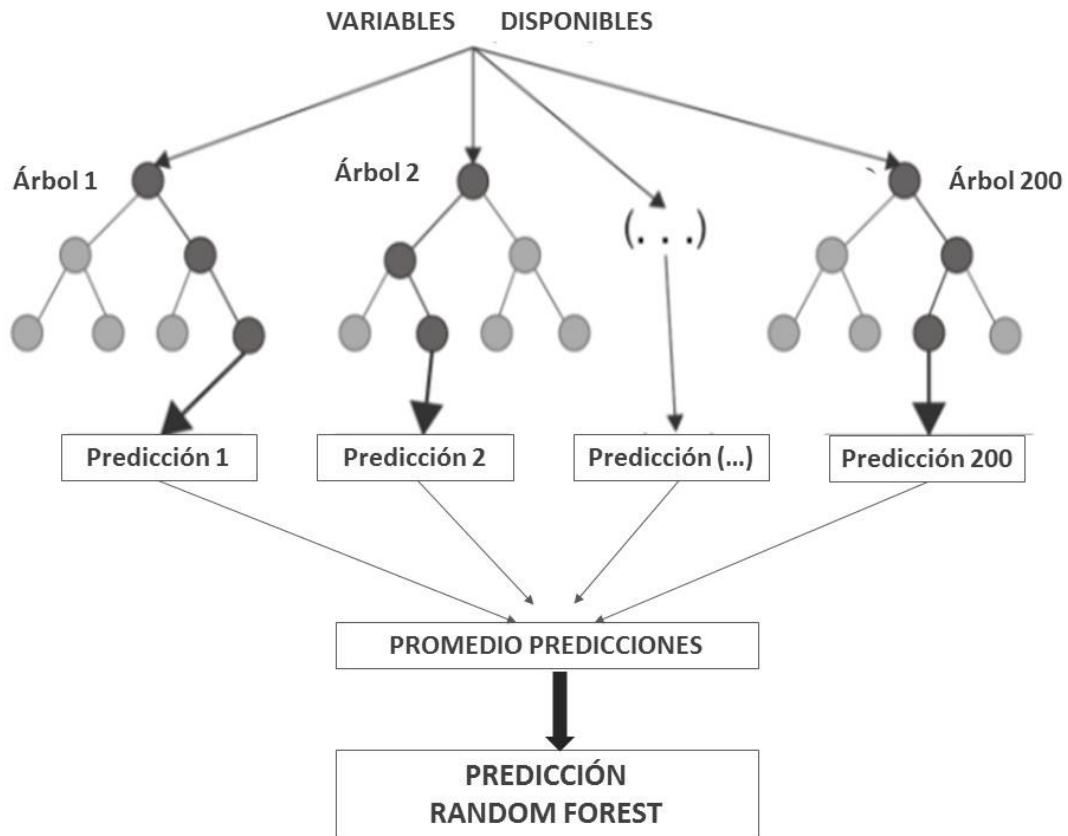


FIGURA 9. Predicción Random Forest mediante árboles de decisión

En el modelo tradicional de regresión, la validación interna no es necesaria. Para proveer de un significado para validar el modelo Machine Learning, en este caso Random Forest, el conjunto de datos se ha dividido en dos subconjuntos: por un lado, el conjunto de entrenamiento (con el 70% de los datos) y, por otro lado, el conjunto de validación o conjunto test (30% de los datos). De esta forma, el modelo se genera a partir de los datos de entrenamiento y se evalúa sobre el conjunto test, sobre el cual se medirá la precisión y reproducibilidad del modelo. El resultado obtenido sobre este conjunto es una buena aproximación de lo que se espera obtener al analizar datos nuevos (67). De forma esquemática, representamos este procedimiento en la **figura 10**.

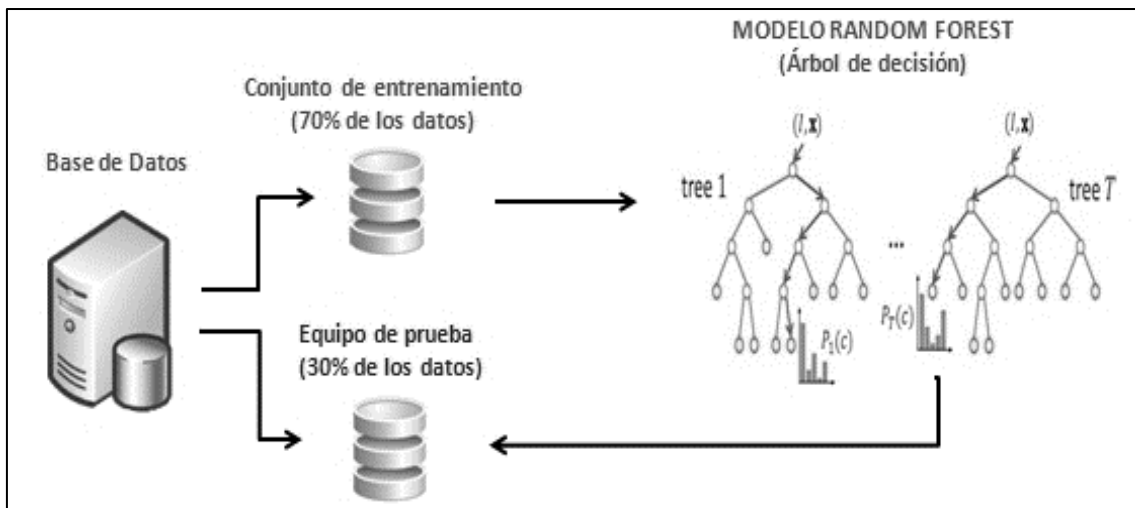


FIGURA 10. Representación esquemática procesamiento Random Forest.

Un t-test se realizó para determinar si las diferencias entre las medias del AUC obtenidas por Regresión Logística y Random Forest eran estadísticamente significativas, se consideró valor significativo una $p < 0.05$.

Como análisis adicional, se calculó la predicción de mortalidad mediante regresión de Cox y RSF en los períodos 6 meses, 1, 2 y 3 años (con los datos disponibles a los 30, 60 y 90 días tras el inicio de HD) y se comparó la predicción de ambos métodos mediante el Índice de Concordancia (IC). El IC es una medida utilizada para evaluar la capacidad predictiva de un modelo de supervivencia. Se define como la proporción de pares de observaciones para los cuales el orden de los tiempos de supervivencia observados y las predicciones del modelo son concordantes (79). Estima la validez del predictor "h" en el ranking de dos individuos en términos de supervivencia. Un valor de 1 representa una estimación con discriminación perfecta (73). Las funciones que calculan el IC comparan supervivencias observadas con supervivencias predichas (79).

El estudio cumple con las normas establecidas en las guías TRIPOD (*Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis Guidelines*). El informe TRIPOD es el resultado de una iniciativa desarrollada mediante un conjunto de recomendaciones para la presentación de informes de estudios que desarrollan, validan o actualizan un modelo de predicción, ya sea con fines de diagnóstico o pronóstico.

La lista de ítems incluidos en el informe se consensuó durante varias reuniones y discusiones del grupo de contribuyentes de TRIPOD, formado por expertos en estadística, epidemiólogos, profesionales de salud y editores de revistas (Annals of Internal Medicine, BMJ, Journal of Clinical Epidemiology y PLoS Medicine). La Declaración TRIPOD resultante es una lista de verificación de 22 ítems o elementos, considerados esenciales para una buena información de los estudios en desarrollo o validación de modelos de predicción multivariable.

Los ítems que se consideran relevantes sólo para el desarrollo del modelo de predicción se identifican mediante la letra “D”, los relacionados con la validación del modelo se identifican mediante la letra “V” y, aquellos relacionados con ambos (validación y predicción), se identifican mediante “D; V”. **(80)**.

A continuación, presentamos el informe TRIPOD relativo a nuestro trabajo **(TABLA 2)**.

TABLA 2: INFORME TRIPOD.

SECCIÓN		ÍTEM		PÁGINA
TÍTULO Y ABSTRACT				
Título	1	D; V	Identificar el estudio como desarrollo y/o validación de un modelo de predicción multivariable, la población objetivo y el resultado que se quiere predecir.	1
Abstract	2	D; V	Resumen de objetivos, diseño del estudio, ajuste, participantes, tamaño muestral, predictores, outcomes, análisis estadístico, resultados y conclusiones.	1
INTRODUCCIÓN				
Antecedentes y objetivos	3a	D; V	Explicar el contexto médico (incluyendo diagnóstico o pronóstico) y razonar el desarrollo o validación del modelo de predicción multivariable, incluyendo referencias de modelos existentes.	2 - 28
	3b	D; V	Especificar objetivos, incluyendo como el estudio describe el desarrollo o validación del modelo o ambos.	29
MÉTODOS				
Fuente de datos	4a	D; V	Describir el diseño del estudio o la fuente de datos (por ejemplo, ensayo randomizado, cohorte, registro de datos), independientemente del desarrollo y validación de los datos, si es aplicable.	30
	4b	D; V	Especificar los datos clave, incluidos al inicio y durante el estudio, al final del estudio y, si es aplicable, el final del seguimiento.	31, 32
Participantes	5a	D; V	Especificar los elementos clave del estudio (por ejemplo, cuidados, población) incluyendo número y localización de centros.	33
	5b	D; V	Describir los criterios de inclusión.	31
	5c	D; V	Aportar detalles sobre el tratamiento recibido, si es relevante.	31, 32
Outcomes	6a	D; V	Definir claramente el outcome del modelo de predicción, incluyendo cómo y cuándo evaluarlo.	33
	6b	D; V	Informar de cualquier acción para una evaluación ciega del outcome que se va a predecir.	-
Predictores	7a	D; V	Definir claramente todos los predictores usados para el desarrollo y validación del modelo de predicción, incluyendo cómo y cuándo medirlos.	34
	7b	D; V	Informar de cualquier acción para una evaluación ciega de predictores del outcome y otros predictores.	-

Tamaño muestral	8	D; V	Explicar cómo se ha llegado al tamaño del estudio.	30
Datos perdidos	9	D; V	Describir cómo los datos perdidos fueron manejados (para completar el análisis, imputación única, imputación múltiple) con los detalles de los métodos utilizados.	-
Análisis estadístico, métodos	10a	D	Describir cómo los predictores son manejados en el análisis.	34
	10b	D	Especificar el tipo de modelo, los procedimientos para la construcción del modelo y método de validación interna.	34, 35
	10c	V	Para validación, describir cómo se han calculado los predictores.	35, 36
	10d	D; V	Especificar todas las medidas usadas para evaluar el modelo y, si es relevante, comparar con modelos múltiples.	36
	10e	V	Describir cualquier actualización del modelo (por ejemplo, recalibración) que surja de la validación, si se realizó.	-
Grupos de riesgo	11	D; V	Detallar cómo fueron creados los grupos de riesgo, si se realizó.	31, 32
Desarrollo vs validación	12	V	Para validación, identificar diferencias del desarrollo de elección de datos, criterios de inclusión, outcomes y predictores.	34 – 37
RESULTADOS				
Participantes	13a	D; V	Describir el flujo de participantes durante el estudio, incluyendo el número de participantes con y sin el outcome y, si es aplicable, un resumen del tiempo de seguimiento. Un diagrama puede ser útil.	39
	13b	D; V	Describir las características de los participantes (datos demográficos, datos clínicos, predictores disponibles), incluido el número de participantes con datos perdidos para predicción y resultados.	40
	13c	V	Para validación, mostrar una comparación de la distribución de las variables importantes (demográficas, predictores y resultados).	41 – 49
Modelo de desarrollo	14a	D	Especificar el número de participantes y eventos en cada análisis.	51
	14b	D	Si se realizó, identificar la asociación entre cada predicción y resultado.	50 – 53
Especificación del modelo	15a	D	Presentar el modelo de predicción completo para evaluar las predicciones individuales (por ejemplo, coeficientes de regresión y supervivencia basal en un tiempo determinado).	50 – 53
	15b	D	Explicar cómo usar el modelo predictivo.	50
Rendimiento del modelo	16	D; V	Especificar las mediciones (con intervalos de confianza) del modelo de predicción.	51, 53
Actualización del modelo	17	V	Si se realizó, especificar los resultados desde cualquier actualización del modelo (especificación del modelo, desarrollo).	-
DISCUSIÓN				
Limitaciones	18	D; V	Discutir cualquier limitación del estudio (muestra no representativa, eventos escasos para la predicción, datos perdidos).	62, 63
Interpretación	19a	V	Para validación, discutir los resultados con referencia a la ejecución del desarrollo de los datos, y otros datos de validación.	54
	19b	D; V	Mostrar una interpretación global de los resultados, considerando objetivos, limitaciones, resultados de estudios similares y otras evidencias relevantes.	55 – 63
Implicaciones	20	D; V	Discutir el uso clínico potencial del modelo e implicaciones para futuros trabajos.	63
OTRA INFORMACIÓN				
Información suplementaria	21	D; V	Proveer de información sobre la disponibilidad de recursos suplementarios, como protocolo de estudio, información web, disponibilidad de datos.	-
Fondos	22	D; V	Informar sobre los posibles fondos y papel de inversores en el presente estudio.	-

6. RESULTADOS

El estudio incluye un total de 1571 pacientes incidentes en HD recopilados durante 20 años que cumplían los criterios de inclusión (**Figura 11**).

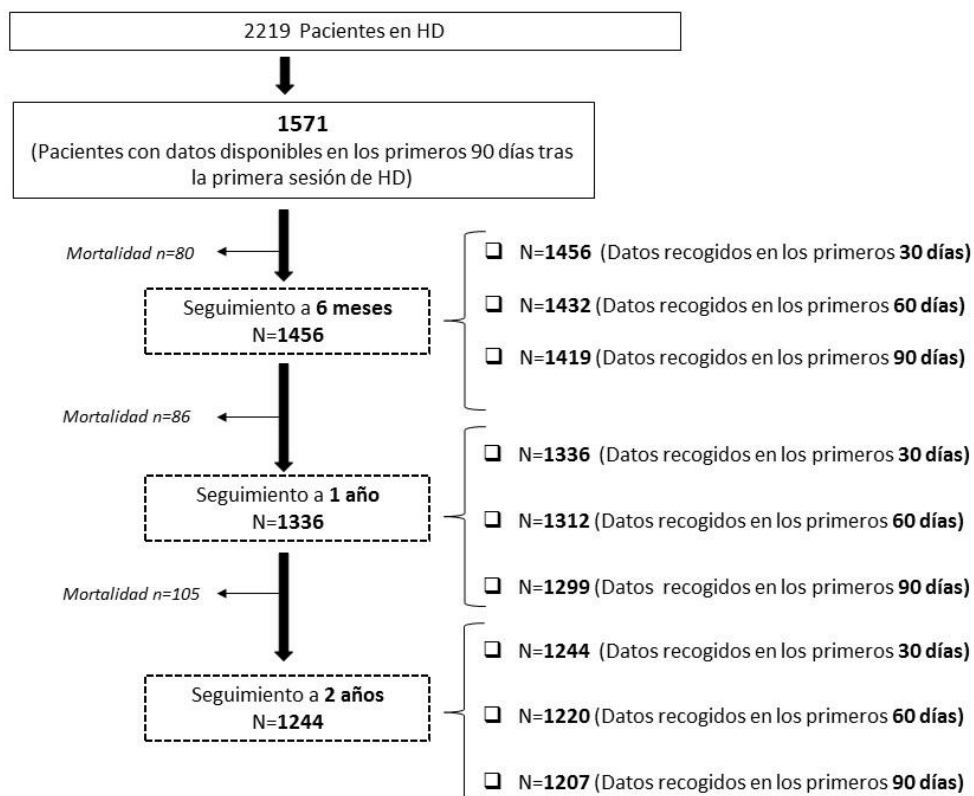


FIGURA 11. DIAGRAMA DE FLUJO-SELECCIÓN DE COHORTE. La comparación de los modelos de mortalidad se llevó a cabo en nueve cohortes. A la izquierda, el número de pacientes incluidos para evaluar la predicción de mortalidad a los 6 meses, 1 y 2 años. Para cada período de predicción de mortalidad, se realizaron tres análisis diferentes de acuerdo a los tiempos para la recogida de datos (30, 60 y 90 días tras inicio de HD).

La media de edad al inicio de diálisis fue de 62.3 años. El 61% de la cohorte era de género masculino. El Índice de Charlson medio de la población era de 5.99 (en general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 punto, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos). La **Tabla 3** muestra las comorbilidades al inicio y las variables obtenidas durante los primeros 30 días de diálisis.

TABLA 3: COMORBILIDADES AL INICIO Y VARIABLES DURANTE LOS PRIMEROS 30 DÍAS DE DIÁLISIS. Las variables son expresadas como media aritmética \pm desviación estándar.

CARACTERÍSTICAS	
Hombres / Mujeres (n / n)	953 /618
Edad (años)	62.33 \pm 15.89
<i>Comorbilidades</i>	
Diabetes mellitus (%)	31
Insuficiencia Cardíaca (%)	20
EPOC (%)	9
Enfermedad tumoral (no metastásica) (%)	8
Infarto de miocardio (%)	6
Hepatopatía (no cirrótica) (%)	4
Ictus (%)	1
Índice de Charlson (media)	6
<i>Parámetros bioquímicos</i>	
Hemoglobina (g/dl)	10.08 \pm 2.79
Ferritina (ng/ml)	290.1 \pm 362.64
IST (%)	18.73 \pm 10.32
Creatinina (mg/dl)	7.3 \pm 4.4
Albumina (g/dl)	3.54 \pm 0.55
PCR (mediana) (mg/L)	8.8 (IQR: 19.5)
Calcio (mg/dl)	9.04 \pm 3.88
Fósforo (mg/dl)	5.04 \pm 1.66
PTH (pg/ml)	288.35 \pm 297.72
Fosfatasa Alcalina (UI/l)	124.88 \pm 108.64
Potasio (mEq/l)	4.91 \pm 0.89
Magnesio (mg/dl)	2.22 \pm 0.45
Beta 2- microglobulina (μ g/l)	19.44 \pm 8.61
<i>Otros</i>	
Índice de Masa Corporal (IMC)	27.1 \pm 5.41
Diuresis residual (ml)	631.73 \pm 730.6
Acceso Vascular – Catéter (%)	53

6.1. PREDICCIÓN DE MORTALIDAD DE PACIENTES EN HD MEDIANTE RANDOM FOREST Y REGRESIÓN LOGÍSTICA

En las siguientes figuras (12 – 17), se muestran las 8 variables más representativas para ambos análisis.

