



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

**ASOCIACIÓN ENTRE EL TIPO DE DIÁLISIS Y EL  
TIEMPO A LA MUERTE EN PACIENTES CON  
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN COLOMBIA.  
ANÁLISIS CON MODELOS ESTRUCTURALES  
MARGINALES**

**Carolina Sandoval Salinas**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Maestría en Epidemiología Clínica  
Bogotá D.C, Colombia  
2017



# **ASOCIACIÓN ENTRE EL TIPO DE DIÁLISIS Y EL TIEMPO A LA MUERTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN COLOMBIA. ANÁLISIS CON MODELOS ESTRUCTURALES MARGINALES**

**Carolina Sandoval Salinas**

Tesis de investigación presentada como requisito parcial para optar al título de:

**Magister en Epidemiología Clínica**

Director:

MD, MsC, Ricardo Sánchez Pedraza

Codirector:

MD, MsC, Rafael Mauricio Sanabria

Línea de Investigación:

Epidemiología clínica

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Maestría en Epidemiología Clínica

Bogotá D.C, Colombia

2017



*A Dios, que siempre me acompaña y en los momentos más difíciles me muestra el camino a seguir. A mis padres, familiares y amigos, que siempre han creído en mí. A mi hija por el tiempo concedido.*



## **Agradecimientos**

Al Dr. Andrés Leonardo González, por todo su apoyo y enseñanzas para el análisis de los datos en Stata y R.

Al Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud – IECAS, por el apoyo económico para la realización de la maestría.



## Resumen

**Objetivo:** Estimar la asociación entre el tipo de diálisis y la supervivencia de pacientes con enfermedad renal crónica, ajustando por covariables dependientes de tiempo, utilizando modelos marginales estructurales.

**Metodología:** Estudio observacional analítico tipo cohorte histórica, conformada por adultos con ERC en diálisis tratados en las clínicas de Renal Therapy Services (RTS) en Colombia durante 2009–2012. Se evaluó la asociación entre el tipo de terapia dialítica y la supervivencia, ajustando por variables basales y que dependen del tiempo, utilizando modelos estructurales marginales (MSM). Los resultados se compararon con el método multivariado de Cox extendido.

**Resultados:** 7262 pacientes cumplieron criterios de elegibilidad; 57,5% eran de sexo masculino; la mediana de edad fue de 60,8 años (RIQ 20,3 años); 60,51% de los pacientes recibieron diálisis peritoneal como primera opción al inicio del seguimiento (día 91 de terapia dialítica) de los cuales 14.13% cambiaron a hemodiálisis en algún momento del seguimiento; la mediana de supervivencia global fue de 60 meses para el grupo de hemodiálisis y de 53 meses para el grupo de diálisis peritoneal, sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa. En el análisis multivariado con modelos estructurales marginales no se encontraron diferencias entre los grupos de comparación una vez el modelo fue ajustado por covariables que cambian en el tiempo y otras variables basales (HR 1,13; IC 95% 0,98 a 1,30). Estos mismos resultados se observaron en el análisis con el modelo de regresión de Cox (HR 0,96; IC 95% 0,86 a 1,06).

**Conclusiones:** No se encontró asociación entre el tipo de terapia y el tiempo a la muerte, ajustando por covariables basales y dependientes de tiempo, por ninguno de los métodos estadísticos propuestos.

**Palabras clave:** Enfermedad Renal Crónica; Diálisis; Análisis de Supervivencia; Modelos Estructurales Marginales.

## Abstract

**Objective:** To estimate the association between the type of dialysis and the survival of patients with chronic kidney disease, adjusting for time-dependent covariates, using marginal structural models.

**Methodology:** Historical cohort study. We review medical records of adults with grade 5 CKD treated at Renal Therapy Services clinics in Colombia during 2009-2012. The association between type of dialysis therapy at the beginning of follow-up (day 91 of therapy) and survival, adjusted for baseline and time-dependent variables using marginal structural models was evaluated. The results were compared with the extended Cox multivariate method.

**Results:** 7262 patients met eligibility criteria; 57.5% were male; the median age was 60.8 years (IQR 20.3 years); 60.51% of the patients received peritoneal dialysis as the first option, of which 14.13% switched to hemodialysis during follow-up. The overall median survival time was 60 months for the hemodialysis group and 53 months for the peritoneal dialysis group, this difference was not statistically significant. In the multivariate analysis with marginal structural models, no differences were found between the comparison groups in the model adjusted for time-dependent covariates and other baseline variables (HR 1.13 CI 95% 0.98 to 1.30). Similar results were observed in the analysis with the extended Cox regression model (HR 0.96, CI 95% 0.86 to 1.06).

**Conclusions:** Using two different statistical methods, no association was found between type of therapy and survival after adjusting for baseline and time-dependent covariates.

**Keywords:** Renal Insufficiency, Chronic; Dialysis; Survival Analysis; Marginal Structural Model

# Contenido

	Pág.
<b>1. Planteamiento del problema.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Marco teórico.....</b>	<b>5</b>
2.1 Mortalidad en ERC.....	8
2.2 Modelos estructurales marginales.....	11
2.3 Modelo de regresión de Cox extendido.....	12
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>13</b>
3.1 Objetivo general.....	13
3.2 Objetivos específicos.....	13
<b>4. Metodología.....</b>	<b>15</b>
4.1 Diseño del estudio.....	15
4.2 Pregunta de investigación.....	15
4.3 Hipótesis.....	15
4.4 Población.....	16
4.4.1 Criterios de inclusión.....	16
4.4.2 Criterios de exclusión.....	16
4.5 Tamaño de muestra.....	16
4.5.1 Muestreo.....	17
4.6 Definición operativa de las variables.....	17
4.7 Fuentes de datos y control de calidad.....	20
4.8 Organización de los datos.....	20
4.9 Manejo de datos faltantes.....	20
4.10 Análisis estadístico.....	22
4.10.1 Análisis descriptivo.....	22
4.10.2 Análisis bivariado.....	22

---

4.10.3 Análisis de supervivencia .....	22
4.10.4 Análisis multivariable .....	23
<b>5. Resultados .....</b>	<b>28</b>
5.1 Características sociodemográficas .....	28
5.2 Características clínicas de los pacientes.....	30
5.3 Análisis de supervivencia de Kaplan Meier .....	32
5.4 Análisis multivariable .....	34
5.4.1 Modelo estructural marginal .....	34
5.4.2 Modelo de regresión de Cox.....	36
<b>6. Discusión.....</b>	<b>37</b>
<b>7. Conclusiones .....</b>	<b>40</b>
<b>8. Recomendaciones .....</b>	<b>42</b>
<b>9. Consideraciones éticas .....</b>	<b>43</b>

## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 4-1.</b> Gráfico de función de riesgo acumulado de Nelson Aalen .....	23
<b>Figura 4-2.</b> Gráfico acíclico dirigido de la asociación entre diálisis y muerte .....	24
<b>Figura 5-2.</b> Función de supervivencia por tipo de diálisis a los 90 días .....	34

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 2-1.</b> Preferencias para diálisis descritas en la guía de práctica clínica nacional .....	7
<b>Tabla 4-1.</b> Variables de interés .....	17
<b>Tabla 5-1.</b> Características sociodemográficas basales por grupos de terapia.....	28
<b>Tabla 5-2.</b> Características clínicas basales por grupos de terapia .....	31
<b>Tabla 5-3.</b> Función de supervivencia global por tipo de diálisis.....	33
<b>Tabla 5-4.</b> Modelo estructural marginal.....	35
<b>Tabla 5-5.</b> Características de los IPW.....	35
<b>Tabla 5-6.</b> Modelo de regresión de Cox extendido.....	36

## Lista de Símbolos y abreviaturas

### Abreviaturas

<b>Abreviatura</b>	<b>Término</b>
<i>AVAD</i>	Años de vida ajustados por discapacidad
<i>CAC</i>	Cuenta de alto costo
<i>DE</i>	Desviación estándar
<i>ERC</i>	Enfermedad renal crónica
<i>HR</i>	Hazard Ratio
<i>IC 95%</i>	Intervalo de confianza del 95%
<i>IPW</i>	Inverse Probability Weighting
<i>MSM</i>	Modelo Estructural Marginal
<i>OMS</i>	Organización Mundial de la Salud
<i>TFG</i>	Tasa de filtración glomerular