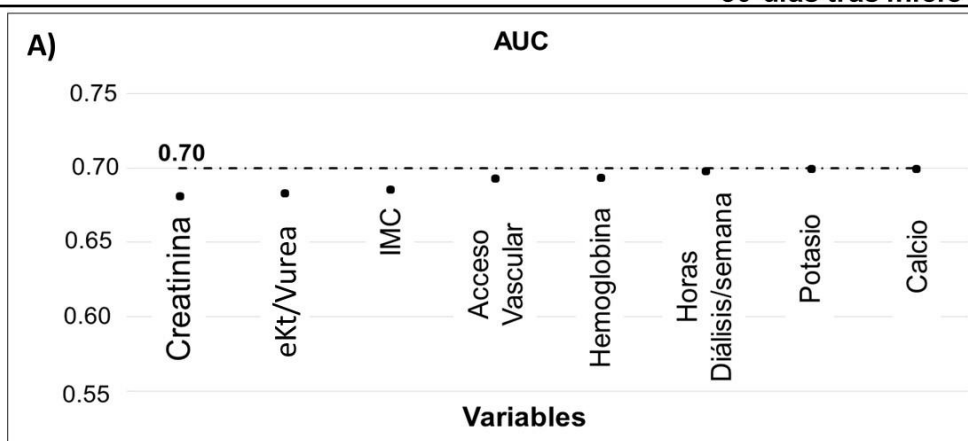
6.1.1. Predicción de mortalidad tas 6 meses de inicio de HD

Utilizando los datos obtenidos a los 30 días de inicio de HD (**figura 12A**), el AUC obtenida por el modelo de predicción de mortalidad de Random Forest es de 0.70. La variable que más influye en este modelo es la creatinina sérica; la ausencia de creatinina sérica reduce el valor del AUC de 0.70 a 0.68. Las siguientes dos variables en influencia son el eKt/Vurea y el IMC. Si utilizamos los datos obtenidos a los 60 días de inicio de HD (**figura 12B**), el AUC es de 0.68 y, las tres variables con mayor poder predictivo son la hemoglobina, el calcio y el potasio. Con los datos presentes a los 90 días, el AUC es de 0.72 (**figura 12C**), siendo el eKt/Vurea la variable con mayor poder predictivo de mortalidad.

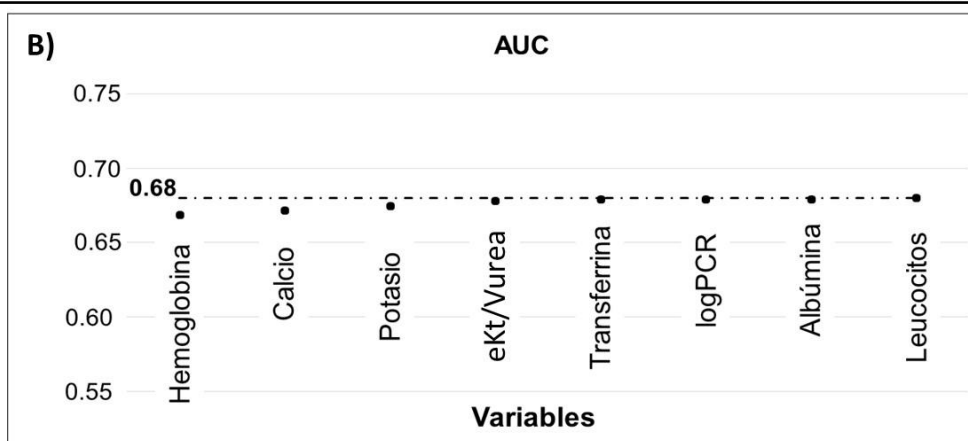
Los resultados provenientes de análisis de Regresión Logística se muestran en la **figura 13**. Con el uso de los datos a los 30 días de inicio de HD (**figura 13A**), el AUC es 0.69 y, creatinina sérica es de nuevo la variable con mayor poder predictivo, seguido del tipo de acceso vascular y el eKt/Vurea. Si tenemos en cuenta los datos a los 60 días de inicio de HD (**figura 13B**), el AUC es 0.67 y la diuresis es ahora la variable con mayor valor predictivo seguido del acceso vascular y el antecedente de enfermedad hematológica. Con los datos a los 90 días de inicio de HD (**figura 13C**), el AUC es 0.67 y la diuresis la variable con mayor valor predictivo de mortalidad.

MORTALIDAD A 6 MESES

30-días tras inicio de HD



60-días tras inicio de HD



90-días tras inicio de HD

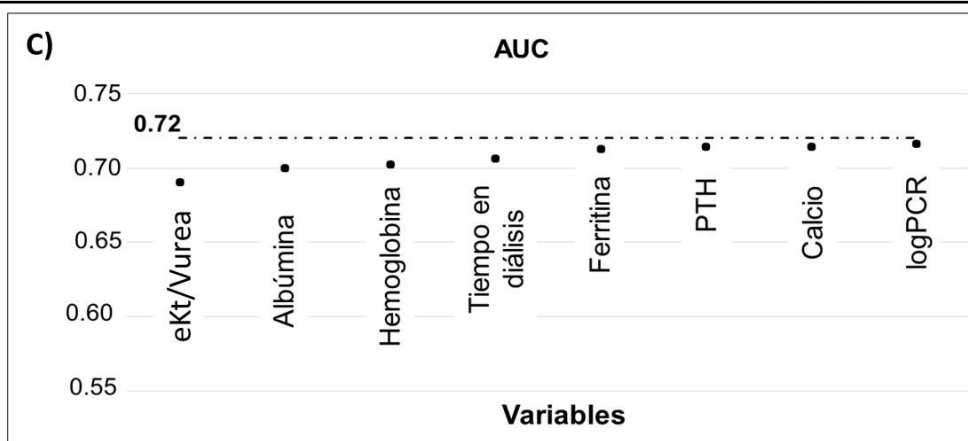
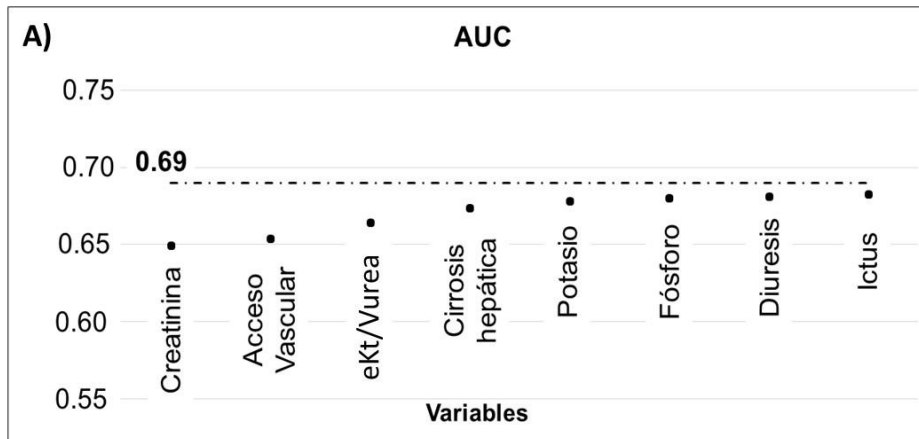


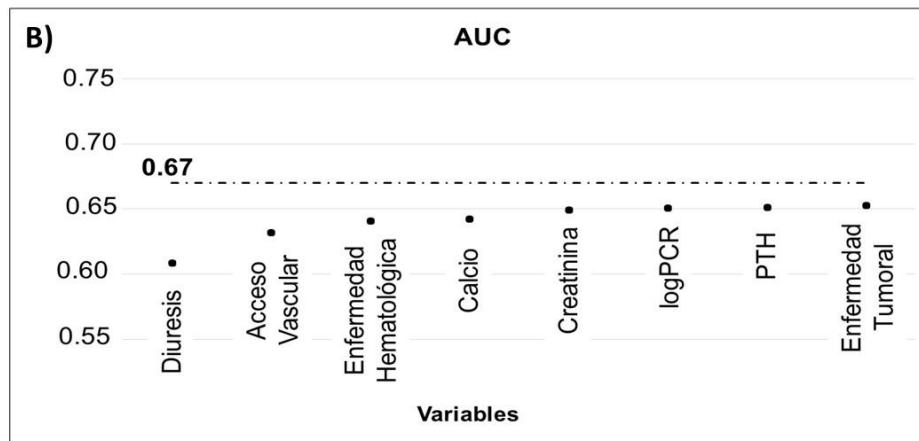
FIGURA 12: PREDICCIÓN DE MORTALIDAD MEDIANTE RANDOM FOREST A LOS 6 MESES. La línea basal representa el valor del AUC de la curva ROC de predicción de mortalidad obtenida mediante Random Forest. Cada punto muestra la influencia de cada variable en el AUC obtenida si el efecto de esa variable específica es eliminado. Esto se logra modificando aleatoriamente los valores de la variable en el modelo. Para cada período de predicción de mortalidad hay tres análisis por separado de acuerdo al período de días tras la primera HD utilizado para recoger los datos (a los 30, 60 y 90 días tras inicio de HD). A) Mortalidad a 6 meses con datos recogidos a los 30 días de inicio de HD. B) Mortalidad a 6 meses con datos recogidos a los 60 días de inicio de HD. C) Mortalidad a 6 meses con datos recogidos a los 90 días de inicio de HD.

MORTALIDAD A 6 MESES

30-días tras inicio de HD



60-días tras inicio de HD



90-días tras inicio de HD

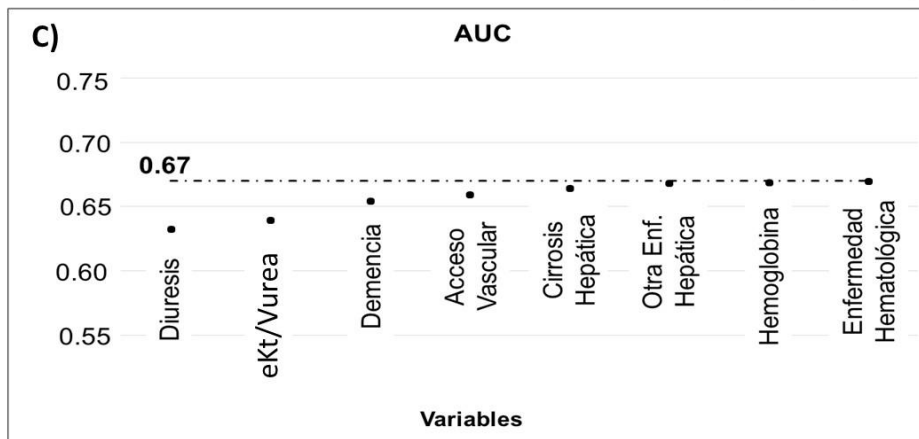


FIGURA 13: PREDICCIÓN DE MORTALIDAD MEDIANTE REGRESIÓN LOGÍSTICA A LOS 6 MESES. La línea basal representa el valor del AUC de la curva ROC de predicción de mortalidad obtenida mediante Regresión Logística. Cada punto muestra la influencia de cada variable en el AUC obtenida si el efecto de esa variable específica es eliminado. Esto se logra modificando aleatoriamente los valores de la variable en el modelo. Para cada período de predicción de mortalidad hay tres análisis por separado de acuerdo al período de días tras la primera HD utilizado para recoger los datos (a los 30, 60 y 90 días tras inicio de HD). A) Mortalidad a 6 meses con datos recogidos a los 30 días de inicio de HD. B) Mortalidad a 6 meses con datos recogidos a los 60 días de inicio de HD. C) Mortalidad a 6 meses con datos recogidos a los 90 días de inicio de HD.

6.1.2. Predicción de mortalidad tras 1 año de inicio de HD

Los resultados del análisis por Random Forest se muestran en la **figura 14**.

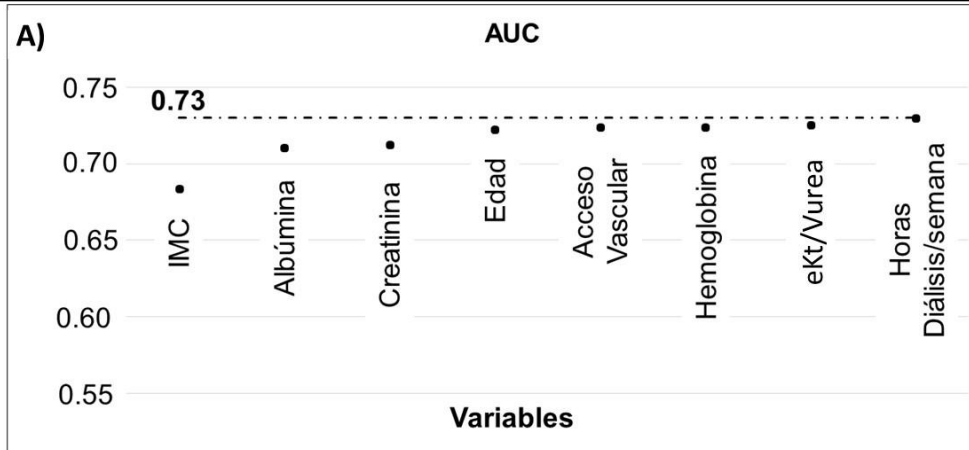
Con los datos presentes en los primeros 30 días tras inicio de HD (**figura 14A**), el AUC por Random Forest es de 0.73. La variable más influyente en este modelo es el IMC seguido de la albúmina sérica y la creatinina sérica. Utilizando los datos presentes a los 60 días de inicio de HD (**figura 14B**), el AUC es de 0.73 y, las variables con mayor capacidad predictiva son el IMC, la albúmina sérica y el eKt/Vurea. Con los datos a los 90 días de inicio de HD (**figura 14C**), el AUC es de 0.73 y, la albúmina sérica vuelve a ser la variable más influyente seguida del IMC y la hemoglobina.

Los resultados del análisis de Regresión logística se muestran en la **figura 15**.

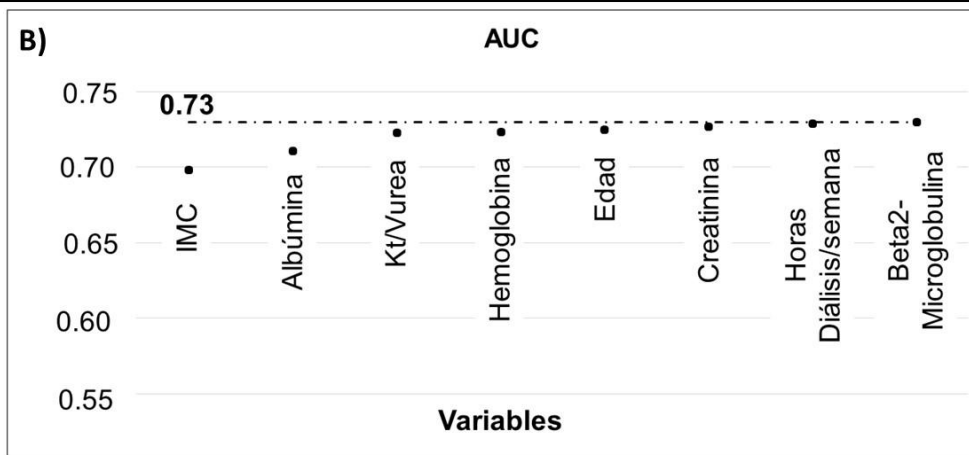
Considerando los datos presentes a los 30 días de inicio de HD (**figura 15A**), el AUC es de 0.71. Las variables con mayor poder predictivo son la edad, la diuresis y la creatinina sérica. Con los datos a los 60 días de inicio de HD (**figura 15B**), el AUC es de 0.71 y, las variables con mayor valor predictivo son la edad, la diuresis y la hemoglobina. Por último, con los datos presentes a los 90 días de inicio de HD (**figura 15C**), el AUC es de 0.72 y las variables con mayor valor predictivo son la edad, albúmina sérica y la hemoglobina.

MORTALIDAD A 1 AÑO

30-días tras inicio de HD



60-días tras inicio de HD



90-días tras inicio de HD

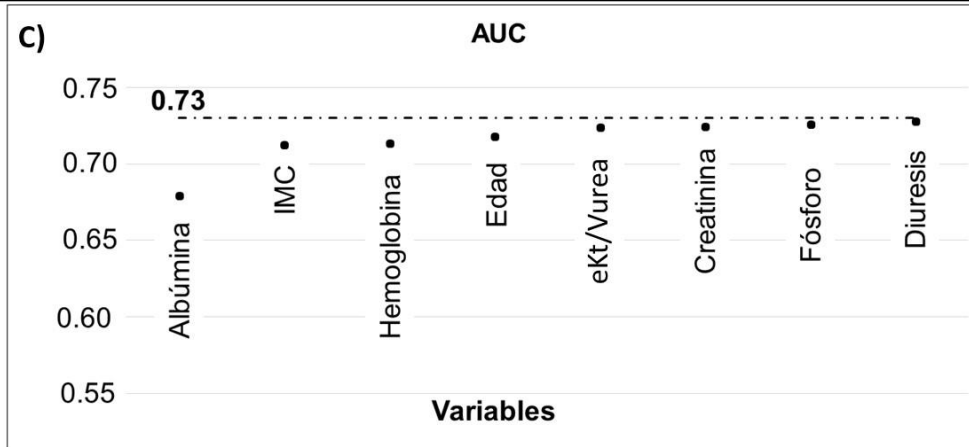
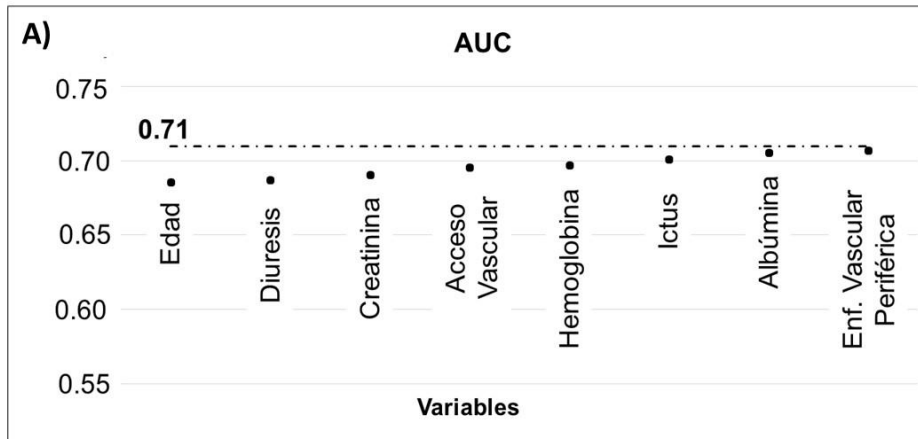


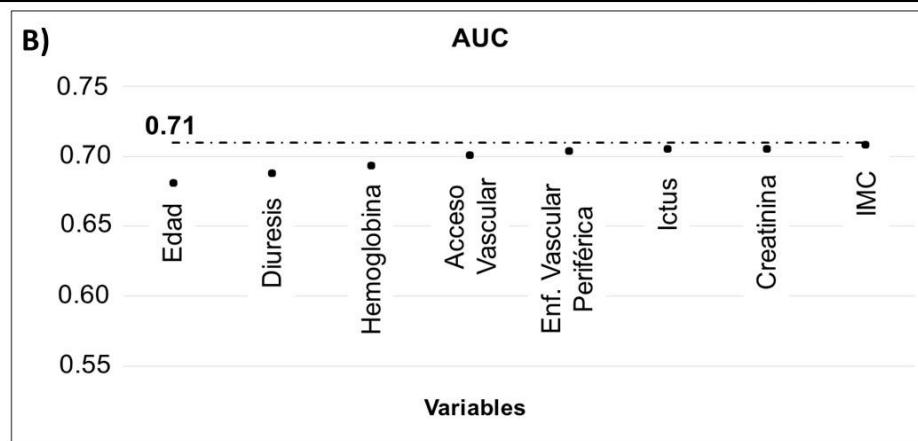
FIGURA 14: PREDICCIÓN DE MORTALIDAD MEDIANTE RANDOM FOREST A 1 AÑO. La línea basal representa el valor del AUC de la curva ROC de predicción de mortalidad obtenida mediante Random Forest. Cada punto muestra la influencia de cada variable en el AUC obtenida si el efecto de esa variable específica es eliminado. Esto se logra modificando aleatoriamente los valores de la variable en el modelo. Para cada período de predicción de mortalidad hay tres análisis por separado de acuerdo al período de días tras la primera HD utilizado para recoger los datos (a los 30, 60 y 90 días tras inicio de HD). A) Mortalidad a 1 año con datos recogidos a los 30 días de inicio de HD. B) Mortalidad a 1 año con datos recogidos a los 60 días de inicio de HD. C) Mortalidad a 1 año con datos recogidos a los 90 días de inicio de HD.