# Introducción

La enfermedad renal crónica es una condición considerada a nivel mundial como un problema de salud pública, dado el aumento de su incidencia, el aumento de la prevalencia en la población, su asociación con enfermedades como la diabetes y las enfermedades cardiovasculares que también presentan altas prevalencias en la población, la alta mortalidad y los elevados costos que genera a los sistemas de salud, especialmente en estadios avanzados en los cuales se ha estimado que el costo por cada paciente en diálisis supera los 30 millones de pesos. (1,2)

Se estima que la enfermedad renal crónica aportó 0.8% de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) estimados para el año 2010 (361 AVAD por 1000 personas) (3). Cifras regionales muestran que en América Latina hay un incremento de la enfermedad renal crónica en fase terminal, pasando de una tasa de incidencia de 33 pacientes por millón de habitantes (pmh) en el año 1993, a 167.8 pmh en el año 2005. (4)

En Colombia, de acuerdo a cifras calculadas por la Cuenta de Alto Costo (CAC), la prevalencia de la enfermedad renal crónica en estadio 5 estimada para el año 2008 entre los afiliados al sistema de salud fue de 1.43% (21.572 afiliados), de los cuales 93.8% recibían terapia de reemplazo renal (2), mientras que para el año 2015, la cifra de pacientes con terapia de reemplazo renal aumentó a 30.844. (5)

La mortalidad de personas con ERC está asociada con múltiples factores, entre ellos el estadio de la enfermedad. En pacientes en estadios avanzados se han observado diferencias de acuerdo al tipo de terapia que reciben. En nuestro país los estudios que evalúan esta problemática presentan limitaciones metodológicas y muestran resultados contradictorios (6–9), por lo cual se ve la necesidad de realizar un estudio con una metodología que permita evaluar la asociación entre el tipo de diálisis y la mortalidad de

una forma más confiable, sabiendo que uno de los criterios que se deben tener en cuenta al momento de decidir el tipo de diálisis que recibe el paciente, es el riesgo de muerte.

Actualmente se cuenta con diferentes métodos para el ajuste por confusores dependientes de tiempo, los cuales modifican el tratamiento a lo largo del seguimiento y a su vez predicen el desenlace en estudios observacionales longitudinales (10); uno de estos métodos es el análisis con un modelo estructural marginal, el cual, bajo los supuestos de no confusión residual y especificación correcta del modelo, permite evaluar la relación causal entre la exposición y el desenlace ajustando por confusores que cambian en el tiempo, independiente de la temporalidad en la recolección de la información.

El presente estudio tiene por objetivo analizar la asociación entre el tipo de diálisis y el tiempo a la muerte en pacientes con enfermedad renal crónica, utilizando modelos estructurales marginales, partiendo de los supuestos anteriormente citados para este tipo de análisis.

# 1. Planteamiento del problema

La enfermedad renal crónica está considerada como una enfermedad de alto costo a nivel mundial, pues desde el diagnóstico debe realizarse monitoreo constante de la función renal y su tratamiento en estados avanzados incluye procedimientos como la diálisis o el trasplante renal. Su frecuencia ha venido aumentando con el transcurso del tiempo, probablemente por el aumento de condiciones como la diabetes, la hipertensión o las enfermedades cardiovasculares que afectan la función renal de forma directa, así como por el aumento en la expectativa de vida de la población (11). En Colombia, el Ministerio de Salud y Protección Social reconoce esta enfermedad como un problema de salud pública y establece como una de las metas del Plan decenal de salud pública 2012-2021: “Mantener al 85% de las personas sin enfermedad renal o en estadio 1 y 2 a pesar de tener enfermedades precursoras (hipertensión y diabetes)”. (12)

La prevalencia de la enfermedad renal crónica en nuestro país fue de 2 personas por 100.000 habitantes para el año 2015, con un registro de 979.709 casos confirmados, 53.9% (528.131) de ellos en estadios 3 a 5; 30.844 pacientes recibieron terapia de reemplazo renal, de los cuales 57.1% (17.600) fueron tratados con hemodiálisis y 21,3% (6.578) con diálisis peritoneal (5). En cuanto a la mortalidad y letalidad, se estimó una tasa de mortalidad ajustada por edad de pacientes con ERC de 26,9 muertes por 100.000 pacientes-año para el 2013, y para pacientes en estadio 5 de 8,1 muertes por 100 pacientes-año(13).

Respecto al tipo de diálisis, diferentes investigaciones a nivel mundial han evaluado la asociación entre esta variable y la mortalidad de los pacientes con ERC, observándose resultados contradictorios, que dependen de la metodología con la que se haya desarrollado el estudio, la población y el tipo de análisis realizado. En nuestro país se ha evaluado esta relación por medio de estudios que no tienen en cuenta las desviaciones

que se pueden presentar en los resultados por variables que cambian en el tiempo, como son cambio de terapia, niveles de algunos electrolitos, albúmina, hemoglobina, tasa de filtración glomerular, entre otras, las cuales hacen parte de las características clínicas de estos pacientes; por lo anterior, las conclusiones sobre la existencia y magnitud de esta asociación pueden estar sesgadas, es así como se identificó la necesidad de realizar un estudio con una metodología que brinde un mayor control de los potenciales sesgos y con esto, resultados válidos para un acercamiento más real a la posible asociación existente.

Adicional al impacto clínico, los resultados de la presente investigación permiten conocer la utilidad de una metodología más robusta como son los modelos estructurales marginales, para el análisis de datos provenientes de estudios observacionales longitudinales.

Los estimadores de mortalidad obtenidos, permitirán a los actores del sistema tener un conocimiento más exacto de indicadores clave de las terapias dialíticas.

## 2. Marco teórico

De acuerdo a la guía de enfermedad renal KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), la enfermedad renal crónica (ERC) se define como “*la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos tres meses y con implicaciones para la salud*” (14). El diagnóstico de ERC se establece con dos criterios: 1) evidencia de marcadores de daño renal (albuminuria elevada, alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular, alteraciones estructurales histológicas, alteraciones estructurales en pruebas de imagen, trasplante renal) o 2) reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG) por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (14).

La clasificación de la enfermedad es de gran importancia, pues a partir de ella se define el tratamiento a seguir; la guía colombiana para el manejo de la enfermedad renal crónica publicada en 2007, divide la ERC en cinco estadios, siendo el quinto estadio el más grave para el paciente y en el cual es necesario la terapia de reemplazo renal (diálisis o trasplante) (15). Otros estándares internacionales recomiendan basar la clasificación de la ERC en tres criterios (14):

- Categoría de la tasa de filtración glomerular: se establecen 5 categorías y van de G1 ( $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) hasta G5 ( $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Categoría de la albuminuria: se establecen 3 categorías y van de A1 ( $< 30$  mg/24 horas) a A3 ( $> 300$  mg/24 horas)
- Etiología: se establece según la presencia o ausencia de una enfermedad sistémica con potencial afectación renal o mediante las alteraciones anatomopatológicas observadas o presuntas.

El tratamiento de ERC en estadios tempranos de la enfermedad busca minimizar los factores de riesgo e intervenir de forma directa las causas de la enfermedad renal, mientras que en estadios avanzados (4 y 5) se hace terapia de reemplazo renal, la cual puede ser hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal (15,16).

El tratamiento con diálisis está indicado cuando se presentan signos y síntomas como: a) complicaciones neurológicas como encefalopatía, neuropatía sensorial y neuropatía motora; b) serositis urémica: pericarditis y pleuritis; c) anomalías metabólicas refractarias al manejo médico como hiperpotasemia y acidosis metabólica; y d) sobrecarga de volumen refractaria a manejo médico. El inicio de este tipo de terapia renal está recomendado cuando la TFG es menor a 15 ml/min y se cumple alguna de estas condiciones: evidencia de uremia, generación de nitrógeno proteico de 0.8 g/kg/día, o desnutrición clínica (15).

Una revisión sistemática realizada por el grupo de Cuenta de Alto Costo del Ministerio de Salud, describe los siguientes criterios para el ingreso a diálisis (17):

- Pacientes con TFG <15 ml/min y tenga uno o más de los siguientes criterios: signos y síntomas atribuibles a síndrome urémico (astenia, adinamia, hiporexia, náuseas, diarrea, serositis, anomalías ácido básicas o electrolíticas, prurito), incapacidad para controlar estado de hipervolemia o sobre hidratación, deterioro progresivo del estado nutricional a pesar de intervenciones dietarías.
  
- Elementos complementarios para tener en cuenta:
  - Evaluación de comorbilidades, deterioro cognitivo y funcionalidad.
  - Evaluación de comorbilidades: Índice de Charlson u otra.
  - Evaluación de Funcionalidad: Escala de Karnofsky, Barthel u otra.
  - Evaluación de estado mental: Minimental u otra.

Los criterios a tener en cuenta en el momento de escoger el tipo de diálisis son diversos y pueden estar relacionados con el paciente y sus características sociodemográficas y clínicas, las características de la enfermedad, y la disponibilidad del servicio. En nuestro país al igual que en otros países del mundo, se recomienda que el criterio más importante para seleccionar el tipo de terapia de reemplazo renal sea la preferencia del paciente, aunque esta decisión puede modificarse dependiendo de la existencia de una fuerte

indicación a favor o en contra de alguna de las terapias (15,17). En la tabla 2-1 se describen de acuerdo con la guía nacional, las preferencias para escoger un tipo de diálisis.

**Tabla 2-1.** Preferencias para diálisis descritas en la guía de práctica clínica nacional (15)

<b>DECISIÓN</b>	<b>CONSIDERACIONES</b>
Indicaciones fuertes para diálisis peritoneal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acceso vascular difícil de realizar</li> <li>- Falla cardíaca refractaria</li> <li>- Válvula cardíaca protésica</li> <li>- Imposibilidad de acceso a hemodiálisis</li> </ul>
Diálisis peritoneal preferida	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coagulopatías</li> <li>- Mieloma múltiple</li> <li>- Diabetes lábil</li> <li>- HIV positivo</li> <li>- Hepatitis B o C positivos</li> </ul>
Preferencia igual para diálisis peritoneal o hemodiálisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabetes</li> <li>- Angina estable crónica</li> <li>- Enfermedad vascular periférica</li> <li>- Enfermedad poliquística</li> <li>- Escleroderma</li> </ul>
Diálisis peritoneal no preferida pero posible	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obesidad grave</li> <li>- Historia de diverticulitis</li> <li>- Lumbalgia severa</li> <li>- Hernias</li> <li>- Cirugías abdominales múltiples</li> <li>- Ceguera</li> <li>- Hernia hiatal con esofagitis por reflujo</li> <li>- Depresión severa</li> <li>- Drogadicción</li> <li>- Apoyo social inadecuado</li> </ul>
Contraindicaciones relativas para diálisis peritoneal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Desnutrición</li> <li>- Adherencias abdominales</li> <li>- Ostomías</li> <li>- Proteinuria &gt; 10 g/día</li> <li>- Gastroparesia diabética grave</li> <li>- Hipertrigliceridemia grave</li> <li>- EPOC avanzado</li> <li>- Ascitis</li> <li>- Embarazo</li> <li>- Post operatorio de trasplante (un mes)</li> <li>- Pacientes con shunts ventrículooperitoneal</li> <li>- Demencia</li> <li>- Higiene pobre</li> </ul>

Contraindicaciones absolutas para diálisis peritoneal	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>– Diverticulitis activa</li> <li>– Isquemia mesentérica</li> <li>– Absceso abdominal</li> <li>– Psicosis o enfermedad bipolar</li> </ul>
---	---

Fuente: Guía para el manejo de la enfermedad renal y crónica y Modelo de prevención y control de la enfermedad renal crónica. Ministerio de la Protección Social. Colombia 2007

Una consideración clínica para escoger una modalidad de diálisis es la función renal residual (FRR). En nuestro país, la guía de práctica clínica de enfermedad renal recomienda diálisis peritoneal como primera opción de tratamiento dialítico para pacientes que van a iniciar terapia de diálisis y tiene función renal residual, cuando el paciente pierde la función renal o cuando empieza a tener compromiso cardiovascular la hemodiálisis es una mejor opción (15)

Entre las características de la hemodiálisis que deben considerar los pacientes al momento de elegir o no este tipo de tratamiento está la dosis estándar, la cual es de tres sesiones a la semana, cuatro horas por sesión, por lo que los pacientes deben disponer de tiempo y recursos para el desplazamiento hasta una institución de salud donde le realicen este procedimiento. Por el contrario, entre las ventajas de la diálisis peritoneal está la posibilidad de ser realizada en casa del paciente.

## 2.1 Mortalidad en ERC

En una búsqueda sistemática llevada a cabo para identificar los estudios que comparan la mortalidad entre hemodiálisis y diálisis peritoneal se encontraron 33 estudios, publicados desde 1990 hasta 2014, con más de 200 pacientes (18–50). Todos estos estudios fueron de tipo observacional, en su mayoría retrospectivos, y varían en aspectos metodológicos como: la fuente de los datos, si son tomados de registros nacionales o institucionales, el tamaño de la muestra, el tiempo de seguimiento de los pacientes, las condiciones de los pacientes (en la mayoría de los estudios los resultados cambian por subgrupos de pacientes), las covariables que se incluyen en el ajuste y del tipo de análisis que se hace para ajustar por variables confusoras.

Los resultados de 14 estudios no mostraron diferencias en la mortalidad entre los dos tipos de diálisis, aunque en varios de ellos se encontró que después de los 24 meses el riesgo de muerte es mayor en pacientes que recibieron diálisis peritoneal que los que recibieron hemodiálisis; en los análisis por subgrupos se encontraron diferencias entre diabéticos y no diabéticos o en pacientes jóvenes y pacientes mayores, favoreciendo a una u otra terapia (18,20,25,26,28,30–33,35,38,39,46,48).

En estudios grandes o con métodos de análisis más estructurados para variables confusoras, se observó que la mortalidad es menor en pacientes que recibieron diálisis peritoneal que en los que recibieron hemodiálisis. La primera gran cohorte fue reportada por Fenton *et al* en 1997, e incluyó 11.970 pacientes que fueron seguidos por 5 años; en este estudio se estimó una razón de tasas de mortalidad de 0.73 (IC 95% 0.68-0.78) favoreciendo la diálisis peritoneal, sin embargo en el análisis de regresión de Cox no se mantuvo esta diferencia (24). Vonesh *et al* evaluaron la mortalidad por tipo de terapia dialítica en una cohorte de 398.940 pacientes de Estados Unidos tratados durante los años 1995 a 2000; en este estudio se evidenció que tener diabetes, la edad del paciente, y la presencia de otra comorbilidad son factores que interactúan significativamente con la modalidad de diálisis; la mortalidad fue más alta en pacientes no diabéticos y sin comorbilidad que recibieron hemodiálisis comparada con el mismo grupo que recibió terapia peritoneal, sin embargo estos resultados cambian de acuerdo a otras variables (43). Liem *et al* estimaron la mortalidad entre pacientes holandeses sometidos a diálisis, e identificaron que después de 15 meses de iniciada la terapia el HR de mortalidad para diálisis peritoneal comparado con hemodiálisis fue de 0.86 (IC 95% 0.74-1.00) para pacientes de 40 años no diabéticos y de 1.42 (IC 95% 1.23-1.65) para pacientes mayores de 70 años con diabetes (29). Huang *et al* midieron la supervivencia global en una cohorte de 48.629 pacientes en Taiwan y no encontraron diferencias significativas entre los dos tipos de terapia en los análisis ajustados; en los análisis por subgrupos se observó que los pacientes diabéticos y los mayores de 55 años tienen mayores tasas de supervivencia cuando reciben hemodiálisis (26).