MORTALIDAD A 1 AÑO

30-días tras inicio de HD



60-días tras inicio de HD



90-días tras inicio de HD

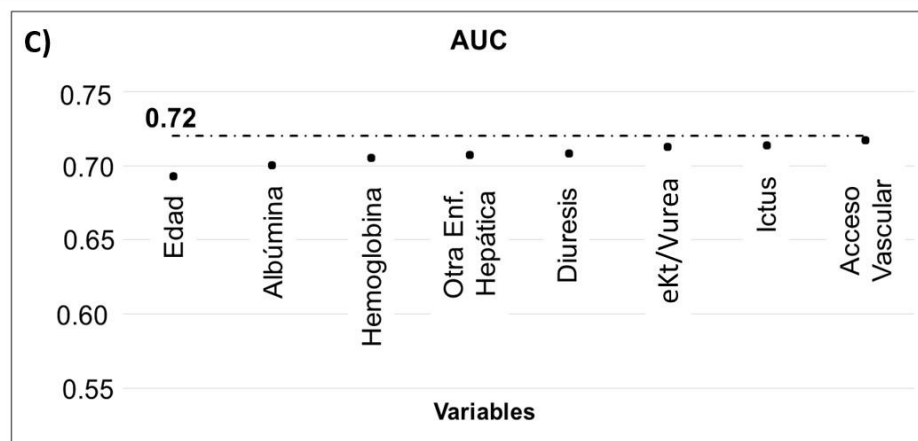


FIGURA 15: PREDICCIÓN DE MORTALIDAD MEDIANTE REGRESIÓN LOGÍSTICA A 1 AÑO. La línea basal representa el valor del AUC de la curva ROC de predicción de mortalidad obtenida mediante Regresión Logística. Cada punto muestra la influencia de cada variable en el AUC obtenida si el efecto de esa variable específica es eliminado. Esto se logra modificando aleatoriamente los valores de la variable en el modelo. Para cada período de predicción de mortalidad hay tres análisis por separado de acuerdo al período de días tras la primera HD utilizado para recoger los datos (a los 30, 60 y 90 días tras inicio de HD). A) Mortalidad a 1 año con datos recogidos a los 30 días de inicio de HD. B) Mortalidad a 1 año con datos recogidos a los 60 días de inicio de HD. C) Mortalidad a 1 año con datos recogidos a los 90 días de inicio de HD.

6.1.3. Predicción de mortalidad tras 2 años de inicio de HD

La **figura 16** muestra los resultados del análisis mediante Random Forest.

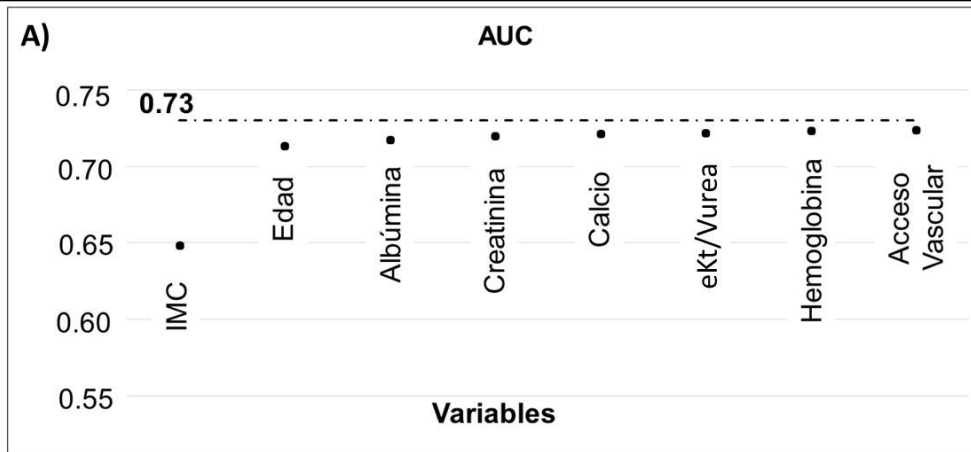
Con los datos presentes tras 30 días de inicio de HD (**figura 16A**), el AUC es de 0.73 y, la variable más influyente el IMC seguido de la edad y la albúmina sérica. Si tenemos en cuenta los datos presentes a los 60 días de inicio de HD (**figura 16B**), el AUC es de 0.72 y, las variables más destacadas son las mismas que si tenemos en cuenta los datos presentes a los 30 días de inicio de HD. Lo mismo sucede con los datos presentes a los 90 días de inicio de HD (**figura 16C**), siendo ahora el AUC de 0.72

La **figura 17** muestra los resultados obtenidos mediante Regresión Logística.

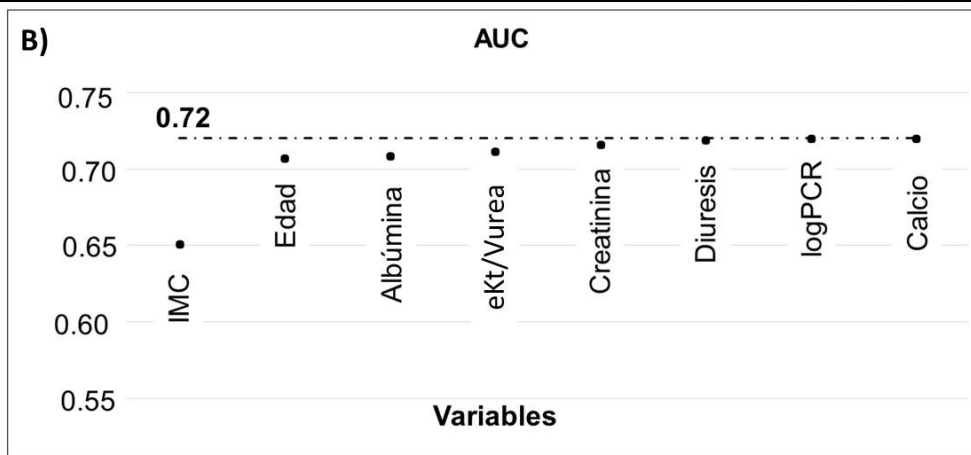
Teniendo en cuenta los datos presentes a los 30, 60 y 90 días tras inicio de HD, el AUC es de 0.69, 0.69 y 0.70 respectivamente. Edad, IMC y eKt/Vurea son las variables con mayor valor predictivo significativo considerando los datos a los 30 días de inicio de HD (**figura 17A**). Edad, diuresis e IMC son las variables más influyentes con los datos a los 60 días de inicio de HD (**figura 17B**). Por último, la edad, albúmina sérica e IMC son las que muestran mayor valor predictivo de mortalidad con los datos presentes a los 90 días de inicio de HD (**figura 17C**).

MORTALIDAD A 2 AÑOS

30-días tras inicio de HD



60-días tras inicio de HD



90-días tras inicio de HD

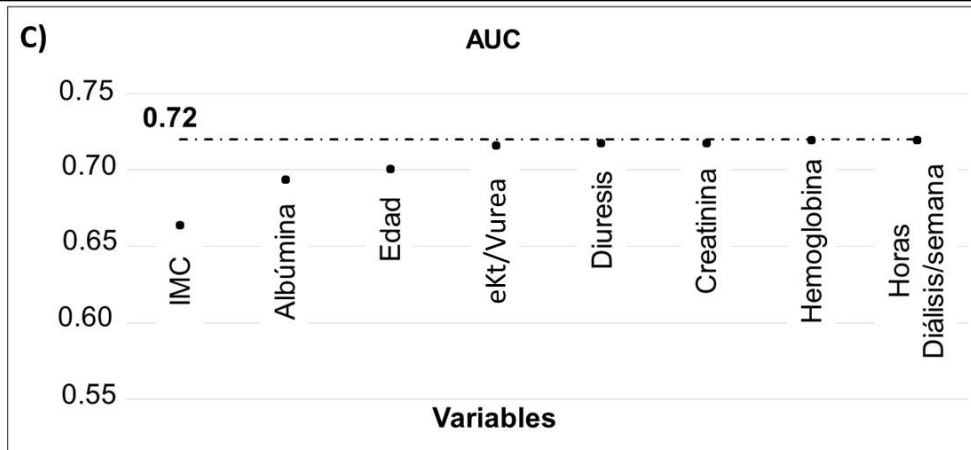
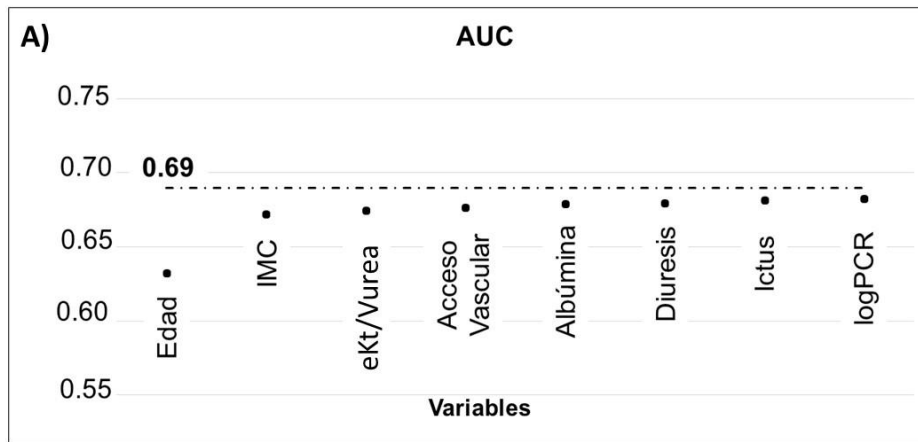


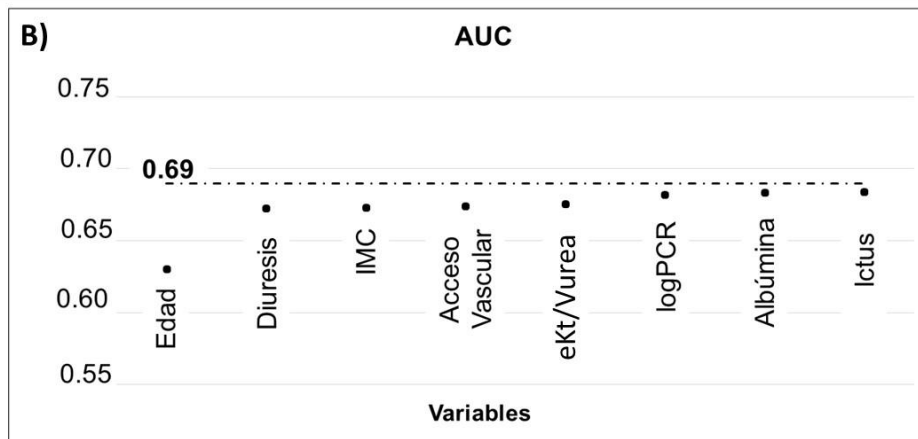
FIGURA 16: PREDICCIÓN DE MORTALIDAD MEDIANTE RANDOM FOREST A 2 AÑOS. La línea basal representa el valor del AUC de la curva ROC de predicción de mortalidad obtenida mediante Random Forest. Cada punto muestra la influencia de cada variable en el AUC obtenida si el efecto de esa variable específica es eliminado. Esto se logra modificando aleatoriamente los valores de la variable en el modelo. Para cada período de predicción de mortalidad hay tres análisis por separado de acuerdo al período de días tras la primera HD utilizado para recoger los datos (a los 30, 60 y 90 días tras inicio de HD). A) Mortalidad a 2 años con datos recogidos a los 30 días de inicio de HD. B) Mortalidad a 2 años con datos recogidos a los 60 días de inicio de HD. C) Mortalidad a 2 años con datos recogidos a los 90 días de inicio de HD.

MORTALIDAD A 2 AÑOS

30-días tras inicio de HD



60-días tras inicio de HD



90-días tras inicio de HD

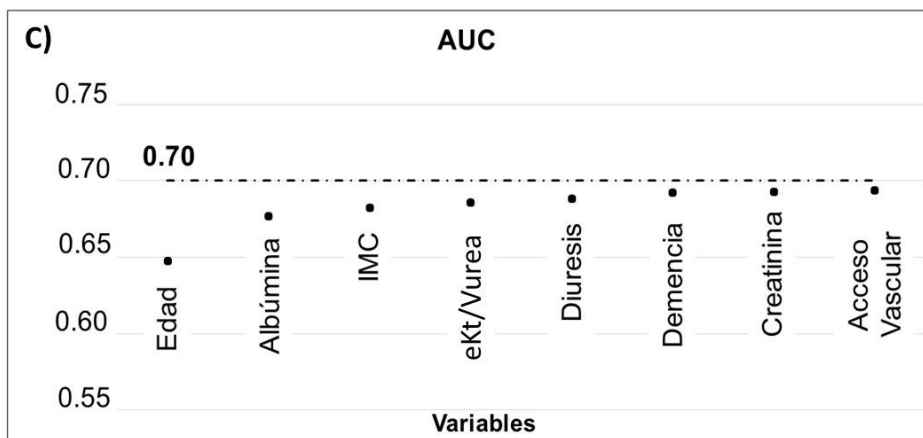


FIGURA 17: PREDICCIÓN DE MORTALIDAD MEDIANTE REGRESIÓN LOGÍSTICA A 2 AÑOS. La línea basal representa el valor del AUC de la curva ROC de predicción de mortalidad obtenida mediante Regresión Logística. Cada punto muestra la influencia de cada variable en el AUC obtenida si el efecto de esa variable específica es eliminado. Esto se logra modificando aleatoriamente los valores de la variable en el modelo. Para cada período de predicción de mortalidad hay tres análisis por separado de acuerdo al período de días tras la primera HD utilizado para recoger los datos (a los 30, 60 y 90 días tras inicio de HD). A) Mortalidad a 2 años con datos recogidos a los 30 días de inicio de HD. B) Mortalidad a 2 años con datos recogidos a los 60 días de inicio de HD. C) Mortalidad a 2 años con datos recogidos a los 90 días de inicio de HD.

6.2. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS POR REGRESIÓN LOGÍSTICA VERSUS RANDOM FOREST

La **tabla 4** muestra los resultados de comparar el AUC de las curvas ROC realizadas mediante Random Forest y Regresión Logística.

Con los datos presentes a los 30 días de inicio de HD, los valores del AUC de los modelos de predicción de mortalidad a los 6 meses, 1 y 2 años obtenidos mediante Random Forest, son mayores que utilizando Regresión Logística. La diferencia del AUC a favor de Random Forest es más marcada en la predicción de mortalidad a los dos años (3.86%, $p > 0.001$). Resultados similares se obtienen con los datos presentes a los 60 días de inicio de HD. El AUC por Random Forest es significativamente mayor que utilizando Regresión Logística (3.78%, $p < 0.001$) e igual sucede si utilizamos los datos presentes a los 90 días de inicio de HD y mortalidad a los 2 años (2.28%, $p < 0.001$).

En todos los períodos de predicción, el beneficio del uso de Random Forest tiende a aumentar con el número de eventos (muertes).

TABLA 4: COMPARACIÓN DE ÁREAS BAJO LA CURVA ROC (AUC) OBTENIDAS MEDIANTE RANDOM FOREST Y REGRESIÓN LOGÍSTICA. Para cada período de predicción de mortalidad hay tres análisis por separado de acuerdo al período de días tras la primera HD utilizado para recoger los datos basales (a los 30, 60 y 90 días tras inicio de HD). Niveles de significación: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

PREDICCIÓN DE MORTALIDAD		Número de pacientes	Muertes	AUC				Diferencia de AUC: RF-RL (%)	P-valor
Período de Predicción	Período (días) tras primera HD para recogida de datos			Random Forest (RF)		Regresión Logística (RL)			
				AUC (%)	IC a 95%:	AUC (%)	IC a 95%:		
6 meses	30	1456	80	70.14	[67.95 - 72.33]	69.01	[66.8 - 71.21]	1.13	0.32
	60	1432	56	67.55	[64.88 - 70.22]	66.84	[64.15 - 69.52]	0.71	0.61
	90	1419	43	71.75	[68.84 - 74.65]	67.15	[64.18 - 70.13]	4.60	0.18
1 año	30	1336	166	73.31	[71.8 - 74.82]	71.16	[69.62 - 72.7]	2.15	0.01**
	60	1312	142	73.19	[71.56 - 74.81]	71.22	[69.57 - 72.87]	1.97	0.02*
	90	1299	129	72.82	[71.12 - 74.52]	71.94	[70.22 - 73.65]	0.88	0.32
2 años	30	1244	271	72.59	[71.37 - 73.81]	68.73	[67.47 - 69.99]	3.86	<0.001***
	60	1220	247	72.42	[71.14 - 73.7]	68.64	[67.33 - 69.96]	3.78	<0.001***
	90	1207	234	72.06	[70.75 - 73.37]	69.78	[68.45 - 71.12]	2.28	<0.001***

6.3. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS POR COX VERSUS RANDOM SURVIVAL FOREST

La **tabla 5** muestra los resultados de comparar el IC obtenido mediante regresión de Cox y mediante RSF.

Con los datos presentes a los 30 días de inicio de HD, los valores del IC de los modelos de predicción de mortalidad a los 6 meses, 1, 2 y 3 años obtenidos mediante RSF, son mayores que utilizando regresión de Cox. La diferencia del IC a favor de RSF es más marcada en la predicción de mortalidad a 1 año (Diferencia 3.38, $p < 0.05$). Si analizamos los datos presentes a los 60 días de inicio de HD, sólo existe ventaja del IC obtenido mediante RSF en la predicción de mortalidad a los 2 y 3 años, diferencia de 2.03 y 1.64 respectivamente (con $p < 0.01$). Por último, con los datos presentes a los 90 días de inicio de HD, sólo encontramos diferencias significativas del IC con ventaja de RSF en la mortalidad a 3 años (1.09, $p < 0.05$).