Los resultados de estudios realizados con índices de propensión (IP) para ajustar por covariables basales, son contradictorios. Winkelmayr *et al* no encontraron diferencias significativas entre los pacientes de una cohorte de 2.503 pacientes de Estados Unidos sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal (45); Weindhadl *et al*, también en EEUU,

emparejaron 6.337 pacientes de acuerdo al índice de propensión y hallaron que la probabilidad de supervivencia acumulada a los 12 y 24 meses fue significativamente mayor para pacientes que recibieron diálisis peritoneal que aquellos que recibieron hemodiálisis, pero a los 36 y 48 meses no hay diferencia significativa (44). En Francia, un estudio realizado con el registro nacional y que incluyó 4.401 pacientes con ERC y falla cardíaca congestiva, mostró que la mediana de supervivencia de pacientes con hemodiálisis es significativamente mayor que en pacientes con diálisis peritoneal (36.7 meses versus 20.4 meses, respectivamente), así mismo el HR de mortalidad fue mayor para diálisis peritoneal en todos los análisis que se hicieron (34). En Korea, Choi *et al* realizaron un estudio con 1.060 pacientes, de los cuales fueron emparejados por índice de propensión 278 y encontraron que a los 24 meses la probabilidad de supervivencia acumulada fue significativamente mayor en pacientes con diálisis peritoneal que en aquellos con hemodiálisis, siendo menor el riesgo de muerte para el primer grupo (HR 0.49, IC 95% 0.25-0.97)(48). En este mismo país Kim *et al* reportaron resultados de un estudio con 32.280 pacientes de los cuales emparejaron 7.049 por IP, donde se observó que la tasa de mortalidad fue significativamente más alta en pacientes con diálisis peritoneal que con la otra terapia dialítica (27).

Van der Wal *et al* (51) y Lukowsky *et al* (50), analizaron la mortalidad utilizando modelos marginales estructurales, con el fin de ajustar los análisis por variables que cambian en el tiempo y que pueden generar sesgo. En el primer estudio, los resultados mostraron que, aunque el riesgo es menor en diálisis peritoneal a los 3 y 12 meses, esto cambia en un tiempo mayor de seguimiento, por lo que a largo plazo los pacientes en hemodiálisis tienen menor riesgo de muerte; en los análisis por subgrupos no se hallaron diferencias en pacientes mayores y se observó que después de 36 meses la supervivencia declina más rápido en el grupo de diálisis peritoneal. En el segundo estudio, la supervivencia fue significativamente mayor en pacientes que recibieron diálisis peritoneal comparada con el otro grupo.

Respecto al uso de modelos estructurales marginales para análisis de estudios longitudinales en cohortes de pacientes con enfermedad renal crónica, se encontraron 13 estudios (49,50,52–62), el primero de ellos publicado en el año 2.005; dos de ellos compararon la mortalidad entre hemodiálisis y diálisis peritoneal (49,50), cuyos resultados

fueron descritos en el párrafo anterior, y los otros evaluaron otros factores de riesgo en un grupo de pacientes con una de las dos terapias dialíticas (52–62).

## 2.2 Modelos estructurales marginales

Los modelos estructurales marginales son un método para la evaluación de la relación causal entre una exposición o tratamiento dependiente de tiempo y un desenlace, en estudios observacionales en los cuales existen confusores dependientes de tiempo que afectan la exposición de interés y a su vez pueden modificarse dada la historia de exposición (10). Los parámetros de estos modelos pueden estimarse mediante estimadores ponderados por pesos de probabilidad inversa (IPW) y puntajes de propensión para balancear covariables (Covariate Balancing Propensity Score - CBPS) (63).

Cuando se utiliza la ponderación por pesos de probabilidad inversa, el análisis se hace en dos pasos: primero, se estiman los pesos de la probabilidad inversa de ser tratado o estar expuesto dada la historia de exposición, por medio de modelos de regresión, para cada individuo en cada periodo de seguimiento; de considerarse necesario evaluar la censura, se calculan los pesos de la probabilidad inversa de ser censurado similar a los estimados para el tratamiento. Al final de este primer paso se multiplican los pesos de tratamiento (o exposición) y censura y se obtiene un único valor. En el segundo paso, se pondera por estos pesos los modelos analíticos finales para remover el efecto de los confusores dependientes de tiempo (10).

Los supuestos que deben cumplir los modelos estructurales marginales son (64):

- a. Consistencia: Significa que el resultado contrafactual de un sujeto bajo su historia de exposición observada es el mismo resultado observado.
- b. Intercambiabilidad: Se refiere a la ausencia de confusión residual e igual distribución de los confusores entre los grupos de comparación, lo cual permite que los individuos sean intercambiables.
- c. Positividad: todos los sujetos deben tener una probabilidad mayor a 0 de recibir cualquier nivel de la exposición bajo cualquier historia de covariables.
- d. Correcta especificación del modelo de predicción de los IPW y del modelo de asociación final.

## 2.3 Modelo de regresión de Cox extendido

El modelo de regresión de Cox extendido permite el análisis de predictores dependientes de tiempo, que pueden ser definidos para la evaluación del supuesto de proporcionalidad, o pueden ser intrínsecamente dependientes de tiempo. Para esto se incluyen en el modelo el producto de las interacciones de estas variables por una función de tiempo.

La definición del modelo extendido es:

$$h(t, X(t)) = h_0(t) \exp \left( \sum_{j=1}^{p1} \beta_j X_j + \sum_{j=1}^{p2} \delta_j X_j(t) \right)$$

Donde  $X_j(t)$  corresponde a las variables dependientes de tiempo.

Al igual que en el modelo de Cox convencional, en este modelo se usa la prueba de Wald, las pruebas basadas en razones de verosimilitud y los intervalos de confianza para hacer inferencia estadística (65).

## **3. Objetivos**

### **3.1 Objetivo general**

Estimar la asociación entre el tipo de diálisis y el tiempo a la muerte en pacientes con enfermedad renal crónica, ajustando por covariables que cambian en el tiempo, utilizando modelos marginales estructurales.

### **3.2 Objetivos específicos**

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de una cohorte de pacientes con enfermedad renal crónica en Colombia.
- Cuantificar incidencia de mortalidad y el tiempo hasta la presentación de este evento, en la población de estudio.
- Cuantificar la asociación cruda y ajustada por variables de confusión, entre el tipo de terapia inicial y el tiempo a la muerte.
- Estimar la asociación entre el tipo de diálisis y el tiempo a la muerte en pacientes con enfermedad renal crónica, utilizando el método de riesgos proporcionales de Cox extendido.
- Analizar de forma descriptiva la diferencia entre el estimador y los intervalos de confianza de los dos métodos de análisis propuestos en este estudio: modelos estructurales marginales y modelo extendido de Cox.



## 4. Metodología

### 4.1 Diseño del estudio

Estudio de cohorte histórica, dinámica.

### 4.2 Pregunta de investigación

Inicialmente se plantearon dos preguntas de investigación:

1. ¿Cuál es la asociación entre el tipo de diálisis y el tiempo a la muerte, teniendo en cuenta la presencia de covariables que cambian en el tiempo, en pacientes con enfermedad renal crónica en Colombia?
2. ¿Qué diferencias existen entre los estimadores resultantes de dos métodos de análisis multivariado para el control de la confusión por covariables que cambian en el tiempo?

Esta última pregunta fue abordada de forma descriptiva, por considerar que no existe un método estadístico para comparación de los estimadores, el análisis de la diferencia se hizo a partir del estimador y los intervalos de confianza

### 4.3 Hipótesis

Se plantea la hipótesis solo para la primera pregunta de investigación, puesto que no existe un método estadístico para comparar las estimaciones entre los dos métodos de análisis de confusión.

- Hipótesis nula: Hazard Ratio = 1. No existe asociación entre el tipo de diálisis y el tiempo a la muerte en pacientes con enfermedad renal crónica en Colombia, cuando se ajusta por covariables que cambian en el tiempo.

- Hipótesis alterna: Hazard Ratio  $\neq$  1. Existe asociación entre el tipo de diálisis y el tiempo a la muerte en pacientes con enfermedad renal crónica en Colombia, cuando se ajusta por covariables que cambian en el tiempo.

## 4.4 Población

### 4.4.1 Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres mayores de 18 años.
- Diagnóstico clínico de enfermedad renal crónica en estadio 5.
- Pacientes que recibieron diálisis por primera vez en una institución de la red de clínicas renales Renal Therapy Services (RTS) en Colombia, entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2012.

### 4.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes en terapia dialítica por un tiempo menor o igual a 90 días.
- Pacientes sin datos para las variables necesarias para estimar los IPW de los modelos estructurales marginales.

La fecha de corte para el seguimiento de los pacientes fue el 31 de diciembre de 2014, de tal manera que todos los sujetos de investigación tuvieron un tiempo potencial de exposición de al menos 24 meses.

## 4.5 Tamaño de muestra

Se estimó un tamaño de muestra de 992 para encontrar hazard ratio ajustados de 1.4, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

- Nivel de significancia= 0.05
- Poder estadístico=0.8
- Incidencia del evento: 14%

Los cálculos fueron realizados en el software Pass®

### 4.5.1 Muestreo

Se realizó un muestro no probabilístico, consecutivo a partir de una base de datos de pacientes con enfermedad renal crónica, incluyendo todos aquellos que cumplieron criterios de selección.

## 4.6 Definición operativa de las variables

Las variables que se recolectaron y analizaron en el presente estudio se describen en la tabla 5-1.

**Tabla 4-1.** Variables de interés

Variable	Definición conceptual	Nivel de medición	Definición operativa
<b>Variable de exposición</b>			
Terapia prevalente	Tipo de diálisis que recibe el paciente a partir del día 90 de terapia	Nominal	0. Hemodiálisis 1. Diálisis peritoneal
<b>Variable de desenlace</b>			
Tiempo a la muerte	Periodo entre el inicio del tratamiento y la fecha en la que fallece el paciente	Numérica continua	Días
<b>Covariables</b>			
Sexo	Condición biológica de cada individuo.	Dicotómica	0. Hombre 1. Mujer
Edad	Tiempo en años entre el nacimiento hasta la fecha de inicio de diálisis	Numérica Continua	Años
Estado civil	Relación de hecho o establecida con otra persona.	Nominal	1. Soltero 2. Casado 3. Unión libre 4. Divorciado/Separado
Escolaridad	Grados escolares cursados y finalizados.	Ordinal	1. Analfabeta 2. Primaria completa 3. Primaria incompleta 4. Secundaria completa 5. Secundaria incompleta 6. Técnico/tecnólogo 7. Universitario completa 8. Universitario incompleta 9. Post-grado
Estrato socio-económico	Clasificación reportada en la historia clínica según el reporte de SISBEN	Ordinal	1. 1 2. 2 3. 3

Variable	Definición conceptual	Nivel de medición	Definición operativa
			4. 4 5. 5 6. 6
Procedencia	Lugar de procedencia del paciente.	Nominal	0. Rural 1. Urbano
Régimen de afiliación	Régimen del SGSSS al cual pertenece el paciente.	Nominal	1. Subsidiado 2. Contributivo 3. Especial 4. No afiliado
Estado laboral	Tipo de empleo del paciente al ingreso a la cohorte.	Nominal	0. Desempleado 1. Empleo informal 2. Empleo formal
Diabetes	Diagnóstico confirmado de esta patología, de acuerdo a criterio clínico y de laboratorio.	Dicotómica	0. No 1. Si
Hipertensión	Diagnóstico confirmado de esta patología, de acuerdo a criterio clínico y de laboratorio.	Dicotómica	0. No 1. Si
Evento cardiovascular (ECV)	Antecedente de algún ECV diferente a hipertensión.	Dicotómica	0. No 1. Si
IMC	Indicador de la relación entre el peso y la talla utilizado para la identificación de sobrepeso en adultos.	Numérica Continua	kg/m <sup>2</sup>
Índice de comorbilidad de Charlson	Valor del índice de comorbilidad registrado al inicio del tratamiento y en cada seguimiento.	Numérica discreta	Número
Karnofsky	Estado funcional del paciente al inicio del tratamiento y en cada seguimiento.	Numérica discreta	Número
Creatinina sérica	Valor del analito basal en suero y de cada seguimiento.	Numérica continua	mg/dl
Fósforo sérico	Valor del analito basal en suero y de cada seguimiento.	Numérica continua	mg/dl
Albúmina sérica	Valor del analito basal en suero y de cada seguimiento.	Numérica continua	g/dl
Hemoglobina	Valor basal y de cada seguimiento.	Numérica continua	g/dl
Tasa de filtración glomerular	Valor registrado al inicio de la terapia dialítica y en cada seguimiento.	Numérica continua	mL/min/m <sup>2</sup>
Función renal residual	Valor registrado al inicio de la terapia dialítica y en cada seguimiento.	Numérica continua	ml/min <sup>1</sup>

Variable	Definición conceptual	Nivel de medición	Definición operativa
Infección	Presencia de infección por cualquier tipo de microorganismo reportado en cualquier momento del seguimiento	Nominal	0. No 1. Si
Causa de la ERC	Etiología de la enfermedad renal crónica.	Nominal	1. Diabetes 2. Hipertensión 3. Glomerulonefritis 4. Riñón poliquístico 5. Enfermedades autoinmunes 6. Obstrucción urinaria 7. Desconocidas 8. Otras
Tiempo al inicio de la terapia de reemplazo renal	Periodo entre la fecha de diagnóstico y la fecha en la que el paciente inicia diálisis.	Numérica continua	Días
Cambio de terapia	Paso de diálisis peritoneal a hemodiálisis y viceversa.	Nominal	0. No 1. Si
Causa del cambio de terapia	Razón por la cual el paciente cambia de terapia de diálisis		1. Complicación 2. Disminución función renal residual 3. Otra 4. Desconocida
Trasplante renal	Cirugía de reemplazo de riñón.	Nominal	0. No 1. Si
Tiempo al trasplante	Periodo entre el inicio de la terapia dialítica y la fecha de trasplante.	Numérica continua	Días
Muerte	Muerte	Nominal	0. No 1. Si
Causa de muerte	Causa básica de la muerte	Nominal	0. No relacionada con la diálisis 1. Relacionada con la diálisis
Abandono de tratamiento	Interrupción permanente del tratamiento	Nominal	0. No 1. Si

Fuente: construcción propia

## 4.7 Fuentes de datos y control de calidad

Los datos fueron extraídos de la historia clínica electrónica de RTS (RENIR) y consolidados en una base de datos, a la cual se le realizó un doble chequeo para garantizar veracidad de la información mediante:

- Cruce de variables según fechas de inicio y fin del estudio
- Control de duplicidad de datos

Los datos de una muestra aleatoria correspondiente al 20% de los pacientes incluidos en la base de datos fueron validados frente a las historias clínicas para asegurar la calidad de la extracción.

Los valores extremos, considerados según los cortes definidos por la Cuenta de Alto Costo, de las variables clínicas fueron validados con la historia clínica y removidos como valores con error de digitación.

## 4.8 Organización de los datos

La base de datos se organizó dejando una fila por cada seguimiento registrado para cada individuo  $i$ . Como los periodos de seguimiento diferían entre los grupos de exposición se conformaron periodos de 6 meses para todos los individuos, y se dejó el último valor de los laboratorios clínicos por considerar que este reflejaba la historia del periodo.

## 4.9 Manejo de datos faltantes

Teniendo en cuenta que por características del software empleado para la estimación de los pesos de probabilidad inversa es necesario contar con datos completos de las variables incluidas en los mismos, se analizó la cantidad y el patrón de los datos faltantes y de acuerdo a estos resultados se utilizó el método de imputación múltiple por ecuaciones encadenadas (multiple imputation chained equations MICE) para proyectar los datos faltantes en algún periodo (66,67). Al utilizar métodos más sencillos como el análisis con casos completos, se perdía el 78.8% de la muestra, lo cual podría generar sesgo de selección.