Al igual que con el AUC, en todos los períodos de predicción, el beneficio del uso de RSF tiende a aumentar con el número de eventos (muertes).

TABLA 5: COMPARACIÓN DE ÍNDICES DE CONCORDANCIA (IC) OBTENIDAS MEDIANTE RANDOM SURVIVAL FOREST Y REGRESIÓN DE COX. Para cada período de predicción de mortalidad hay tres análisis por separado de acuerdo al período de días tras la primera HD utilizado para recoger los datos basales (a los 30, 60 y 90 días tras inicio de HD). Niveles de significación: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

PREDICCIÓN DE MORTALIDAD		Número de pacientes	Muertes	Índice de Concordancia (IC), (%)		Diferencia de IC: RSF-COX (%)	P-valor
Período de Predicción	Período (días) tras primera HD para recogida de datos			Random Survival Forest (RSF)	COX		
6 meses	30	1531	80	71.72	68.34	3.38	0.0145*
	60	1491	56	67.90	68.47	-0.58	0.7021
	90	1460	43	70.09	72.03	-1.94	0.1545
1 año	30	1531	166	72.26	70.10	2.16	0.0071**
	60	1491	142	71.06	70.72	0.34	0.6724
	90	1460	129	72.86	72.29	0.56	0.5044
2 años	30	1531	271	72.33	69.22	3.12	<0.001***
	60	1491	247	70.41	68.38	2.03	<0.0036**
	90	1460	234	70.62	69.98	0.64	0.4232
3 años	30	1531	368	69.82	67.70	2.12	<0.001***
	60	1491	344	69.74	68.11	1.64	0.0052**
	90	1460	331	69.23	68.14	1.09	0.0385*

7. DISCUSIÓN

Con este trabajo se ha podido establecer un método eficaz de predicción de mortalidad de pacientes en diálisis. Se plantearon dos objetivos fundamentales: por un lado, desarrollar un sistema de predicción de mortalidad fiable en pacientes incidentes en diálisis, identificando factores de riesgo, basándonos en Random Forest y en la Regresión Logística convencional; en segundo lugar, comparar la precisión en los resultados de ambos test, Random Forest versus Regresión Logística y establecer la superioridad de Random Forest en la predicción de mortalidad de pacientes incidentes en diálisis. Los resultados del trabajo hacen ver que ambos objetivos han podido desarrollarse de forma adecuada. Respecto al primer objetivo, Random Forest muestra una serie de variables predictoras de mortalidad que son coherentes con la situación clínica de los pacientes incidentes en diálisis, se evidencian como importantes de forma repetida en los períodos estudiados la albúmina sérica, el IMC, la dosis de diálisis expresada como eKt/V , la diuresis residual y la edad. Variables que se muestran como determinantes sin que haya existido una selección previa de ellas, es decir, el análisis mediante Random Forest clasifica estas variables de entre todas las disponibles en la base de datos analizada. Respecto al segundo objetivo, la precisión de predicción de Random Forest y de Regresión Logística, se comparó mediante la comparación del AUC de ambos métodos. La diferencia del AUC fue significativa en 5 de los 9 períodos estudiados, mostrando ventaja de Random Forest frente a Regresión Logística.

Consideramos adecuada la metodología utilizada ya que permite identificar, de entre todas las variables disponibles en la base de datos, aquellas que son predictivas de mortalidad, mediante el análisis con Regresión logística y Random Forest. Se determinó el valor del AUC de las curvas ROC correspondiente a cada variable, las 8 variables más representativas se muestran de forma gráfica en los resultados (**figuras 8 – 17**). En segundo lugar, en cuanto a la predicción de mortalidad, se comparó la calculada por Regresión logística y Random Forest, mediante la diferencia de medias del valor del AUC calculada mediante ambos test en la mortalidad a 6 meses, 1 y 2 años. De forma adicional, comparamos la predicción de mortalidad mediante regresión de Cox a los 6 meses, 1, 2 y 3 años con la calculada por Random Survival Forest, una extensión de Random Forest que permite crear un modelo de predicción de riesgo de mortalidad comparable con Cox, el resultado es un índice de concordancia comparable entre ambos. El índice de concordancia compara la supervivencia real observada con la que predice el test.

Las variables que cada método identifica como predictoras de mortalidad no fueron siempre las mismas. La Regresión Logística muestra que las variables más determinantes en cuanto a predicción de mortalidad fueron la edad y el tipo de acceso vascular, siendo la FAV protector de mortalidad, al igual que el volumen de diuresis residual. Estos resultados son congruentes con otros estudios como el DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*), donde identifican edad, acceso vascular, albúmina y otras comorbilidades como variables que pueden influir en la mortalidad **(83)**. Otros trabajos identifican que, la mortalidad a los 6 meses, se determina por la edad, demencia, enfermedad vascular periférica y la albúmina sérica baja **(84)**. El registro inglés, que incluye 5447 pacientes de HD y DP con un seguimiento de 3 años, muestra que la mortalidad se asocia con: edad avanzada, raza blanca, diabetes como causa de ERCT, HD (vs DP), enfermedad vascular, tabaquismo, hemoglobina, valores de albúmina sérica, creatinina, calcio y fósforo **(40)**.

De acuerdo a Random Forest, las principales variables predictoras de mortalidad a los 6 meses fueron la albúmina sérica, el eKt/Vurea y la hemoglobina. Las predictoras de mortalidad más importantes a 1 – 2 años fueron el IMC, la edad, albúmina sérica y el eKt/Vurea. Estos resultados son acordes a los obtenidos en un estudio previo con 4915 pacientes incidentes en diálisis y, con más de 20000 datos, en el que estudian todos los factores influyentes en la mortalidad a dos años, mediante Inteligencia Artificial y, determinan 14 variables determinantes de mortalidad: 5 son factores de riesgo tradicionales: edad, IMC, PAD (Presión arterial diastólica), PAS, historia de ECV; 7 son relacionados con la HD: PCR, albúmina sérica, acceso vascular, creatinina sérica preHD, unidad de diálisis, PTH, hemoglobina; y 2 están relacionadas con tratamientos: uso de antagonistas de la vitamina K y tratamiento antihipertensivo **(85)**.

Si analizamos de forma global, las variables identificadas como predictoras de mortalidad por cada uno de los métodos e identificamos aquellas que aparecen de forma repetida en los diferentes periodos estudiados, podemos observar, por un lado, con Random Forest, 12 variables: la dosis de diálisis medida por eKt/Vurea, la hemoglobina, la creatinina y albúmina séricas, el IMC, la edad, las horas de HD semanales a las que se somete el paciente, el calcio sérico, el acceso vascular, la PCR, la diuresis residual y el potasio sérico. Por otro lado, con la Regresión Logística, son 14 las variables principales identificadas como influyentes en mortalidad: el tipo de acceso vascular, la diuresis residual, la dosis de diálisis, eKt/Vurea, la edad, el antecedente de ictus, la creatinina sérica, el IMC, la albúmina sérica, la PCR, la hemoglobina, y comorbilidades como cirrosis, enfermedad hematológica, demencia y enfermedad vascular periférica. Enumeradas todas de mayor a menor frecuencia de aparición en los resultados. Como podemos observar, son 9 las variables compartidas por ambos métodos: la edad, el IMC, el tipo

de acceso vascular, la diuresis residual y la dosis de diálisis medida por eKt/Vurea y, las determinaciones en suero de hemoglobina, creatinina, albúmina y PCR. Todas ellas congruentes con los resultados que podemos encontrar en la literatura referentes a mortalidad de pacientes incidentes en diálisis con muestras con un número importante de pacientes, 4800 pacientes **(37)**, 3631 **(40)**, 2199 **(44)** e incluso más de 300000 pacientes seguidos durante un período de 13 medio de 13 años en un registro de los Estados Unidos **(84)**; en estos trabajos, estudiados mediante estadística convencional, destacan como factores de riesgo de mortalidad la edad en todos ellos **(37, 40, 44, 84, 85)**, el acceso vascular **(37, 40, 44, 84, 85)**, niveles de albúmina sérica **(37, 40, 85)**, niveles de calcio **(40)** y fósforo **(37)** y comorbilidades como neoplasias **(37, 44)**, insuficiencia cardíaca **(37, 44)** e historia previa de enfermedad cardiovascular **(40, 85)**.

En el caso de la Regresión Logística, observamos que, refleja como variables influyentes en mortalidad algunas muy poco frecuentes en nuestra población. Entre ellas se encuentran la demencia (3%), cirrosis hepática (2%) o enfermedad hematológica (1%), todas con alta letalidad durante los primeros años de diálisis. Se trata de patologías no curables sobre las que no va a ser posible establecer una estrategia activa para mejora o supresión de ellas.

Encontramos en la literatura como Siga M et al **(85)** estudian la predicción de causas de mortalidad en pacientes en HD con seguimiento durante al menos dos años. Comparan los resultados obtenidos mediante Regresión Logística y un método Machine Learning, el modelo Bayesiano. El modelo Bayesiano consiste en una relación de nodos (que representan las variables) y flechas que expresan la dependencia probabilística entre las variables. El modelo Bayesiano identifica como variables predictoras de mortalidad la edad, el IMC, el acceso vascular, la albúmina y creatinina séricas, la hemoglobina, los niveles de PTH y el antecedente de enfermedad cardiovascular. Comentan como limitación de la Regresión Logística la asunción previa de asociación lineal entre los datos, lo que podría explicar las diferencias entre los dos métodos. El modelo Bayesiano es capaz de simular los datos censurados y calcular el riesgo de mortalidad a pesar de ello. Esto podría explicar cómo, en los resultados de nuestro trabajo, la Regresión Logística destaca variables con muy poca incidencia, pero elevada letalidad.

Llama la atención en nuestros resultados que, aparece de forma repetida la dosis de diálisis como factor de riesgo de mortalidad y, no lo destacan en los trabajos previos comentados. Si encontramos un estudio prospectivo, multicéntrico con más de 6000 pacientes en HD en las clínicas de Fresenius Medical Care de España **(86)**, donde los autores Maduell et al encuentran una reducción de la mortalidad y de la tasa de hospitalización en aquellos pacientes con mayor dosis de diálisis medida como Kt.

En nuestro caso, se ha utilizado el Kt/V equilibrado, que tiene en cuenta, como explicamos en los métodos, la función renal residual. La función renal residual juega un papel importante en el mantenimiento del balance hídrico y aclaramiento de toxinas, mostrando relación inversa con el desarrollo de complicaciones urémicas como la hipertrofia ventricular, la aterosclerosis y la calcificación vascular, todo ello relacionado con mayor mortalidad en pacientes en diálisis **(87)**. Existen estudios con numerosos pacientes (>6000), que han podido mostrar con sus resultados la asociación entre la pérdida de función renal residual y todas las causas de mortalidad en pacientes incidentes en hemodiálisis, con una tendencia significativa a mayor supervivencia cuanto mayor aclaramiento renal **(88)**. Por otro lado, la función renal residual también modifica la influencia de la dosis de diálisis en la mortalidad, existiendo menor supervivencia en pacientes con menor función residual y misma dosis de diálisis medida por Kt/V **(89)**.

Los resultados relativos a predicción de mortalidad mediante ambos test y su comparación del AUC de las curvas ROC obtenidas por ambos métodos se muestran en la **tabla 4**. El principal hallazgo fue que los modelos obtenidos mediante Random Forest, presentaban mayor precisión que los obtenidos mediante Regresión Logística. Se muestran diferencias significativas a los 1 y 2 años. En la predicción de mortalidad a 6 meses, la superioridad de Random Forest no fue significativa respecto a la Regresión Logística, probablemente debido al menor número de eventos (muertes), aunque, hay que tener en cuenta que, Random Forest, obtuvo ventaja de valor de predicción sobre Regresión Logística de 73.3% sobre 67.2%.

La comparación de capacidad de predicción de mortalidad de regresión de Cox versus Random Survival Forest, a través de índices de concordancia, se muestra en la **tabla 5**. RSF se mostró superior en predicción de mortalidad a 6 meses, 1, 2 y 3 años, con diferencias significativas en 7 de los 12 períodos estudiados. RSF ha demostrado utilidad en estudios previos, como, por ejemplo, en la predicción de mortalidad a un año tras la aparición de arritmias cardíacas. RSF mejora la discriminación y, permite identificar efectos no lineales de todas las variables mientras que es imposible analizarlo con Cox. Sin embargo, RSF es inferior identificando predictores con menor ratio de población. Los resultados demostraron que RSF puede identificar interacciones complejas entre múltiples variables y es algo mejor que el modelo clásico de regresión de Cox **(58)**. Dado que, el trabajo actual cuenta con una muestra numerosa de pacientes y, la utilidad de RSF es mayor en muestras con elevada ratio de población, los resultados obtenidos podrían considerarse de elevada fiabilidad.

Debido a la alta mortalidad en el primer año de inicio de diálisis, una estimación de la mortalidad a corto y largo plazo una vez iniciada la hemodiálisis podría ayudar a pacientes y clínicos a la toma de decisiones sobre el inicio de diálisis, incorporando información compleja de registros electrónicos de salud del paciente en riesgo de mortalidad a corto plazo tras inicio de HD. En un estudio previo, se estableció un score de riesgo para predecir todas las causas de mortalidad en pacientes incidentes en diálisis, usando exclusivamente información disponible situación de ERCA. Defienden que Random Forest es capaz de aportar la influencia de cada variable particular y que, normalmente, crea modelos más generalizables que otros algoritmos de Machine Learning **(82)**. Basándonos en esto, podría ser posible la creación de un score de riesgo en nuestra población, determinando qué variables serían importantes en la mortalidad a corto – medio plazo tras el inicio de hemodiálisis de forma que, se pudiera crear un perfil de paciente más o menos idóneo para el tratamiento con diálisis, así como establecer qué variables merecen mayores cuidados para obtener un beneficio en la supervivencia de los pacientes. Por ejemplo, Random Forest destaca la albúmina sérica como variable con mayor influencia en supervivencia que el acceso vascular, lo que podría llevarnos a pensar que sea más importante, desde estadios 4 – 5 de ERC, cuidar al paciente desde el punto de vista nutricional que la programación del acceso vascular. Esto podría llevar a un cambio en la práctica de las consultas de ERC avanzada, planteando incluso el apoyo de un especialista en nutrición en ellas.

Hasta el momento actual, son numerosos los estudios que han reflejado la superioridad de Random Forest y otras herramientas basadas en la Inteligencia Artificial en cuanto a la generación de modelos de asociación y modelos de predicción, sobre todo si los datos de los que se dispone incluyen variables que tienen influencia unas sobre otras **(51, 52)**. Es posible encontrar en la literatura diferentes publicaciones que apoyan el uso de herramientas de Machine Learning, entre ellas, un trabajo realizado por nuestro grupo, en el que se planteó como objetivo cuantificar, mediante Random Forest, el grado de asociación de parámetros de metabolismo óseo-mineral en pacientes en HD. Random Forest mostró una fuerte asociación entre la PTH y el fósforo sérico, superior a la que existía entre PTH y calcio, así pues, estos resultados se justifican porque Random Forest analiza, a su vez, las asociaciones existentes entre el fósforo y su capacidad de influir en otras variables asociadas que pueden afectar a los niveles de PTH, como por ejemplo el calcio. En este mismo trabajo, se realizó un análisis de regresión clásica, en cuyos resultados destaca un coeficiente de correlación entre la PTH y el fósforo sérico de sólo 0.27, de forma que, mediante este método, la predicción de cambios en la PTH secundarios a cambios en el fósforo es muy escasa. Estos resultados sugieren que, para el estudio de interacciones complejas entre parámetros interrelacionados, es necesario un sistema

de análisis de datos avanzado, que sea capaz de tener en cuenta todas las variables y la influencia de una sobre otra (55). Otros trabajos han conseguido la creación de una herramienta para el manejo óptimo de la anemia en ERCT, tras la identificación de variables que predicen resultados en un objetivo específico: el tratamiento de la anemia con agentes estimulantes de la eritropoyesis (90), identificación de variables predictivas y estimación de efectos individualizados de tratamiento (54), incluso la identificación de genes como predictores importantes de la función del injerto renal postrasplante, creando un algoritmo con el uso de Random Forest que identifica un perfil de expresión génica y/o variables clínicas que puede usarse para predecir el FG (91). Se defiende el uso de Random Forest basándose en que, sus resultados no dependen de ningún modelo preestablecido, sino de la relación de gran número de variables mediante árboles de decisión. Se muestra la superioridad en predicción de Random Forest respecto a estadística tradicional con elevada eficacia, sensibilidad y especificidad, probablemente debido a la posibilidad de utilizar un mayor número de variables potencialmente predictoras sin necesidad de realizar una selección previa de ellas (92). La ausencia de selección previa de las variables, puede ser el motivo de que Random Forest establezca factores de riesgo de mortalidad diferentes de los que considera la Regresión Logística. El uso por parte de Random Forest de todos los datos disponibles permite el análisis de la interrelación entre ellos sin menospreciar ninguno.

Ante los resultados obtenidos con los datos y la población estudiada, podríamos sugerir que, las variables identificadas mediante Random Forest son más acordes a las observadas como determinantes de mortalidad en la práctica clínica diaria, que las identificadas por Regresión Logística. Esta última afirmación no es fácil de asumir después de años utilizando la Regresión Logística como gold estándar. Sin embargo, el análisis del valor predictivo de las variables individuales debe interpretarse con cautela. En Random Forest, el valor predictivo de una variable sobre la mortalidad se da no sólo por esa variable específica, sino también por el efecto de otra variable dependiente (covariables) que de manera no lineal también puede afectar a la mortalidad. Es fácil comparar los valores predictivos de las variables obtenidas por la Regresión Logística y Random Forest.

Para poder realizar análisis basados en IA, generalmente, se requiere una gran cantidad de datos que son procesados en un ordenador. El requisito inherente de datos a gran escala, de alta calidad y bien estructurados, conocido como Big Data, podría limitar en última instancia las áreas en las que la IA puede aportar beneficios a la atención de la salud (49). El uso de Big Data en los análisis predictivos puede contribuir a la salud pública mejorando la vigilancia de la salud y el asesoramiento. Con esto, la disponibilidad de gran cantidad de datos, constituye un inestimable

recurso para estudios epidemiológicos, análisis de necesidades de salud de la población, evaluación de la intervención de la población y las políticas de información. Big Data está comenzando a revolucionar los cuidados de salud ya que ofrece nuevos patrones y soluciones para mejorar la salud individual y la colectiva. La implementación de la medicina de precisión supone una contingencia en la adquisición de datos y análisis para determinar la base más apropiada para la optimización de prevención individual, diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Para lograr esto, existen programas de entrenamiento y educación para profesionales de salud que integran el manejo de datos para adquisición de habilidades y competencias **(93)**. Relacionado con el Big Data, emergen los recursos relacionados con la Inteligencia Artificial, a partir de los años 60, profesionales de todo el mundo comenzaron a estudiar cómo desarrollar tecnologías computacionales que, pudieran realizar tareas como aprender, razonar y actuar. Machine Learning, emerge como un recurso que integra principios de optimización computacional y estadística que, automáticamente aprende programas para procesar estos datos **(94)**.