Se especificaron modelos de regresión logística (binomial u ordinal) para imputar los datos faltantes de las covariables charlson, valoración nutricional, estrato, actividad económica, y modelos de regresión lineal para las covariables albumina, fósforo, creatinina, hemoglobina y ktv. La selección de las variables para cada modelo se hizo evaluando la correlación entre cada variable a imputar y las otras existentes en la base de datos, formulando primero modelos teóricos y adicionando variables auxiliares. Los predictores incluidos en cada modelo fueron:

- **Ktv:** sexo, edad, estado civil, régimen, procedencia, infección, tipo de terapia, diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión, EPOC, causa de enfermedad renal, hormona paratiroidea.
- **Hemoglobina:** edad, sexo, diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión, causa de enfermedad renal, hormona paratiroidea, infección, tiempo de terapia, tipo de terapia.
- **Albúmina:** edad, sexo, diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión, causa de enfermedad renal, hormona paratiroidea, infección, tiempo de terapia, IMC.
- **Creatinina:** edad, sexo, diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión, causa de enfermedad renal, infección, tiempo de terapia, hormona paratiroidea, IMC.
- **Calcio:** edad, sexo, diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión, infección, tiempo de terapia, tipo de terapia, IMC, hormona paratiroidea.
- **Fósforo:** edad, sexo, diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión, infección, tiempo de terapia, tipo de terapia, hormona paratiroidea.
- **Actividad económica:** edad, sexo, procedencia, régimen, diabetes, enfermedad cardiovascular, causa de enfermedad renal, hipertensión, cáncer, enfermedad arterial periférica, EPOC.
- **Estado nutricional:** edad, sexo, procedencia, diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión, causa enfermedad renal, cáncer, IMC, estado civil, tiempo de terapia.
- **Índice de Charlson:** edad, diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión, cáncer, VIH, enfermedad arterial periférica, EPOC, causa de enfermedad renal.
- **Estrato:** sexo, edad, diabetes, enfermedad cardiovascular, cáncer, VIH, estado civil, escolaridad, régimen.

Las imputaciones fueron realizadas con el programa Stata 14 ®

## **4.10 Análisis estadístico**

### **4.10.1 Análisis descriptivo**

Se estimaron medidas de tendencia central y de dispersión de las variables cuantitativas, dependiendo de la distribución de los datos, la cual fue evaluada con métodos gráficos (histograma, gráfico de probabilidad normalidad), los valores de simetría y kurtosis, y la prueba estadística de simetría-kurtosis.

Para las variables categóricas se estimaron frecuencias absolutas y relativas, los resultados se resumieron en tablas y gráficas de frecuencia.

### **4.10.2 Análisis bivariado**

Se compararon las características sociodemográficas y clínicas de los sujetos de investigación de acuerdo al grupo de exposición (hemodiálisis vs diálisis peritoneal), se utilizó la prueba  $X^2$  para variables categóricas, y la prueba de t-student o suma de rangos logarítmicos para variables numéricas, dependiendo de si presentaban o no distribución normal.

### **4.10.3 Análisis de supervivencia**

Se analizó la supervivencia global por el método de Kaplan Meier. Para este análisis se estableció como evento de interés, mortalidad por cualquier causa. Los pacientes fueron censurados en la fecha que recibieron trasplante, o cuando finalizó su seguimiento por recuperación de la función renal, suspensión o abandono del tratamiento, pérdida o cambio de asegurador, o finalización del seguimiento sin presentar el evento de interés. El tiempo al evento correspondió al tiempo en días desde el inicio de la diálisis hasta la muerte o la censura. Se estimó el promedio, mediana y error estándar de la función de supervivencia, con su respectivo intervalo de confianza del 95% y los cuartiles, Q1, Q2, y Q3.

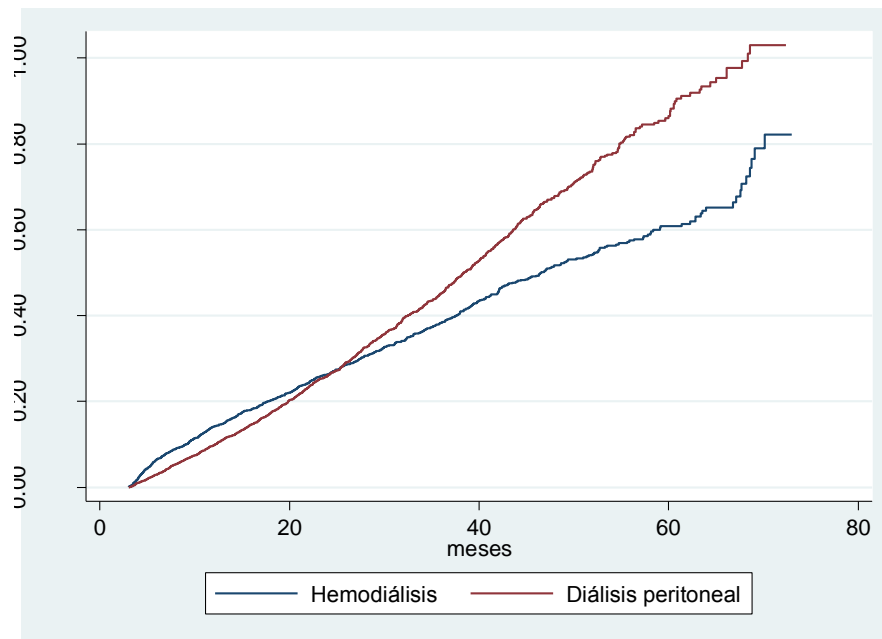
Se compararon las funciones de supervivencia entre las categorías de variables sociodemográficas (edad, sexo, procedencia, actividad económica, estado civil) y clínicas (tipo de diálisis, estado nutricional, causa de la enfermedad renal, diabetes, hipertensión, cáncer, VIH, enfermedad arterial periférica, EPOC, hemoglobina, fósforo, albúmina,

creatinina, Kt/V) mediante la prueba de suma de rangos logarítmicos si la variable era categórica o una regresión de Cox de variable única, si era cuantitativa. Las variables con valores de p menores de 0.20 fueron consideradas para el análisis multivariable.

#### 4.10.4 Análisis multivariable

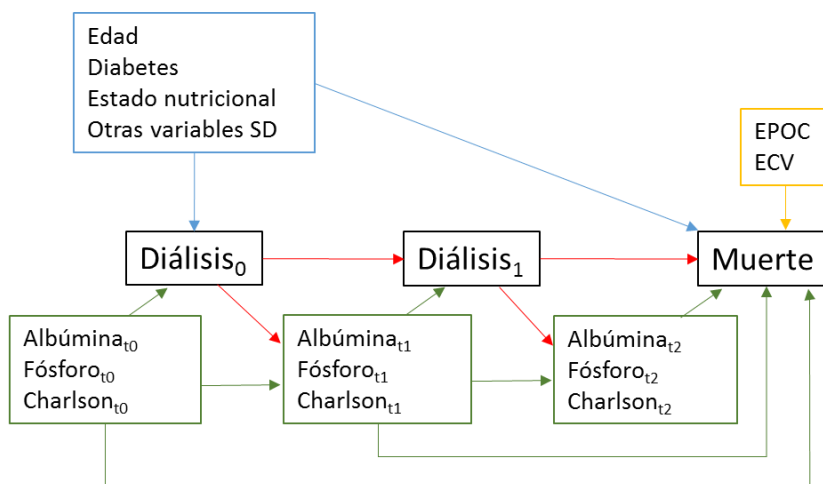
Se evaluó el efecto de la modalidad de diálisis en el tiempo a la muerte ajustando un modelo estructural marginal de gamma generalizada, teniendo en cuenta la falta de proporcionalidad de los riesgos entre los dos grupos de comparación (Figura 1).

**Figura 4-1.** Gráfico de función de riesgo acumulado de Nelson Aalen



Fuente: construcción propia

Inicialmente se planteó un modelo de asociación entre el tipo de diálisis y el tiempo a la muerte a partir de estudios publicados previamente y del criterio clínico. Este modelo incluyó las variables confusoras: edad, diabetes, estado nutricional, régimen y estrato socioeconómico, albúmina, fósforo e índice de Charlson, estas tres últimas dependientes de tiempo (Figura 5-2). Las variables que en los análisis bivariados tuvieron valores de p menores de 0.2 fueron considerados en el modelo final de asociación.