A través de resultados de múltiples publicaciones, se puede asumir que, el Machine Learning es especialmente útil respecto a resultados en salud. El registro electrónico puede alcanzar gran utilidad debido a la presencia de información clínica más rica, incluyendo signos vitales, resultados de laboratorio, notas de evolución, informes de alta e imágenes radiológicas y patológicas, entre otra información. Dos puntos imprescindibles a la hora del uso de Machine Learning son: a) las características de los criterios diagnósticos y, b), el formato en el que los datos diagnósticos se guardan en el sistema de registro electrónico. Estos métodos tienen un gran potencial para mejorar la exactitud y la eficiencia en resultados de salud de los sistemas de registro electrónico **(95)**. Algoritmos de Machine Learning emplean una variedad de métodos estadísticos, probabilísticos y de optimización para aprender de experiencias previas y detectar patrones útiles de grandes bases de datos, desestructuradas y complejas **(96)**, mejorando la estimación, la eficiencia y una reducción de costes, a través de la mayor capacidad predictiva en relación con la estadística tradicional **(97)**. Existen autores que piensan que, es posible el desarrollo de un híbrido de estadística tradicional y Machine Learning con los mejores atributos de cada una, se ha encontrado un aumento significativo en la capacidad predictiva cuando se usan procedimientos híbridos.

En el campo de la Nefrología, se ha dado gran importancia a la construcción de grandes bases de datos. Las más conocidos son: EEUU, USRDS (*United States Renal Data System*), UNOS (*United Network for Organ Sharing*), la OPTN (*Organ Procurement and Transplantation Network*). Es importante la digitalización de información médica relevante y facilitar su procesamiento mediante la informática, con la creación de software especializados. Estas intervenciones tienen resultados positivos en la nueva era de Big Data en los que se busca una medicina de precisión. La IA puede ayudar en la elección de tratamientos en enfermedades renales. Actualmente, se cree firmemente que el uso de Big Data, junto con la IA reformará en gran medida la investigación realizada sobre la enfermedad renal y, en consecuencia, mejorará la práctica clínica general en un futuro próximo **(98)**. La nefrología presenta un retraso sobre otras áreas en el análisis de Big Data, por varias razones. En primer lugar, debido a que el daño renal es multifactorial, tiene un complejo perfil fenotípico y morfológico, frecuentemente se diagnostica tarde y progresa de forma crónica. En segundo lugar, aunque se toman biopsias de forma rutinaria, la cantidad de material y las condiciones de conservación, limitan el perfil que podría generarse para posteriormente reproducirlo en otras poblaciones de estudio. Finalmente, porque el uso de Big Data posiblemente sea más claro en otras áreas, como la oncología, para la que ya ha demostrado su valor en la clínica mediante una tecnología relativamente establecida (secuenciación genética) perfilando los eventos impulsores de la enfermedad **(99)**.

En nefrología, la IA se ha usado para mejorar de cuidados, prescripción de HD, y seguimiento de pacientes trasplantados, sin embargo, muchos nefrólogos no están aún familiarizados con los principios básicos de este campo. Las guías de práctica clínica deberían ser renovadas y tener en cuenta el uso de algoritmos Machine Learning **(100)**.

Otro potencial uso de la IA en la nefrología es el campo de la nefropatología. La reproducibilidad de parámetros histopatológicos en las diferentes biopsias renales, tanto de riñón nativo como de trasplante renal, haría posible el uso de la IA en el diagnóstico de muestras de tejido renal. Así, en función de los hallazgos, la IA es capaz de orientar la clasificación de las muestras hacia una entidad. No obstante, la IA se plantea como una ayuda al patólogo, no olvidando el papel imprescindible del especialista en la obtención de un diagnóstico definitivo **(101)**.

Encontramos también utilidad de Machine Learning en el estudio de factores de riesgo progresión de la enfermedad renal diabética, estableciendo perfiles de pacientes diabéticos con peor pronóstico renal **(102)**.

En el tratamiento con diálisis, Machine Learning podría ser usado en prescripción de diálisis y monitorización, manejo y predicción de muerte. Los resultados publicados indican una muy útil aplicación de la Inteligencia Artificial con perspectivas esperanzadoras. De hecho, podría cambiar la práctica clínica en HD **(103)**, por ejemplo, el ya comentado modelo de control de anemia creado por Barbieri et al consiguió reducir el uso de AEE un 27%, disminuyó la fluctuación de la hemoglobina y redujo la frecuencia de necesidad de transfusión. Tras los resultados obtenidos respecto a la predicción de mortalidad de pacientes en HD con Random Forest, podemos pensar la potencial aplicación de métodos como éste en otras poblaciones de pacientes con patología renal, por ejemplo, individuos con ERC en diferentes grados, pacientes sometidos a diálisis peritoneal e, incluso, pacientes trasplantados renales. Disponemos de los datos y sería posible analizar mortalidad, control de parámetros y la relación entre las diferentes variables.

Podríamos afirmar que estamos viviendo un tiempo de cambios, en términos de innovación de salud. Los médicos-investigadores destacan que la familiaridad con herramientas de métodos para analizar Big Data será un requisito fundamental para la próxima generación de médicos **(104)**. Se convertirán en actores importantes en la relación terapéutica y tendrán que estar vinculados por los principios éticos fundamentales, como la beneficencia y el respeto por los pacientes, que han guiado clásicamente a la práctica médica **(105)**.

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio, una de ellas es que los datos utilizados provienen de un solo centro; los valores de mortalidad pueden no ser extrapolables a otra población. Otra limitación es la falta de información con respecto a tabaquismo. Aunque se disponía de datos relacionados con el tratamiento con eritropoyetina, hierro intravenoso, Vitamina D y quelantes de fósforo entre otros, se detectaron algunas incongruencias en la depuración de la base de datos por lo que no se han incluido en este análisis. La recopilación de datos ha sido rigurosa, el número de pacientes y el período de seguimiento fueron adecuados y, los resultados obtenidos pueden ser aplicables a este tipo de población. No todas las publicaciones han encontrado las mismas variables como predictoras de mortalidad. Encontramos en la bibliografía estudios con el objetivo de determinar el papel del magnesio sérico en la mortalidad de pacientes en HD. Establecen el magnesio sérico, edad, albúmina, técnica de diálisis y tipo de líquido de diálisis como variables con valor predictivo de mortalidad independiente. Describen incluso un nivel de magnesio sérico, 2.1 mg/dl, por debajo del cual es mayor la mortalidad de los pacientes en HD **(106)**. Respecto al tipo de líquido de diálisis, tampoco se analiza en nuestro estudio. Conocemos grupos de trabajo que han llevado a cabo modelos experimentales in vitro en los que estudian la relación de los diferentes líquidos de

diálisis (con acetato y/o citrato) con la producción de moléculas relacionadas con el estrés oxidativo. Además del efecto de los líquidos de diálisis per se, analizan cómo afecta la adición de magnesio a estos líquidos y encuentran que, elevados niveles de magnesio en líquidos de diálisis con citrato protegen contra la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). No encuentran esta protección en los líquidos de diálisis con lactato. Aportan la idea de que un aumento de la concentración de magnesio en el líquido de diálisis puede ser un potencial recurso terapéutico para mejorar resultados clínicos en pacientes en HD **(107)**. En el estudio actual, el análisis de los mismos datos mediante dos métodos diferentes no identifica las mismas variables. La diversidad de métodos puede no permitir la uniformidad de los resultados. Estudios prospectivos son necesarios para confirmar nuestros resultados. Nos planteamos un nuevo estudio, tras una actualización previa de la base de datos, en el que mostrar el potencial efecto predictor de mortalidad de RF en función de las diferentes causas de muerte.

En resumen, podemos destacar, tras el análisis de nuestra cohorte, que Random Forest es útil para determinar variables que actúan como factores de riesgo en mortalidad, dado que los resultados obtenidos son coherentes con lo observado en la práctica clínica habitual, además, comparando el AUC de las curvas ROC obtenidas tanto por Random Forest como por Regresión Logística, existen mejores resultados o similares en sensibilidad y especificidad con Random Forest. Con la información obtenida tras los resultados, se puede asumir que la aplicabilidad de la IA es una forma más precisa de analizar la mortalidad en pacientes incidentes en hemodiálisis.

8. CONCLUSIONES

- 1.** El uso de Machine Learning y el análisis mediante Random Forest es un método válido para identificar variables predictoras de mortalidad en pacientes incidentes en hemodiálisis.
- 2.** El hecho de que “Machine Learning” no trabaja con una preselección de los datos disponibles, permite analizar de una forma más precisa la implicación de cualquier variable con potencial influencia en la mortalidad de los pacientes en hemodiálisis. Esto podría dar lugar al hallazgo de nuevas variables en el caso de disponer de ellas en el análisis.
- 3.** La predicción de mortalidad es más fiable (mayor sensibilidad y especificidad) usando Random Forest que con los métodos estadísticos tradicionales.
- 4.** Una de las principales fortalezas de este estudio es que se disponía de los datos de mortalidad real de los pacientes analizados; por lo tanto, se puede afirmar que, el análisis mediante Random Forest ha mostrado una predicción de mortalidad más cercana a la realidad que los métodos clásicos.
- 5.** Los resultados obtenidos en este trabajo sugieren que métodos de Machine Learning y análisis mediante Random Forest ayudan a adquirir una serie de conocimientos que sirven de base para mejorar la toma de decisiones en la práctica clínica diaria y que directamente benefician al paciente.
- 6.** Una de las principales aportaciones derivadas del análisis de este estudio es que el trabajo con bases de datos mediante métodos de “Machine Learning” abre nuevas oportunidades de análisis de muchos aspectos inexplorados, que están directamente relacionados con el manejo de los pacientes en hemodiálisis.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J. et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la ERC. *Nefrología*. 2014;34(2):243-62.
2. Otero A, de Francisco ALM, Gayoso P. et al, on behalf of the EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología* 2010;30(1):78-86.
3. Egocheaga MI, Alcázar R, Lobos JM et al. Conocimiento y aplicación en la práctica real del documento de consenso de S.E.N – semFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2012;32(6):797-808.
4. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int.* enero de 2014;85(1):49-61.
5. Rodríguez A, Graciani Pérez F, Regadera A, et al. ENRICA: Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España. *Revista española de cardiología*, ISSN 0300-8932, Vol. 64, Nº. 10, 2011, pags. 876-882.
6. Gorostidi M, Sanchez-Martinez M, Ruilope LM, et al. Prevalencia de la enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología*. 2018;38 (6):606-15.
7. García-Montemayor, V; Pendón-Ruiz de Mier, MV; Moyano C; et al. Enfermedades renales. Concepto, clasificación, etiopatogenia, síndromes renales y estrategia diagnóstica. *Medicine*, vol 12. Núm 79. P 4651-4661. *Enf. Nefrourinarias*. ISSN: 0304-5412
8. Informe de la Enfermedad Renal Crónica en España 2018. Sociedad Española de Nefrología
9. Hernando. *Nefrología Clínica*. Arias M, Aljama P, Egido J, et al. 4ª Edición 2013. ISBN: 9788498357103
10. Registro Español de Enfermos renales. Sociedad Española de Nefrología y Organización Nacional de Trasplantes. Informe de Diálisis y Trasplante 2019.
11. Pendón-Ruiz de Mier, MV; García-Montemayor, V; Ojeda, R; et al. Insuficiencia renal crónica. *Medicine*, vol 12. Núm 79. P 4683-4692. *Enf. Nefrourinarias*. ISSN: 0304-5412.
12. Sayeed K, Murdakes C, Spec A, Gashti C. Anaphylactic Shock at the Beginning of Hemodialysis. *Seminars in Dialysis*. 2016 Jan 1;29(1):81-84. <https://doi.org/10.1111/sdi.12449>

13. Himmelfarb, J., Vanholder, R., Mehrotra, R. *et al.* The current and future landscape of dialysis. *Nat Rev Nephrol* 16, 573–585 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0315-4>
14. Foote C, Woodward M, Jardine MJ. Scoring Risk Scores: Considerations before Incorporating Clinical Risk Prediction Tools into Your Practice. *Am J Kidney Dis.* 2017 May; 69(5):555-557. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.02.005
15. Berger J, Jaikaransingh J, Hedayati S. End-Stage Kidney Disease in the Elderly: Approach to Dialysis Initiation, Choosing Modality, and Predicting Outcomes. *Advances in Chronic Kidney Disease*, Vol 23, No 1 (January), 2016: pp 36-43
16. De Jager D, Grootendorst D, Jager K, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA.* 2009;302(16):1782-1789. doi:10.1001/jama.2009.1488
17. Sud M, Tangri N, Pintilie M, et al. ESRD and Death after Heart Failure in CKD. *J Am Soc Nephrol* 26: 715–722, 2015. doi: 10.1681/ASN.2014030253
18. Sivalingam M, Vilar E, Mathavakkannan S and Ken Farrington. The role of natriuretic peptides in volume assessment and mortality prediction in Haemodialysis patients. *BMC Nephrology* (2015) 16:218 DOI 10.1186/s12882-015-0212-4.
19. Chia-Jen Shih, Shuo-Ming Ou, Pei-Wen Chao, et al. Risks of Death and Stroke in Patients Undergoing Hemodialysis With New-Onset Atrial Fibrillation A Competing-Risk Analysis of a Nationwide Cohort.. *Circulation.* 2016;133:265-272. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018294.
20. Magdalene M, Assimon P, Flythe J. Intradialytic blood pressure abnormalities: the highs, the lows, and all that lies between. *Am J Nephrol.* 2015; 42(5): 337–350. Published online 2015 Nov 20. doi: 10.1159/000441982
21. Flythe J, Hui Xue, Lynch K, et al. Association of Mortality Risk with Various Definitions of Intradialytic Hypotension. *J Am Soc Nephrol* 26: 724–734, 2015
22. Movilli E, Gaggia P, Zubani R, et al. Association between high ultrafiltration rates and mortality in uraemic patients on regular haemodialysis. A 5-year prospective observational multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 3547–3552 doi:10.1093/ndt/gfm466.
23. Flythe J, Curhan G, Brunelli S. Shorter length dialysis sessions are associated with increased mortality, independent of body weight. *Kidney Int.* 2013 January ; 83(1): 104–113. doi:10.1038/ki.2012.346.
24. Francesc Maduell. Nefrología al día. Dosis de Hemodiálisis. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/270>.

- 25.** Mathew A, Fishbane S, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Preservation of Residual Kidney Function in Hemodialysis Patients: Reviving an Old Concept for Contemporary Practice. *Kidney Int.* 2016 Aug; 90(2): 262–271. doi: 10.1016/j.kint.2016.02.037
- 26.** Fernández Lucas, M, Teruel Briones J L. Técnicas de Hemodiálisis. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día. Técnicas de Hemodiálisis.* Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/267>.
- 27.** Maduell F, Moreso F, Pons M et al. and for the ESHOL Study Group. High-Efficiency Postdilution Online Hemodiafiltration Reduces All-Cause Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Feb 28; 24(3): 487–497. doi: 10.1681/ASN.2012080875.
- 28.** Chertow G, Johansen K, Lew N, et al. Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients. *Kidney International, Vol. 57 (2000), pp. 1176–1181.*
- 29.** Lawson, J.H., Niklason, L.E., Roy-Chaudhury, P. Challenges and novel therapies for vascular access in haemodialysis. *Nat Rev Nephrol* 16, 586–602 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0333-2>.
- 30.** Kalantar-Zadeh K, Abbott K, Kronenberg F, et al. Epidemiology of Dialysis Patients and Heart Failure Patients. *Semin Nephrol* 26:118-133
- 31.** Karaboyas A, Morgenstern H, Waechter S, et al. Low hemoglobin at hemodialysis initiation: an international study of anemia management and mortality in the early dialysis period. *Clinical Kidney Journal*, 2020, vol. 13, no. 3, 425–433
- 32.** Vogt I, Ha_ner D, Leifheit-Nestler M. FGF23 and Phosphate–Cardiovascular Toxins in CKD. *Toxins (Basel).* 2019 Nov; 11(11): 647. doi: 10.3390/toxins11110647
- 33.** Rodelo-Haad C, Santamaria R, Muñoz-Castañeda J et al. FGF23, Biomarker or Target? *Toxins (Basel).* 2019 Mar; 11(3): 175. doi: 10.3390/toxins11030175.
- 34.** Abad S, Vega A, Quiroga B et al. Toxinas unidas a proteínas: valor añadido en su eliminación con altos volúmenes convectivos. *Nefrología* 2016;**36(6)**:637–642. doi.org/10.1016/j.nefro.2016.05.013.
- 35.** Kasza J, Wolfe R, McDonald SP, Marshall MR, Polkinghorne KR. Dialysis modality, vascular access and mortality in end-stage kidney disease: a bi-national registry-based cohort study. *Nephrology (Carlton).* 2016 Oct; 21(10):878-86. DOI: 10.1111/nep.12688.
- 36.** Chen YM, Wang YC, Hwang SJ, Lin SH, Wu KD. Patterns of Dialysis Initiation Affect Outcomes of Incident Hemodialysis Patients. *Nephron.* 2016; 132 (1): 33-42. DOI: 10.1159/000442168.