**Figura 4-2.** Gráfico acíclico dirigido de la asociación entre diálisis y muerte

Fuente: construcción propia

El modelo marginal estructural se elaboró en dos pasos, de acuerdo a la metodología propuesta por Robins y cols (10):

1. Se estimaron los pesos de las probabilidades inversas (inverse probability weights-IPW) para cada paciente multiplicando el peso estabilizado de la probabilidad inversa de recibir una de las dos modalidades de diálisis en cada periodo (IPTW) y los pesos estabilizados de las probabilidades de ser censurado por recuperar la función renal, recibir trasplante, y abandonar el tratamiento o perderse en el seguimiento (IPCW), en cada periodo aportado. Los IPTW e IPCW se estimaron mediante modelos de regresión incluyendo variables de acuerdo al criterio clínico, la bibliografía publicada y aquellas con valores de  $p$  menores de 0.2 en los análisis bivariados, los modelos fueron ajustados teniendo en cuenta la dependencia de las observaciones.
  - a. Estimación del IPTW: para cada individuo se estimó el peso estandarizado de la probabilidad inversa de tener una modalidad de diálisis en cada periodo de seguimiento dadas sus covariables basales, dependientes de tiempo y la

historia de tratamiento, de acuerdo a la metodología propuesta por Robins para tratamientos que cambian en el tiempo (10,68):

$$sw_{ij} = \prod_{k=0}^j \frac{P(D_{ik} = d_{ik} | \bar{D}_{ik-1} = \bar{d}_{ik-1}, V_i = v_i)}{P(D_{ik} = d_{ik} | \bar{D}_{ik-1} = \bar{d}_{ik-1}, \bar{L}_{ik} = \bar{l}_{ik}, V_i = v_i)}$$

Donde,  $D_{ik}$  es el tipo de diálisis en el periodo actual,  $\bar{D}_{ik-1}$  la diálisis que tuvo el paciente en el periodo anterior,  $V$  las variables basales y  $\bar{L}_{ik}$  las variables dependientes de tiempo en cada periodo.

Las variables incluidas en el numerador fueron: edad, sexo, procedencia, índice de Charlson, nivel socioeconómico, causa de la enfermedad renal, diabetes, cáncer, enfermedad arterial periférica y estado nutricional. En el denominador se estimó la probabilidad de la modalidad de diálisis en cada periodo de seguimiento dadas las covariables basales incluidas en el numerador y las dependientes de tiempo Charlson, albúmina y fósforo, además se incluyó la terapia recibida en el periodo anterior.

- b. Estimación del IPCW de trasplante: para cada individuo se estimó la probabilidad inversa de ser trasplantando en cada periodo de tiempo, dadas las covariables basales y dependientes de tiempo, así como su historia de tratamiento. El IPWC estabilizado incluyó en el numerador las variables basales: edad, enfermedad cardiovascular, y terapia a los 90 días; en el denominador además se incluyeron variables cambiantes en el tiempo: creatinina, albumina, fósforo, Charlson, terapia del periodo anterior y terapia actual.
- c. Estimación del IPCW de recuperación: para cada paciente se estimó la probabilidad inversa de recuperación en cada periodo de tiempo dadas las covariables basales y dependientes de tiempo, así como su historia de tratamiento. Para esto, en el numerador del IPW estabilizado se incluyeron las variables basales: edad, enfermedad cardiovascular, causa de la enfermedad renal; en el denominador además se incluyeron las variables dependientes de

tiempo: albumina, fósforo, pth, creatinina, hemoglobina, terapia del periodo anterior y terapia actual.

- d. Estimación del IPCW de retiro: se estimó la probabilidad inversa de abandonar el tratamiento en cada periodo de seguimiento dadas covariables basales, dependientes de tiempo y la historia de tratamiento. El IPCW estabilizado incluyó en el numerador las variables basales: sexo, nivel socioeconómico, diabetes, enfermedad cardiovascular y causa de la enfermedad renal; en el denominador además se incluyeron las variables cambiantes en el tiempo: charlson, albumina, fósforo, creatinina, hemoglobina, terapia del periodo anterior y terapia actual.
2. Posterior a la estimación del IPW, se corrió un modelo de regresión de supervivencia marginal estructural de gamma generalizada para evaluar la asociación entre la modalidad de diálisis, ponderando las observaciones por los pesos de probabilidad inversa, ajustado por otras covariables.

Para observar el cambio en los estimadores de los modelos de asociación al ponderar por los IPW, se corrieron los mismos modelos sin incluir los IPW. Finalmente, para analizar la diferencia con otros métodos de análisis multivariable, se corrió un modelo de regresión de Cox extendido.

Los análisis fueron realizados con los paquetes estadísticos Stata 14® y R 3.3.2.



## 5. Resultados

En el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2012, 7388 pacientes mayores de edad con diagnóstico clínico de enfermedad renal crónica, recibieron diálisis por primera vez en una institución de la red de clínicas renales Renal Therapy Services (RTS) en Colombia; de éstos, 7262 pacientes cumplieron con todos los criterios de selección y conformaron la muestra de estudio.

### 5.1 Características sociodemográficas

De los 7262 sujetos de investigación, 57.49% (n=4175) eran de sexo masculino, la mediana de edad fue de 60.8 años (RIQ 20.25 años), 64.53% (n=4686) eran mestizos, 70.52% (n=5121) estaban casados o en unión libre, 26.27% (n=1908) tenían secundaria completa y 24.51% (n=1780) primaria completa, 66.99% (n=4865) pertenecían al régimen contributivo de salud y 26.74% (n=1942) al régimen subsidiado, el 77.47% (n=5626) de los pacientes vivían en estratos 1, 2 o 3, en 90.65% (n=6583) el lugar de procedencia fue urbano, y 48.11% (n=3494) de los pacientes se encontraban desempleados al inicio de la terapia (Tabla 5.1).

**Tabla 5-1.** Características sociodemográficas basales por grupos de terapia

Variable	Categoría	Hemodiálisis n (%/RIQ)	Diálisis peritoneal n (%/RIQ)	Total	valor de p
<b>Edad</b>		63.64 (19.87)	60.67 (20.41)	61.88 (20.46)	<0.0001
<b>Sexo</b>	Hombre	1780 (62.06)	2395 (54.51)	4175 (57.49)	<0.0001
	Mujer	1088 (37.94)	1999 (45.49)	3087 (42.51)	
<b>Régimen de salud</b>	Contributivo	1848 (64.44)	3017 (68.66)	4865 (66.99)	<0.0001
	Subsidiado	790 (27.55)	1152 (26.22)	1942 (26.74)	
	Especial	130 (4.53)	154 (3.5)	284 (3.91)	
	No afiliado	100 (3.49)	71 (1.62)	171 (2.35)	