- 37.** Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 Jan;2(1):89-99. DOI:10.2215/CJN.01170905
- 38.** Canaud B, Tong L, Tentori F, et al. Clinical practices and outcomes in elderly hemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jul;6(7):1651-62. DOI: 10.2215/CJN.03530410.
- 39.** Foley RN, Parfrey PS, Hefferton D, Singh I, Simms A, Barrett BJ. Advance prediction of early death in patients starting maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1994 Jun;23(6):836-45. DOI: 10.1016/s0272-6386(12)80137-5
- 40.** Wagner M, Ansell D, Kent DM, et al. Predicting mortality in incident dialysis patients: an analysis of the United Kingdom Renal Registry. *Am J Kidney Dis.* 2011 Jun;57(6):894-902. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.12.023
- 41.** Chen JY, Tsai SH, Chuang PH et al. A comorbidity index for mortality prediction in Chinese patients with ESRD receiving hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Mar;9(3):513-9. DOI: 10.2215/CJN.03100313.
- 42.** Couchoud CG, Beuscart JB, Aldigier JC, Brunet PJ, Moranne OP; REIN registry. Development of a risk stratification algorithm to improve patient-centered care and decision making for incident elderly patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2015 Nov;88(5):1178-86. DOI: 10.1038/ki.2015.245
- 43.** Couchoud C, Labeeuw M, Moranne O et al. French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) registry. A clinical score to predict 6-months prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 May;24(5):1553-61. DOI: 10.1093/ndt/gfn698.
- 44.** Wick JP, Turin TC, Faris PD et al. A Clinical Risk Prediction Tool for 6-Month Mortality After Dialysis Initiation Among Older Adults. *Am J Kidney Dis.* 2017 May;69(5):568-575. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.08.035.
- 45.** Hsu JY, Roy JA, Xie D et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Statistical Methods for Cohort Studies of CKD: Survival Analysis in the Setting of Competing Risks. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Jul 7;12(7):1181-1189. DOI: 10.2215/CJN.10301016.
- 46.** Weathers, Brandon and Cutler, Richard Dr., "Comparision of Survival Curves Between Cox Proportional Hazards, Random Forests, and Conditional Inference Forests in Survival Analysis" (2017). *All Graduate Plan B and other Reports.* 927.
- 47.** Fengxia Yan, Mayberry Robert, Yonggang Li. Statistical methods and common problems in medical or biomedical science research. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2017;9(5):157-163

48. Ranganathan P, Pramesh C.S, and Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Logistic regression. *Perspect Clin Res*. 2017 Jul-Sep; 8(3): 148–151. doi: 10.4103/picr.PICR_87_17: 10.4103/picr.PICR_87_17
49. The Lancet. Artificial intelligence in health care: within touching distance. *Lancet*. 2018 Dec 23;390(10114):2739. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31540-4.
50. Wongvibulsin S, Wu KC, Zeger SL. Clinical risk prediction with random forests for survival, longitudinal, and multivariate (RF-SLAM) Data analysis. *BMC Med Res Methodol*. 2019;20(1):1. Published 2019 Dec 31. doi:10.1186/s12874-019-0863-0
51. Genuera R, Poggi JM, Tuleau-Malotc C. Variable selection using Random Forests. *Pattern Recognition Letters*, Elsevier, 2010, 31 (14), pp.2225-2236. DOI: 10.1016/j.patrec.2010.03.014
52. Matsuki K, Kuperman V, Van Dyke JA. The Random Forests statistical technique: An examination of its value for the study of reading. *Sci Stud Read*. 2016;20(1):20-33. DOI:10.1080/10888438.2015.1107073
53. Dankowski T, Ziegler A. Calibrating random forests for probability estimation. *Stat Med*. 2016 Sep 30;35(22):3949-60. DOI: 10.1002/sim.6959.
54. Su X, Peña AT, Liu L, Levine RA. Random forests of interaction trees for estimating individualized treatment effects in randomized trials. *Stat Med*. 2018 Jul 30;37(17):2547-2560. DOI: 10.1002/sim.7660.
55. Rodriguez M, Salmeron MD, Martin-Malo A et al. A New Data Analysis System to Quantify Associations between Biochemical Parameters of Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disease. *PLoS One*. 2016 Jan 25;11(1): e0146801. DOI: 10.1371/journal.pone.0146801
56. Lu M, Sadiq S, Feaster DJ, Ishwaran H. Estimating Individual Treatment Effect in Observational Data Using Random Forest Methods. *J Comput Graph Stat*. 2018;27(1):209-219. DOI: 10.1080/10618600.2017.1356325.
57. Wang H, Shen L, Geng J et al. Prognostic value of cancer antigen -125 for lung adenocarcinoma patients with brain metastasis: A random survival forest prognostic model. *Sci Rep*. 2018 Apr 4;8(1):5670. DOI: 10.1038/s41598-018-23946-7.
58. Miao F., Cai YP., Zhang YT., Li CY. (2015) Is Random Survival Forest an Alternative to Cox Proportional Model on Predicting Cardiovascular Disease?. In: Lacković I., Vasic D. (eds) 6th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering. IFMBE Proceedings, vol 45. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-11128-5_184
59. *Shawn Dolley*. Big Data's Role in Precision Public Health. *Front Public Health*. 2018; 6: 68. Published online 2018 Mar 7. doi: 10.3389/fpubh.2018.00068

60. Favaretto M, De Clercq E, Schneble CO, Elger BS. What is your definition of Big Data? Researchers' understanding of the phenomenon of the decade. *PLoS One*. 2020; 15(2): e0228987. Published online 2020 Feb 25. doi: 10.1371/journal.pone.0228987
61. Choong Ho Lee, Hyung-Jin Yoon. Medical Big Data: promise and challenges. *Kidney Res Clin Pract*. 2017 Mar; 36(1): 3–11. Published online 2017 Mar 31. doi: 10.23876/j.krcp.2017.36.1.3
62. Benke K, Benke G. Artificial Intelligence and Big Data in Public Health. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Dec; 15(12): 2796. Published online 2018 Dec 10. doi: 10.3390/ijerph15122796
63. Luo G, Stone BL, Johnson M, et al. Automating Construction of Machine Learning Models With Clinical Big Data: Proposal Rationale and Methods. *JMIR Res Protoc*. 2017 Aug; 6(8): e175. Published online 2017 Aug 29. doi: 10.2196/resprot.7757: 10.2196/resprot.7757
64. Naoual El aboudi, Laila Benhlma. Big Data Management for Healthcare Systems: Architecture, Requirements, and Implementation. *Adv Bioinformatics*. 2018; 2018: 4059018. Published online 2018 Jun 21. doi: 10.1155/2018/4059018
65. Sealfon R, Mariani L, Kretzler M and Troyanskaya O. Machine Learning, the kidney, and genotype–phenotype analysis. *Kidney International* (2020) 97, 1141–1149.
66. Hueso M, Ibeas J, Revuelta I, et al. *Big Data* y ciencia de los datos para una nefrología personalizada: ¿estamos preparados para una “nefrología inteligente”? *NefroPlus* 2019;11(2):1-10
67. Dolezel D, McLeod A. Big Data Analytics in Healthcare: Investigating the Diffusion of Innovation. *Perspect Health Inf Manag*. 2019 Summer; 16(Summer): 1a. Published online 2019 Jul 1.
68. Shengyuan Luo and Morgan E. Grams. Epidemiology research to foster improvement in chronic kidney disease care. *Kidney International* (2020) 97, 477–486
69. Wieringa, F.P., Kooman, J.P. Smart sensors for real-time monitoring of patients on dialysis. *Nat Rev Nephrol* 16, 554–555 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0287-4>
70. Mooney SJ, Pejaver V. Big Data in Public Health: Terminology, Machine Learning, and Privacy. *Annu Rev Public Health*. 2018 Apr 1; 39: 95–112. Published online 2017 Dec 20. doi: 10.1146/annurev-publhealth-040617-014208
71. Triantafyllidis AK, and Tsanas A. Applications of Machine Learning in Real-Life Digital Health Interventions: Review of the Literature. *J Med Internet Res*. 2019 Apr; 21(4): e12286. Published online 2019 Apr 5. doi: 10.2196/12286: 10.2196/12286
72. Rashidi H, Tran N, Betts E, Howell L, and Green R. Artificial Intelligence and Machine Learning in Pathology: The Present Landscape of Supervised Methods. *Acad Pathol*. 2019 Jan-Dec; 6: 2374289519873088. Published online 2019 Sep 3. doi: 10.1177/2374289519873088

- 73.** Ishwaran H, Lu M. Standard errors and confidence intervals for variable importance in random forest regression, classification, and survival. *Stat Med.* 2019;38(4):558-582. doi:10.1002/sim.7803
- 74.** Hulsén T, Jamuar S, Moody A, et al. From Big Data to Precision Medicine. *Front Med (Lausanne)* 2019; 6: 34. Published online 2019 Mar1. doi: 10.3389/fmed.2019.00034
- 75.** Aldhyani T, Alshebami AS, and Alzahrani MY. Soft Clustering for Enhancing the Diagnosis of Chronic Diseases over Machine Learning Algorithms. *Journal of Healthcare Engineering* Volume 2020, Article ID 4984967, 16 pages. <https://doi.org/10.1155/2020/4984967>
- 76.** Xiao-Xi Zeng, Jing Liu, Liang Ma, Ping Fu. Big Data Research in Chronic Kidney Disease. *Chinese Medical Journal.* November 20, 2018. Volume 131. Issue 22.
- 77.** Garcelon N, Burgun A, Salomon R and Neuraz A. Electronic health records for the diagnosis of rare diseases. *Kidney International* (2020) 97, 676–686
- 78.** Burlacu A, Iftene A, Jugrin D, et al. Using Artificial Intelligence Resources in Dialysis and Kidney Transplant Patients: A Literature Review. *BioMed Research International* Volume 2020, Article ID 9867872, 14 pages <https://doi.org/10.1155/2020/9867872>
- 79.** H. Ishwaran, U. B., Kogalur, X. Chen, A. J. Minn. “*Random Survival Forests for High-Dimensional Data*”. *Stat Analysis and Data Mining*, 2010.
- 80.** Collins G, Johannes B, Douglas G et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD Statement. *BMC Medicine* (2015) 13:1 DOI 10.1186/s12916-014-0241-z
- 81.** Agarwal R, Sinha AD. Big Data in nephrology—a time to rethink. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Jan 1;33(1):1-3. DOI: 10.1093/ndt/gfx330.
- 82.** Akbilgic O, Obi Y, Potukuchi P, et al. Machine Learning to Identify Dialysis Patients at High Death Risk. *Kidney Int Rep.* 2019 Sep; 4(9): 1219–1229. Published online 2019 Jun 22. doi: 10.1016/j.ekir.2019.06.009
- 83.** Pisoni RL, Gillespie BW, Dickinson DM, Chen K, Kutner MH, Wolfe RA. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): design, Data elements, and methodology. *Am J Kidney Dis.* 2004 Nov;44(5 Suppl 2):7-15. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.08.005
- 84.** Chan KE, Maddux FW, Tolckoff-Rubin N, et al. Early outcomes among those initiating chronic dialysis in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Nov;6(11):2642-9. DOI: 10.2215/CJN.03680411.
- 85.** Siga M, Ducher M, Florens N, et al. Prediction of all-cause mortality in haemodialysis patients using a Bayesian network. *Nephrol Dial Transplant* (2020) 35: 1420–1425 doi: 10.1093/ndt/gfz295.

- 86.** Maduell F, Ramos R, Varas J et al. Hemodialysis patients receiving a greater Kt dose than recommended have reduced mortality and hospitalization risk. *Kidney Int.* 2016 Dec;90(6):1332-1341. doi: 10.1016/j.kint.2016.08.022. Epub 2016 Oct 22. PMID: 27780586.
- 87.** Wang AY, Lai KN. The importance of residual renal function in dialysis patients. *Kidney Int.* 2006 May;69(10):1726-32. doi: 10.1038/sj.ki.5000382.
- 88.** Obi Y, Rhee CM, Mathew AT, et al. Residual Kidney Function Decline and Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Dec;27(12):3758-3768. doi: 10.1681/ASN.2015101142.
- 89.** Wang M, Obi Y, Streja E, et al. Impact of residual kidney function on hemodialysis adequacy and patient survival. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Oct 1;33(10):1823-1831. doi: 10.1093/ndt/gfy060.
- 90.** Barbieri C, Molina M, Ponce P et al. An international observational study suggests that artificial intelligence for clinical decision support optimizes anemia management in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2016 Aug; 90(2):422-429. DOI: 10.1016/j.kint.2016.03.036.
- 91.** Scian M, Maluf D, Archer KJ, et al. Identification of Biomarkers to Assess Organ Quality and Predict Post-Transplant Outcomes. *Transplantation.* 2012 October 27; 94(8): 851–858. doi:10.1097/TP.0b013e318263702b.
- 92.** Esmaily H, Tayefi M, Doosti H, et al. A Comparison between Decision Tree and Random Forest in Determining the Risk Factors Associated with Type 2 Diabetes. *J Res Health Sci.* 2018 Spring; 18(2): 412. Published online 2018 Apr 24.
- 93.** Pastorino R, De Vito C, Migliara G, et al. Benefits and challenges of Big Data in healthcare: an overview of the European initiatives. *European Journal of Public Health, Vol. 29, Supplement 3,* 23–27. Published online 2019 Nov 18. doi: 10.1093/eurpub/ckz168
- 94.** Suchi Saria, Atul Butte, Aziz Sheikh. Better medicine through Machine Learning: What’s real, and what’s artificial?. *PLoS Med.* 2018 Dec; 15(12): e1002721. Published online 2018 Dec 31. doi: 10.1371/journal.pmed.1002721
- 95.** Jenna Wong, Mara Murray Horwitz, Li Zhou, and Sengwee Toh. Using Machine Learning to identify health outcomes from electronic health record Data. *Curr Epidemiol Rep.* 2018 December ; 5(4): 331–342. doi:10.1007/s40471-018-0165-9.
- 96.** Uddin S, Khan A, Hossain E and Moni MA. Uddin et al. Comparing different supervised Machine Learning algorithms for disease prediction. *BMC Medical Informatics and Decision Making (2019) 19:*281. <https://doi.org/10.1186/s12911-019-1004-8>
- 97.** Bartek MA, Saxena R, Solomon S, et al. Improving Operating Room Efficiency: A Machine Learning approach to predict case-time duration. *J Am Coll Surg.* 2019 October ; 229(4): 346–354.e3. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2019.05.029.

- 98.** Thongprayoon C, Kaewput W, Kovvuru K, et al. Promises of Big Data and Artificial Intelligence in Nephrology and Transplantation. *J Clin Med.* 2020 Apr; 9(4): 1107. Published online 2020 Apr 13. doi: 10.3390/jcm9041107
- 99.** Saez-Rodriguez J, Rinschen M, Floege J and Kramann R. Big science and Big Data in nephrology. *Kidney International* (2019) 95, 1326–1337
- 100.** Niel O, Bastard P. Artificial Intelligence in Nephrology: Core Concepts, Clinical Applications, and Perspectives. *American Journal of Kidney Diseases.* Volume 74, Issue 6, December 2019, Pages 803-810. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.05.020>
- 101.** Becker J, Mayerich D, Padmanabhan M, et al. Artificial intelligence and Machine Learning in nephropathology. *Kidney International* (2020) 98, 65–75
- 102.** Leung R, Ying Wang, Ma R, et al. Using a multi-staged strategy based on Machine Learning and mathematical modeling to predict genotype-phenotype risk patterns in diabetic kidney disease: a prospective case–control cohort analysis. *BMC Nephrology* 2013, 14:162.
- 103.** Qi Li, Qiu-Ling Fan, Qiu-Xia Han, et al. Machine Learning in nephrology: scratching the surface. *Chin Med J (Engl)* 2020 Mar 20; 133(6): 687–698. Published online 2020 Mar 20. doi: 10.1097/CM9.0000000000000694
- 104.** Couronné R, Probst P, Boulesteix AL. Random Forest versus logistic regression: a large-scale benchmark experiment. *BMC Bioinformatics.* 2018 Jul 17;19(1):270. doi: 10.1186/s12859-018-2264-5.
- 105.** Char DS, Shah NH, Magnus D. Implementing Machine Learning in Health Care - Addressing Ethical Challenges. *N Engl J Med.* 2018 Mar 15;378(11):981-983. DOI: 10.1056/NEJMp1714229.
- 106.** Pérez-García R, Jaldo MT, Puerta M, et al. La hipomagnesemia en hemodiálisis se asocia a mayor riesgo de mortalidad: su relación con el líquido de diálisis, *Nefrología*, Volume 40, Issue 5, 2020, Pages 552-562, ISSN 0211-6995, doi.org/10.1016/j.nefro.2020.04.013.
- 107.** Vida C, Carracedo J, Sequera P, et al. Increasing the Magnesium Concentration in Various Dialysate Solutions Differentially Modulates Oxidative Stress in a Human Monocyte Cell Line. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(4):319. Published 2020 Apr 15. doi:10.3390/antiox9040319

10. ÍNDICE DE TABLAS

- **TABLA 1:** Variables de estudio
- **TABLA 2:** Informa TRIPOD
- **TABLA 3:** Comorbilidades al inicio y variables obtenidas durante los primeros 30 días de diálisis
- **TABLA 4:** Comparación de Áreas Bajo la Curva ROC (AUC) obtenidas mediante Random Forest y Regresión Logística.
- **TABLA 5:** Comparación de Índices De Concordancia (IC) obtenidos mediante Random Survival Forest y regresión de Cox.

11. ÍNDICE DE FIGURAS

- **FIGURA 1.** Clasificación pronóstica de la ERC adaptada de las guías KDIGO 2012.
- **FIGURA 2.** Evolución de la prevalencia de pacientes en terapia renal sustitutiva.
- **FIGURA 3.** Evolución de la incidencia de pacientes en terapia renal sustitutiva por grupos de edad.
- **FIGURA 4.** Relación entre Inteligencia Artificial y Big Data.
- **FIGURA 5.** Desarrollo y validación de modelos Machine Learning. Paso a paso.
- **FIGURA 6.** Desarrollo de métodos para integrar datos y aplicar recursos de Machine Learning.
- **FIGURA 7.** Pasos para desarrollar e implementar Sistemas de Apoyo a la decisión clínica en Nefrología.
- **FIGURA 8.** Aplicaciones de la Inteligencia Artificial en el campo de la Nefrología.
- **FIGURA 9.** Predicción Random Forest mediante árboles de decisión.
- **FIGURA 10.** Representación esquemática procesamiento Random Forest.
- **FIGURA 11.** Diagrama de flujo-selección de cohorte.
- **FIGURA 12.** Predicción de mortalidad mediante Random Forest a los 6 meses.
- **FIGURA 13.** Predicción de mortalidad mediante Regresión Logística a los 6 meses.
- **FIGURA 14.** Predicción de mortalidad mediante Random Forest a 1 año.
- **FIGURA 15.** Predicción de mortalidad mediante Regresión Logística a 1 año.
- **FIGURA 16.** Predicción de mortalidad mediante Random Forest a 2 años.
- **FIGURA 17.** Predicción de mortalidad mediante Regresión Logística a 2 años.

12. ANEXOS



ORIGINAL ARTICLE

Predicting mortality in hemodialysis patients using machine learning analysis

Victoria Garcia-Montemayor¹, Alejandro Martin-Malo^{1,2,3}, Carlo Barbieri⁴, Francesco Bellocchio⁴, Sagrario Soriano¹, Victoria Pendon-Ruiz de Mier^{1,2}, Ignacio R. Molina¹, Pedro Aljama^{1,2} and Mariano Rodriguez^{1,2,3}

¹Department of Nephrology, Reina Sofia University Hospital, Cordoba, Spain, ²Maimonides Biomedical Research Institute of Cordoba (IMIBIC), Reina Sofia University Hospital, University of Cordoba, Spain, ³RETICS-REDinREN (National Institute of Health Carlos III), Madrid, Spain and ⁴Fresenius Medical Care Italia, Vaiano Cremasco, Cremona, Italy

Correspondence to: Dr. Alejandro Martin-Malo; E-mail: amartinma@senefro.org

ABSTRACT

Background. Besides the classic logistic regression analysis, non-parametric methods based on machine learning techniques such as random forest are presently used to generate predictive models. The aim of this study was to evaluate random forest mortality prediction models in haemodialysis patients.

Methods. Data were acquired from incident haemodialysis patients between 1995 and 2015. Prediction of mortality at 6 months, 1 year and 2 years of haemodialysis was calculated using random forest and the accuracy was compared with logistic regression. Baseline data were constructed with the information obtained during the initial period of regular haemodialysis. Aiming to increase accuracy concerning baseline information of each patient, the period of time used to collect data was set at 30, 60 and 90 days after the first haemodialysis session.

Results. There were 1571 incident haemodialysis patients included. The mean age was 62.3 years and the average Charlson comorbidity index was 5.99. The mortality prediction models obtained by random forest appear to be adequate in terms of accuracy [area under the curve (AUC) 0.68–0.73] and superior to logistic regression models (Δ AUC 0.007–0.046). Results indicate that both random forest and logistic regression develop mortality prediction models using different variables.

Conclusions. Random forest is an adequate method, and superior to logistic regression, to generate mortality prediction models in haemodialysis patients.

Keywords: haemodialysis, machine learning, mortality, predictive models, random forest

Received: 25.4.2020; Editorial decision: 18.5.2020

© The Author(s) 2020. Published by Oxford University Press on behalf of ERA-EDTA.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

INTRODUCTION

The number of haemodialysis (HD) patients increases progressively in those >75 years of age [1]. It is a health challenge with high economic cost and mortality. Risks factors of mortality in HD patients are very different from other populations. It is important to stratify HD patients according to risk and develop, as early as possible, appropriate strategies aimed at optimizing survival.

Classic statistical analysis has identified variables that predict mortality in HD patients and the results have been rather uniform among the different publications [2–11]. Risk prediction models (or ‘risk scores’) are designed to predict the probability of an adverse outcome, such as death, from different types of variables—demographic, clinical and others. Classic methods of survival analysis, such as Cox proportional hazards regression and logistic regression, rely on the assumption that the relationship between variables and outcomes is linear. This assumption is very useful to generate simple and intelligible models in which the numerical value of a coefficient represents the contribution of that variable to the overall risk [12]. More recently, machine learning methods [13], such as random forest, have been proposed as more advanced valid procedures to predict outcome if there is enough data available to perform the analysis. These new methods of analysis may identify variables, not previously recognized, that can improve prediction of mortality. Studies in patients have proven the usefulness of random forest regression models in identifying variables with high predictive power [14–16], to estimating individualized treatment effects, by investigating the performance of random forest of interaction trees via extensive numerical experiments [17]. Analyses based on random forest have been used to quantify the association between parameters of chronic kidney disease—mineral and bone disorder (CKD-MBD) in HD patients [18]. Similar methods have been used to estimate the individual effect of a treatment, based on observational data [19]. It has been reported that Cox regression was inferior to random forest in developing prognostic models of lung adenocarcinoma [20].

The objective of the present study was to compare mortality prediction models in HD patients obtained by conventional logistic regression analysis and by random forest. The accuracy of the models was obtained by comparing the prediction obtained with each method with the actual mortality.

MATERIALS AND METHODS

Patients

This study analyses data collected by the Nephrology Department Database (Reina Sofia University Hospital) from 1995 to 2015. There were 2219 patients from seven HD facilities and 1571 patients fulfilled the criteria to be included in the study. Since 1995, all patients starting maintenance HD have been informed that their identity will not be revealed to third parties. All patients included in this study were >18 years of age and signed an informed consent form allowing the use of clinical records and laboratory data for analysis aimed at improving clinical practice, providing that their identity will not be disclosed. The study was performed in accordance with relevant guidelines and regulations and was submitted and subsequently approved by the Institutional Ethics Committee of the Reina Sofia University Hospital.

Variables collected at the initiation of regular HD included age and comorbidities that generate the Charlson comorbidity

index, including myocardial infarction, coronary heart disease, heart failure, stroke, peripheral vascular disease, dementia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), autoimmune disease, peptic ulcer, non-cirrhotic liver disease, liver cirrhosis, severe kidney disease, non-metastatic tumour disease, solid metastatic tumour, malignant haematological disease (leukaemia or lymphoma), acquired immune deficiency syndrome and diabetes mellitus. The analytical variables available during follow-up were haemoglobin, ferritin, transferrin saturation index (TSI), creatinine, albumin, C-reactive protein, phosphorus, calcium, potassium, alkaline phosphatase, magnesium, parathyroid hormone (PTH) and β 2-microglobulin. Additional parameters evaluated were body mass index (BMI), residual diuresis, type of vascular access for HD and dose of dialysis expressed as Kt/V_{urea} .

Baseline data were constructed with the information obtained during the initial period of regular HD. It is important to know if the length of time collecting the data influences the results. Therefore, to be more accurate, the initial period of time used to collect data was set at 30, 60 and 90 days after the first HD session. Patients that did not survive the first 30 days on regular HD were not included. Likewise, patients with no data collected during the first 90 days after the first regular HD session were not included in the analysis. Values of variables were the mean of measurements obtained within the first 30, 60 or 90 days after the initiation of regular HD (this will be indicated as data at 30, 60 and 90 days). The missing values were handled with a single imputation approach considering the mean for continuous variables and the mode for categorical variables.

A flow chart of the patients analysed in this study is shown in Figure 1. Prediction of mortality was analysed at 6 months, 1 year and 2 years after the initiation of regular HD. Analysis was performed separately according to the time period available for the collection of baseline data (30, 60 and 90 days).

Prediction of mortality was calculated using two different regression models: logistic regression and random forest. Receiver operating characteristics (ROC) curves specify the sensitivity and specificity of these predictive models. The values of the area under the curve (AUC) are used to compare the predictive value obtained by logistic regression and random forest [21]. A t-test was performed to determine if the differences between the mean AUCs obtained by logistic regression and random forest were statistically significant.

Since the data set is relatively small, each AUC is computed considering a set of models configured on 30 different randomizations of the original data set. In each randomization, 70% of the patients were used to train the model (training set) and 30% of the patients were used to evaluate the accuracy (test set). The final accuracy was computed as the AUC, considering all the predictions on the test sets of the 30 randomizations.

Logistic regression analysis identifies independent variables that significantly influence the risk of death. The analysis provides a coefficient for each variable [the odds ratio (OR)] that represents the probability of an increase or decrease of death if the variable is modified by one unit (e.g. if the OR of age is 1.1, there is a 10% increase in the expected risk relative to a 1-year increase in age). In random forest analysis [15], the probability of death is computed as the average of the probabilities of a set of submodels (decision tree). Each submodel is a composition of if-then-else decision rules, which are derived considering a random subset of the data. In contrast to logistic regression, in random forest, there is not a linear coefficient for each variable; it is assumed that the effect of the variable could be much more complex. In random forest, the predictive value of a variable on

Table 1. Baseline comorbidities and biochemistry obtained during the first 30 days of dialysis

Baseline	Characteristics
Gender (male/female), n (%)	953 (61)/618 (39)
Age (years), mean \pm standard deviation (SD)	62.33 \pm 15.89
Comorbidities, n (%)	
Diabetes mellitus	482 (31)
Cardiac failure	319 (20)
COPD	144 (9)
Tumoral disease (non-metastatic)	131 (8)
Myocardial infarction	102 (6)
Hepatopathy (non-cirrhotic)	68 (4)
Stroke	9 (1)
Charlson comorbidity index (mean)	6
Biochemical parameters, mean \pm SD	
Haemoglobin (g/dL)	10.08 \pm 2.79
Ferritin (ng/mL)	290.1 \pm 362.64
TSI (%)	18.73 \pm 10.32
Creatinine (mg/dL)	7.3 \pm 4.4
Albumin (g/dL)	3.54 \pm 0.55
CRP (median) (mg/L)	8.8 (IQR: 19.5)
Calcium (mg/dL)	9.04 \pm 3.88
Phosphorous (mg/dL)	5.04 \pm 1.66
PTH (pg/mL)	288.35 \pm 297.72
Alkaline phosphatase (UI/L)	124.88 \pm 108.64
Potassium (mEq/L)	4.91 \pm 0.89
Magnesium (mg/dL)	2.22 \pm 0.45
β 2-microglobulin (μ g/L)	19.44 \pm 8.61
Others	
BMI, mean \pm SD	27.1 \pm 5.41
Residual diuresis (mL), mean \pm SD	631.73 \pm 730.6
Vascular access (catheter), n (%)	830 (53)

mortality is given not only by the influence of that specific variable, but also by the effect of other dependent variables (covariates) that in a non-linear manner may also affect mortality. This peculiarity gives to the model a higher degree of freedom to capture complex relationships between input variables and outcome. For example, age >80 years may increase the mortality risk for a patient with haemoglobin <10 g/dL but may have less effect (or no effect) for patients with haemoglobin between 10 and 12 g/dL. So the effect of each variable cannot be isolated and measured as it is in logistic regression. Thus the evaluation of the effect of each variable on the probability of the event is difficult. In general, a clear statistical description of the effect of the variables on the prediction of the event, as in logistic regression (magnitude of the coefficient and P-value), is not computable and only an indirect qualitative measure can be obtained. For this reason, in the present study, the method of analysing the change in the AUC value was used when the effect of each specified variable is turned off. This is the method used to compare random forest and logistic regression.

The description of this study follows the Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD) Guidelines [22]. Therefore the completed TRIPOD checklist is provided as [Supplementary Table S1](#).

RESULTS

The study includes a total of 1571 incident HD patients collected throughout a period of up to 20 years who fulfilled the inclusion criteria ([Figure 1](#)).

Of the total cohort, 61% were male and the mean age at the initiation of dialysis was 62.3 years. The mean Charlson comorbidity index score was 5.99. [Table 1](#) shows baseline comorbidities and biochemistry results obtained during the first 30 days of dialysis.

Results from random forest analysis are shown in [Figure 2](#) and from logistic regression analysis in [Figure 3](#). For both approaches, the eight most important variables are reported. In [Figures 2A-I](#) and [3A-I](#), the dashed line represents the value of the AUC of the mortality prediction ROC curve obtained by both models. Each dot shows the AUC value obtained if the effect of the specified variable is turned off; this is achieved by randomly changing the values of the variable in the test set; therefore, the larger the decrease in the AUC value, the greater impact of the variable in the prediction of mortality.

[Table 2](#) shows a comparison of the AUCs obtained by random forest and logistic regression for different baseline collection periods (30, 60 and 90 days) and prediction of mortality at 6 months, 1 year and 2 years.

Prediction of mortality of HD patients by random forest and logistic regression

Prediction of mortality after 6 months on HD. Separate analyses were performed using the baseline data collected at 30, 60 and 90 days. Results from the random forest analysis are shown in [Figure 2A-C](#) and from logistic regression in [Figure 3A-C](#).

Using baseline data at 30 days ([Figure 2A](#)), the AUC obtained by the random forest mortality prediction model is 0.70. The most influential variable is serum creatinine; the absence of serum creatinine reduced the AUC value from 0.70 to 0.68. The next two most influential variables are Kt/V_{urea} and BMI. Using baseline data at 60 days ([Figure 2B](#)), the AUC is 0.68 and the three variables with the most predictive power are haemoglobin, calcium and potassium. With baseline data at 90 days, the AUC is 0.72 ([Figure 2C](#)) and Kt/V_{urea} becomes the variable with the greatest predictive power.

The results from logistic regression analysis are shown in [Figure 3](#). Using the 30-day baseline data, the AUC is 0.69 and serum creatinine had the highest predictive power, followed by vascular access and Kt/V_{urea} . Using the 60-day data, diuresis becomes the variable with the highest predictive power, followed by vascular access and haematologic disease. Using data collected at 90 days, diuresis becomes the variable with the highest predictive power.

Prediction of mortality after 1 year on HD. Results of random forest analysis are shown in [Figure 2D-F](#). Using the baseline data collected at 30 days ([Figure 2D](#)), the AUC by random forest is 0.73. The most influential variable is BMI, followed by serum albumin and serum creatinine. Using the 60-day baseline data ([Figure 2E](#)), the AUC is 0.73 and the variables with the most predictive power are BMI, serum albumin and Kt/V_{urea} . With 90-day data, the AUC is 0.73 ([Figure 2F](#)) and serum albumin becomes the variable with the most predictive power, followed by BMI and haemoglobin.

The results of logistic regression analysis are shown in [Figure 3D-F](#). Considering the 30-day baseline data, the AUC is 0.71. The variables with the highest predictive power are age, diuresis and serum creatinine. With the 60-day data, the AUC is 0.71 and the variables with the most predictive power are age, diuresis and haemoglobin. With the 90-day data, the AUC is 0.72 and the variables with the most predictive power are age, albumin and haemoglobin.

Table 2. Comparisons of AUCs obtained by random forest and logistic regression

Prediction of mortality				AUC				Difference in AUC (RF – LR) (%)	P-value
Prediction pPeriod	Period (days) after first HD for baseline data collection	Number of patients	Deaths	Random forest		Logistic regression			
				AUC (%)	95% CI	AUC (%)	95% CI		
6 months	30	1456	80	70.14	67.95–72.33	69.01	66.8–71.21	1.13	0.32
	60	1432	56	67.55	64.88–70.22	66.84	64.15–69.52	0.71	0.61
	90	1419	43	71.75	68.84–74.65	67.15	64.18–70.13	4.60	0.18
1 year	30	1336	166	73.31	71.8–74.82	71.16	69.62–72.7	2.15	0.01*
	60	1312	142	73.19	71.56–74.81	71.22	69.57–72.87	1.97	0.02*
	90	1299	129	72.82	71.12–74.52	71.94	70.22–73.65	0.88	0.32
2 years	30	1244	271	72.59	71.37–73.81	68.73	67.47–69.99	3.86	<0.001
	60	1220	247	72.42	71.14–73.7	68.64	67.33–69.96	3.78	<0.001
	90	1207	234	72.06	70.75–73.37	69.78	68.45–71.12	2.28	<0.001

For each mortality prediction period (6 months, 1 year and 2 years), analysis was based on baseline variable values obtained during a minimum number of days after the first HD session: 30 days, 60 days and 90 days.

Prediction of mortality after 2 years on HD. The results of the random forest analysis are shown in Figure 2G–I. With baseline data at 30 days (Figure 2G), the AUC is 0.73 and the most influential variable is BMI, followed by age and serum albumin. Using the 60-day data (Figure 2H), the AUC is 0.72 and the variables with the most predictive power are the same as with 30-day data. With 90-day data, the AUC is 0.72 (Figure 2I) and the variables with significant predictive power are the same as with 30- and 60-day data.

Figure 3G–I shows the results of logistic regression analysis. Considering data collected at 30, 60 and 90 days, the AUCs are 0.69, 0.69 and 0.70, respectively. Age, BMI and Kt/V_{urea} are the variables with significant predictive value for data at 30 days (Figure 3G). Age, diuresis and BMI are the variables with significant predictive value for data at 60 days (Figure 3H). Age, serum albumin and BMI are the variables with significant predictive value for data at 90 days (Figure 3I).

Comparison of results obtained with logistic regression and random forest

Using the baseline data collected at 30 days, the AUCs predicting mortality at 6 months, 1 year and 2 years obtained with random forest are greater than with logistic regression (Table 2). The difference in AUC in favour of random forest is greater in the prediction of 2-year mortality (3.86%, $P < 0.001$).

Similar results were obtained for data collected at 60 days. The AUC by random forest is significantly greater than that of logistic regression (3.78%, $P < 0.001$). The AUC by random forest is also superior to logistic regression for the 90-day data collection period at 2 years (2.28%, $P < 0.001$). In all the prediction periods, the benefit of random forest tends to increase with the number of events (deaths).

DISCUSSION

The aim of the present study was to compare models to predict mortality in HD patients based on conventional logistic regression and random forest analysis [23]. The mortality of incident HD patients at 6 months, 1 year and 2 years was analysed using baseline data collected during the 30, 60 and 90 days after the initiation of regular HD. The main finding was that the

mortality prediction models obtained with the random forest method were more accurate than with logistic regression. The superiority of random forest versus logistic regression was greater in the prediction of mortality at 2 years. Furthermore, the variables that each method identified as predictors of mortality were not always the same.

Logistic regression showed that the most determinant variables predicting mortality were age, type of vascular access (the fistula being protective of mortality) and also the residual diuresis volume. These results agree with studies such as the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study [24], which identified age, vascular access, albumin and other comorbidities as variables that may influence mortality. Other studies [25] have shown that mortality at 6 months is determined by age, dementia, peripheral vascular disease and low serum albumin. The England registry [7], which included 5447 patients on HD and peritoneal dialysis (PD) followed for 3 years, showed that mortality was associated with the following variables: advanced age, being white, diabetes as the cause of end-stage renal disease, HD (versus PD), vascular disease, smoking, haemoglobin and serum values of albumin, creatinine, calcium and phosphorus.

According to random forest analysis, the main variables predicting mortality in HD at 6 months are serum albumin, Kt/V_{urea} and haemoglobin. Variables predicting mortality at 1–2 years were BMI, age, serum albumin and Kt/V_{urea} .

Interestingly, random forest identifies serum albumin more often as one of the most important predictive variables and logistic regression identifies residual diuresis and vascular access as predictors of mortality.

In our study, the ability to predict mortality by both tests was compared by analysing the AUC of the ROC curves obtained by both methods (Table 2). The superiority of random forest versus logistic regression in predicting mortality was statistically significant at years 1 and 2, but it was more evident in the prediction of mortality at year 2. At 6 months, random forest was not significantly superior to logistic regression, probably due to the small number of events (deaths). Furthermore, logistic regression has the worst prediction accuracy (67.2%) and random forest has the best (73.3%).

There are studies that demonstrate the superiority of random forest if the data include variables that have an influence

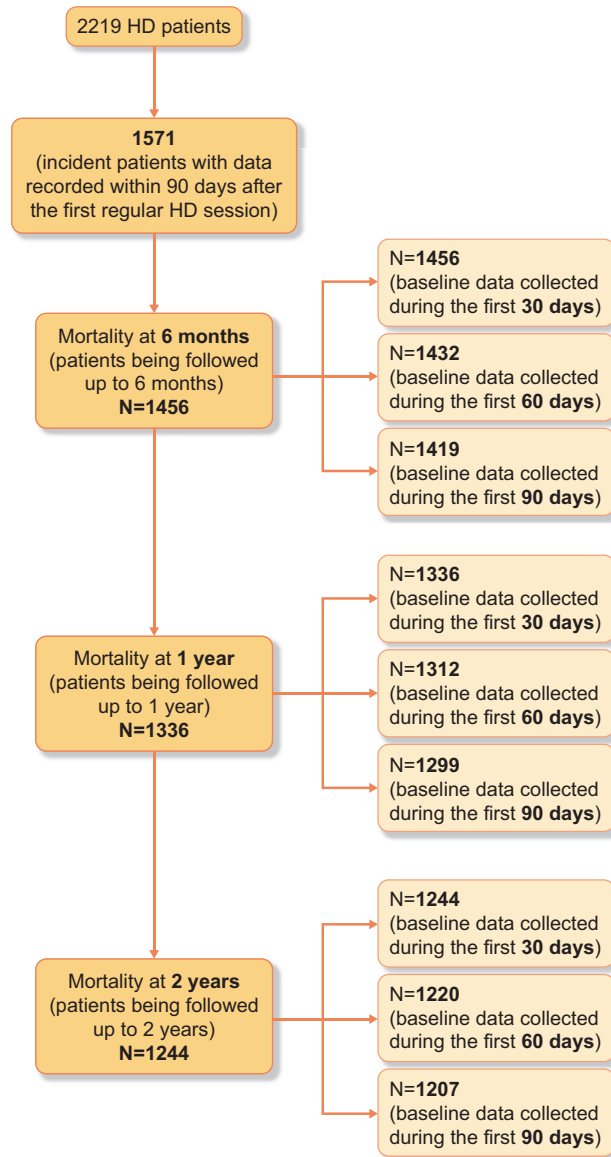


FIGURE 1: Cohort selection flow chart. The comparison of mortality models was performed on nine different cohorts that are represented in the dashed boxes. On the left, the number of patients included to evaluate the prediction of mortality at 6 months, 1 year and 2 years. For each mortality prediction period there were three separate analyses according to the minimal period after the first HD session used for the collection of baseline data (input variables: 30, 60 or 90 days).

on each other [14, 15]. The use of random forest was instrumental in establishing an association among parameters of mineral metabolism in HD patients [18]. The identification of variables that predict outcome has allowed the construction of models and formulating algorithms with a specific objective, such as anaemia treatment with erythropoiesis-stimulating agents [26]. Other studies have shown the utility of random forest interaction trees on predictive covariates and the estimation of individualized treatment effects [17].

One limitation of our study is that the data come from a single centre and the values of mortality may not be extrapolated

to other populations; however, comparison of different methods of analysis should be valid. Another limitation is that information on tobacco use and treatment with erythropoietin, intravenous iron and vitamin D was not included. Data collection was rigorous and the number of patients and follow-up periods were adequate and therefore the results obtained should be applicable to this type of population. Prospective studies are necessary to confirm our results. Analysis based on the artificial intelligence approach generally requires a large amount of data, which is now expedited by advances in computer processing power, relatively cheap digital storage and a

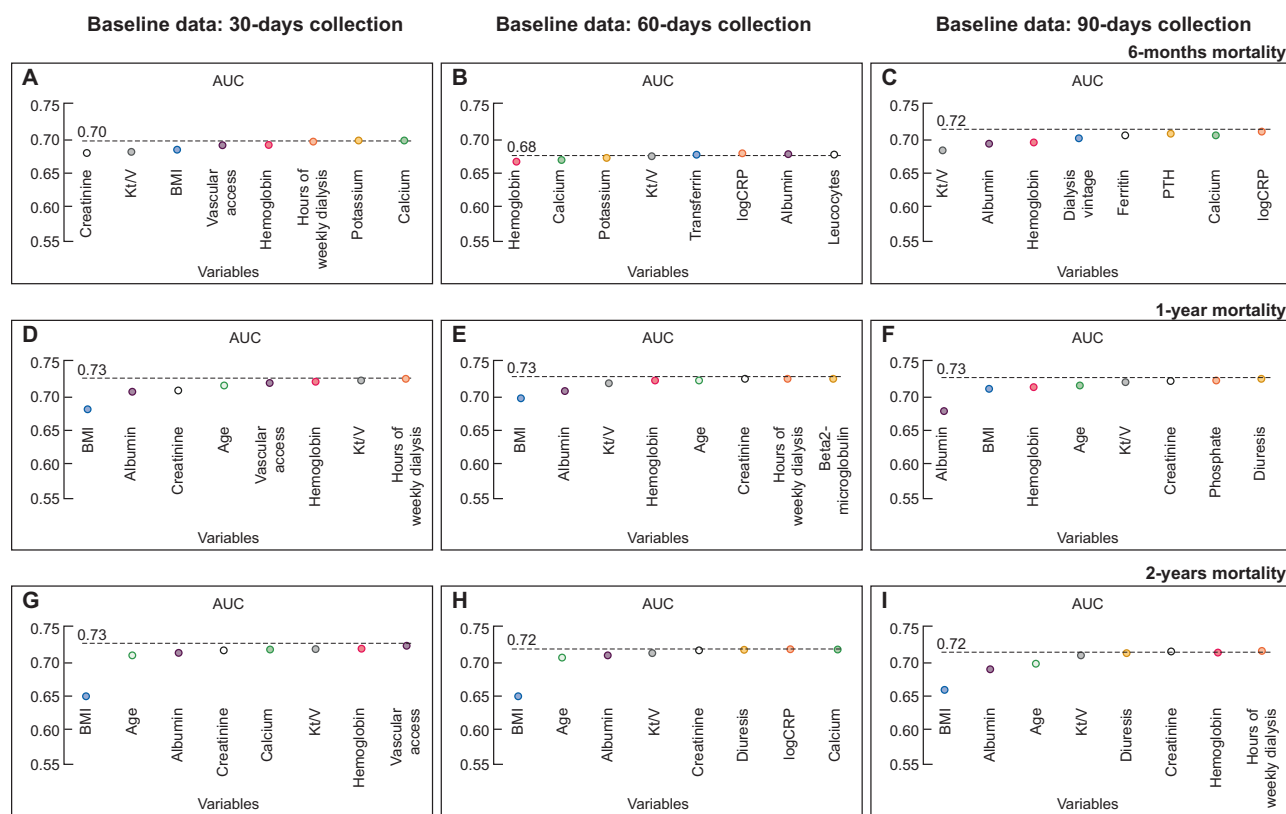


FIGURE 2: Prediction of mortality by random forest analysis. The dashed line represents the value of the AUC of the mortality prediction ROC curve obtained by the random forest regression model. Each dot shows the influence of each variable on the AUC value that is obtained if the effect of the specified variable is turned off. This is achieved by randomly changing the values of the variable in the test set. Each graph represents the result of mortality prediction (at 6 months, 1 year and 2 years) and for each mortality prediction period there were three separate analyses according to the minimal period of days after the first HD session used for the collection of the baseline data (input variables 30, 60 and 90 days). (A) Prediction of mortality at 6 months and a 30-day period after the first HD for baseline data collection. (B) Prediction of mortality at 6 months and a 60-day period after the first HD for baseline data collection. (C) Prediction of mortality at 6 months and a 90-day period after the first HD for baseline data collection. (D) Prediction of mortality at 1 year and a 30-day period after the first HD for baseline data collection. (E) Prediction of mortality at 1 year and a 60-day period after the first HD for baseline data collection. (F) Prediction of mortality at 1 year and a 90-day period after the first HD for baseline data collection. (G) Prediction of mortality at 2 years and a 30-day period after the first HD for baseline data collection. (H) Prediction of mortality at 2 years and a 60-day period after the first HD for baseline data collection. (I) Prediction of mortality at 2 years and a 90-day period after the first HD for baseline data collection.

flood of available digital data. The inherent requirement for large-scale, high-quality, well-structured data might ultimately limit the areas in which artificial intelligence can bring benefits to healthcare [13].

Not all published studies have found the same variables as predictors of mortality. In the present study, the analysis of the same data by two different methods did not identify the same variables as predictors of mortality. The diversity of methods may not allow uniformity of results.

The ability to interpret the logistic regression variable coefficients (ORs) is an important advantage of this method, but this oversimplification may limit the accuracy of the prediction with respect to random forest. Therefore one must be inclined to recognize that the variables identified by random forest are more reasonable than logistic regression. This last statement is not easy to assume after years of logistic regression analysis. Nevertheless, the analysis of the predictive value of single variables should be interpreted cautiously. In random forest, the predictive value of a variable on mortality is given not only by that specific variable, but also by the effect of other dependent variables (covariates) that in a non-linear manner may also affect mortality. It is easy to compare the predictive values of variables obtained by logistic regression and random forest.

Cox regression is another popular method for survival analysis and mortality prediction. Since with Cox the patients lost to follow-up are generally considered to build the model, we preferred comparing random forest with logistic regression so as to have the two models trained on exactly the same set of patients. Furthermore, different from random forest and logistic regression, Cox regression cannot be considered a binary classifier.

Additional studies will be needed to determine if one method like random forest is more accurate and useful than other more classical methods. The authors of the present work have no opinion as to whether one method of analysis is better than another; however, the information obtained clearly indicates that the applicability of artificial intelligence in determining mortality in HD patients is more than acceptable.

In conclusion, random forest regression analysis is an alternative valid method to identify variables and generate models that are useful to predict mortality in HD patients. The incorporation of statistical methods based on artificial intelligence holds promise for substantially improving healthcare delivery. It is predicted that familiarity with these methods for analysing big data will be a fundamental requirement for the next generation of physicians [27]. They will become important actors in

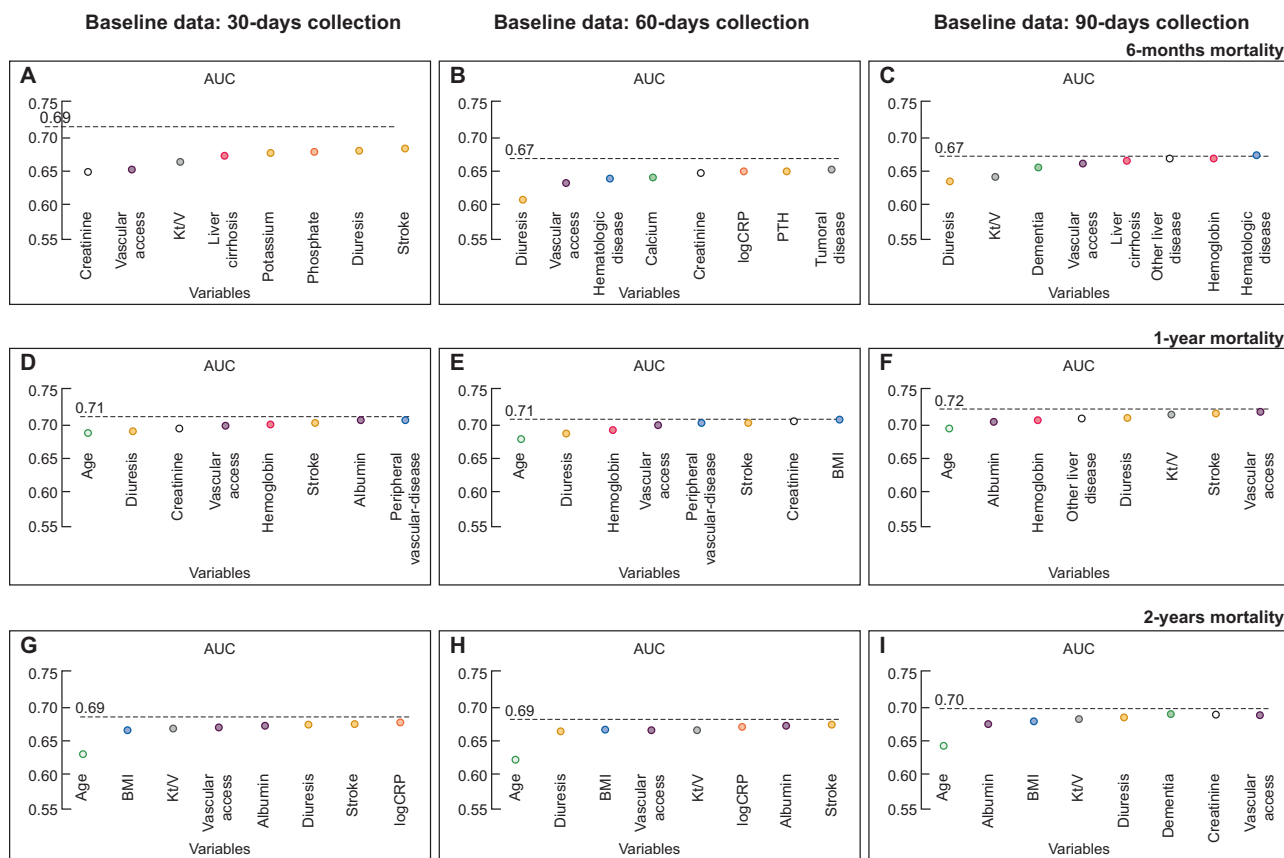


FIGURE 3: Influence of variables on mortality by logistic regression. The dashed line represents the value of the AUC of the mortality prediction ROC curve obtained by the logistic regression model. Each dot shows the AUC value obtained if the effect of the specified variable is removed. Each graph represents the result of mortality prediction at 6 months, 1 year and 2 years and for each mortality prediction period there were three separate analyses according to the minimal period of days after the first HD session used for the collection of baseline data (input variables 30, 60 and 90 days). (A) Prediction of mortality at 6 months and a 30-day period after the first HD for baseline data collection. (B) Prediction of mortality at 6 months and a 60-day period after the first HD for baseline data collection. (C) Prediction of mortality at 6 months and a 90-day period after the first HD for baseline data collection. (D) Prediction of mortality at 1 year and a 30-day period after the first HD for baseline data collection. (E) Prediction of mortality at 1 year and a 60-day period after the first HD for baseline data collection. (F) Prediction of mortality at 1 year and a 90-day period after the first HD for baseline data collection. (G) Prediction of mortality at 2 years and a 30-day period after the first HD for baseline data collection. (H) Prediction of mortality at 2 years and a 60-day period after the first HD for baseline data collection. (I) Prediction of mortality at 2 years and a 90-day period after the first HD for baseline data collection.

the therapeutic relationship and will need to be bound by the core ethical principles, such as beneficence and respect for patients, that have guided clinicians [28].

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data are available at ckj online.

FUNDING

This study was supported by grants from the National Institute of Health Carlos III (FIS 17/01785, FIS 17/01010), RETICs Red Renal RD06/0016/0007, the Consejería de Salud of Junta de Andalucía (PI-0311-2014), the REDinREN from the National Institute of Health Carlos III (RD16/0009/0034) and the European group EUTox and CKD-MBD group.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

M.R. has received research grants from Amgen and lecture fees from the following companies: Amgen, Vifor Pharma, Kyowa and Sanofi. A.M.-M. has received lecture fees from Medtronic/Bellco, Vifor Pharma, Astellas and AstraZeneca in the last 3 years. C.B. and F.B. are employed by Fresenius

Medical Care. There are no patents, products in development or marketed products to declare. All the other authors declare no potential conflicts of interest. The results presented in this article have not been published previously in whole or part, except in abstract format.

REFERENCES

1. Foote C, Woodward M, Jardine MJ. Scoring risk scores: considerations before incorporating clinical risk prediction tools into your practice. *Am J Kidney Dis* 2017; 69: 555–557
2. Kasza J, Wolfe R, McDonald SP et al. Dialysis modality, vascular access and mortality in end-stage kidney disease: a binational registry-based cohort study. *Nephrology (Carlton)* 2016; 21: 878–886.
3. Chen YM, Wang YC, Hwang SJ et al. Patterns of dialysis initiation affect outcomes of incident hemodialysis patients. *Nephron* 2016; 132: 33–42
4. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 89–99
5. Canaud B, Tong L, Tentori F et al. Clinical practices and outcomes in elderly hemodialysis patients: results from the

- Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1651–1662
6. Foley RN, Parfrey PS, Hefferton D et al. Advance prediction of early death in patients starting maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 836–845
 7. Wagner M, Ansell D, Kent DM et al. Predicting mortality in incident dialysis patients: an analysis of the United Kingdom Renal Registry. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 894–902
 8. Chen JY, Tsai SH, Chuang PH et al. A comorbidity index for mortality prediction in Chinese patients with ESRD receiving hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 513–519
 9. Couchoud CG, Beuscart J-BR, Aldigier J-C et al. Development of a risk stratification algorithm to improve patient-centered care and decision making for incident elderly patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2015; 88: 1178–1186
 10. Couchoud C, Labeeuw M, Moranne O et al. A clinical score to predict 6-months prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1553–1561.
 11. Wick JP, Turin TC, Faris PD et al. A clinical risk prediction tool for 6-month mortality after dialysis initiation among older adults. *Am J Kidney Dis* 2017; 69: 568–575
 12. Hsu JY, Roy JA, Xie D et al. Statistical Methods for Cohort Studies of CKD: survival analysis in the setting of competing risks. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 1181–1189
 13. Artificial intelligence in health care: within touching distance. *Lancet* 2018; 390: 2739
 14. Genuer R, Poggi J-M, Tuleau-Malot C. Variable selection using random forests. *Pattern Recognit Lett* 2010; 31: 2225–2236
 15. Matsuki K, Kuperman V, Van Dyke JA. The random forests statistical technique: an examination of its value for the study of reading. *Sci Stud Read* 2016; 20: 20–33
 16. Dankowski T, Ziegler A. Calibrating random forests for probability estimation. *Stat Med* 2016; 35: 3949–3960
 17. Su X, Peña AT, Liu L et al. Random forests of interaction trees for estimating individualized treatment effects in randomized trials. *Stat Med* 2018; 37: 2547–2560
 18. Rodriguez M, Salmeron MD, Martin-Malo A et al. A new data analysis system to quantify associations between biochemical parameters of chronic kidney disease-mineral bone disease. *PLoS One* 2016; 11: e0146801
 19. Lu M, Sadiq S, Feaster DJ et al. Estimating individual treatment effect in observational data using random forest methods. *J Comput Graph Stat* 2018; 27: 209–219
 20. Wang H, Shen L, Geng J et al. Prognostic value of cancer antigen -125 for lung adenocarcinoma patients with brain metastasis: a random survival forest prognostic model. *Sci Rep* 2018; 8: 5670
 21. Roy J, Shou H, Xie D et al. Statistical methods for cohort studies of CKD: prediction modeling. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 1010–1017.
 22. Collins G, Johannes B, Douglas G et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD Statement. *Ann Intern Med* 2015; 162: 55–65
 23. Agarwal R, Sinha AD. Big data in nephrology—a time to rethink. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 1–3
 24. Pisoni RL, Gillespie BW, Dickinson DM et al. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): design, data elements, and methodology. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 7–15
 25. Chan KE, Maddux FW, Tolckoff-Rubin N et al. Early outcomes among those initiating chronic dialysis in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2642–2649
 26. Barbieri C, Molina M, Ponce P et al. An international observational study suggests that artificial intelligence for clinical decision support optimizes anemia management in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2016; 90: 422–429
 27. Couronné R, Probst P, Boulesteix AL. Random forest versus logistic regression: a large-scale benchmark experiment. *BMC Bioinformatics* 2018; 19: 270
 28. Char DS, Shah NH, Magnus D. Implementing machine learning in health care—addressing ethical challenges. *N Engl J Med* 2018; 378: 981–983