Variable	Categoría	Hemodiálisis n (%/RIQ)	Diálisis peritoneal n (%/RIQ)	Total	valor de p
<b>Estado civil</b>	Casado	1618 (56.42)	2495 (56.78)	4113 (56.64)	<0.0001
	Soltero	464 (16.18)	641 (14.59)	1105 (15.22)	
	Unión libre	342 (11.92)	666 (15.16)	1008 (13.88)	
	Viudo	285 (9.94)	395 (8.99)	680 (9.36)	
	Divorciado/separado	159 (5.54)	197 (4.48)	356 (4.9)	
<b>Raza (n=5172)</b>	Mestizo	1852 (90.7)	2834 (90.54)	4686 (90.6)	0.696
	Negro, mulato, afro	174 (8.52)	272 (8.69)	446 (8.62)	
	Indígena	16 (0.78)	20 (0.64)	36 (0.7)	
	Palenquero	0 (0)	2 (0.06)	2 (0.04)	
	Raizal San Andrés	0 (0)	1 (0.03)	1 (0.02)	
	Gitano	0 (0)	1 (0.03)	1 (0.02)	
<b>Escolaridad (n=6168)</b>	Analfabeta	119 (4.3)	150 (3.51)	269 (3.82)	0.135
	Lee y escribe	176 (6.36)	232 (5.43)	408 (5.8)	
	Primaria incompleta	474 (17.12)	748 (17.52)	1222 (17.36)	
	Primaria completa	700 (25.28)	1080 (25.3)	1780 (25.29)	
	Secundaria incompleta	335 (12.1)	528 (12.37)	863 (12.26)	
	Secundaria completa	758 (27.37)	1150 (26.94)	1908 (27.11)	
	Tecnología incompleta	3 (0.11)	11 (0.26)	14 (0.2)	
	Técnico/tecnólogo	51 (1.84)	100 (2.34)	151 (2.15)	
	Universitario incompleto	23 (0.83)	40 (0.94)	63 (0.9)	
	Universitario completo	96 (3.47)	192 (4.5)	288 (4.09)	
	Post-grado incompleto	12 (0.43)	11 (0.26)	23 (0.33)	
	Post-grado	22 (0.79)	27 (0.63)	49 (0.7)	
	<b>Estrato (n=6168)</b>	1	459 (19.71)	804 (20.94)	
2		892 (38.3)	1587 (41.34)	2479 (40.19)	
3		750 (32.2)	1134 (29.54)	1884 (30.54)	
4		160 (6.87)	229 (5.97)	389 (6.31)	
5		50 (2.15)	55 (1.43)	105 (1.7)	
6		18 (0.77)	30 (0.78)	48 (0.78)	
<b>Procedencia</b>	Urbano	2673 (93.2)	3910 (88.98)	6583 (90.65)	<0.0001
	Rural	195 (6.8)	484 (11.02)	679 (9.35)	
<b>Actividad económica (n=5466)</b>	Desempleado	1259 (62.45)	2235 (64.78)	3494 (63.92)	<0.0001
	Pensionado	541 (26.84)	777 (22.52)	1318 (24.11)	
	Empleo formal	162 (8.04)	270 (7.83)	432 (7.9)	
	Empleo informal	47 (2.33)	154 (4.46)	201 (3.68)	
	Estudiante	7 (0.35)	14 (0.41)	21 (0.38)	

Fuente: construcción propia

## 5.2 Características clínicas de los pacientes

La enfermedad renal fue a causa de la diabetes en 3257 pacientes (44.85%), en 1592 (21.92%) por hipertensión y en 622 (8.57%) por glomerulonefritis, en 10.7% de los casos fue por causas desconocidas. Respecto a las comorbilidades, 50.32% (n=3654) tenían diabetes, 77.24% (n=5609) eran hipertensos, 25.36% (n=1842) tenían enfermedad cardiovascular, 4.93% (n=358) enfermedad arterial periférica, 3.62% (n=263) cáncer, 3.03% (n=276) EPOC y solo 0.12% (n=9) tenían VIH; de acuerdo al índice de Charlson el 28.97% (n=2104) de los pacientes no tenían comorbilidades (0-1 puntos), 5.58% (n=405) presentaban comorbilidad baja (2 puntos), y 65.45% (n=3422) comorbilidad alta ( $\geq$  3 puntos), en 1331 pacientes (18.33%) no se reportó este índice. 581 sujetos tenían puntaje igual o inferior a 50 en la escala de rendimiento de Karnofsky (8.0%), en 1315 (18.11%) no se reportó esta variable.

En la valoración nutricional basal 46.43% (n=3372) de los sujetos se encontraban en estado normal, 7.53% (n=347) en desnutrición, 20.65% (n=1639) en sobrepeso y 8.22% (n=597) eran obesos; la mediana del índice de masa corporal fue 24.41 (RIQ=5.79), las medianas de los laboratorios clínicos fueron: albúmina sérica 3.76 g/dL (RIQ=0.7), creatinina sérica 3.82 mg/dL (RIQ=0.82), hemoglobina 11.5 g/dL (RIQ=2.3), fósforo 4.5 mg/dL (RIQ=1.81), calcio 8.8 mg/dL (RIQ=1.07), PTH intacta 201 (pg/ml) (RIQ=252), volumen urinario 690 mL/día (RIQ=830), y TFG 8.44 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (RIQ=5.97), para estas dos últimas variables solo registraron datos en 2739 y 4995 pacientes, respectivamente.

La comparación de las variables basales entre las modalidades de diálisis se presenta en la tabla 5-2, en donde se observa que, pese a la diferencia estadística que existe en diferentes variables, la diferencia clínica es mínima y en algunos casos, no significativa.

**Tabla 5-2.** Características clínicas basales por grupos de terapia

Variable	Categoría	Hemodiálisis n (%/RIQ)	Diálisis peritoneal n (%/RIQ)	Total	valor de p
<b>Causa de la enfermedad renal (n=7227)</b>	Diabetes	1195 (41.97)	2062 (47.08)	3257 (45.07)	<0.0001
	Hipertensión	623 (21.88)	969 (22.12)	1592 (22.03)	
	Desconocidas	291 (10.22)	486 (11.1)	777 (10.75)	
	Glomerulonefritis	206 (7.24)	416 (9.5)	622 (8.61)	
	Otras	225 (7.9)	221 (5.05)	446 (6.17)	
	Obstrucción urinaria	244 (8.57)	134 (3.06)	378 (5.23)	
	Riñón poliquístico	63 (2.21)	92 (2.1)	155 (2.14)	
<b>Comorbilidades</b>	Diabetes	1376 (47.98)	2278 (51.84)	3654 (50.32)	0.001
	Hipertensión	2190 (76.36)	3419 (77.81)	5609 (77.24)	0.149
	ECV	736 (25.66)	1106 (25.17)	1842 (25.36)	0.638
	Cáncer	179 (6.25)	84 (1.91)	263 (3.63)	<0.0001
	VIH	6 (0.21)	3 (0.07)	9 (0.12)	0.095
	EAP	114 (3.98)	244 (5.56)	358 (4.94)	0.002
	EPOC	132 (4.61)	144 (3.28)	276 (3.81)	0.004
<b>Índice de Charlson (n=5931)</b>	Sin comorbilidad (puntaje 0-1)	743 (33.28)	1361 (36.8)	2104 (35.47)	<0.0001
	Comorbilidad moderada (puntaje 2)	203 (9.09)	202 (5.46)	405 (6.83)	
	Comorbilidad alta (puntaje 3 o más)	1287 (57.61)	2135 (57.73)	3422 (57.69)	
<b>Karnofsky (n=5947)</b>	100	203 (9.01)	598 (16.19)	801 (13.47)	<0.0001
	90	622 (27.61)	1214 (32.86)	1836 (30.87)	
	80	514 (22.81)	801 (21.68)	1315 (22.11)	
	70	354 (15.71)	544 (14.73)	898 (15.1)	
	60	243 (10.79)	273 (7.39)	516 (8.68)	
	50	200 (8.88)	148 (4.01)	348 (5.85)	
	40	96 (4.26)	106 (2.87)	202 (3.4)	
	30	12 (0.53)	8 (0.22)	20 (0.34)	
	20	9 (0.4)	2 (0.05)	11 (0.18)	
<b>Estado nutricional (n=6155)</b>	Normal	1313 (56.82)	2059 (53.56)	3372 (54.78)	<0.0001
	Sobrepeso	541 (23.41)	1098 (28.56)	1639 (26.63)	
	Obesidad	221 (9.56)	376 (9.78)	597 (9.7)	
	Desnutrición	236 (10.21)	311 (8.09)	547 (8.89)	
<b>Laboratorios basales</b>	Albúmina (n=6025)	3.5 (0.74)	3.52 (0.79)	3.51 (0.78)	0.063
	Creatinina (n=5781)	3.5 (0.74)	3.52 (0.79)	3.51 (0.77)	0.323
	Fósforo (n=6944)	3.9 (1.63)	4.4 (1.59)	4.2 (1.6)	<0.0001
	Hemoglobina (n=7084)	10 (2.5)	11.1 (2.5)	10.7 (2.7)	<0.0001
	Calcio (n=6988)	8.64 (1.06)	8.68 (1.18)	8.67 (1.14)	0.803
	PTH intacta (n=6640)	157 (224)	218 (250)	194.5 (245)	<0.0001

Variable	Categoría	Hemodiálisis n (%/RIQ)	Diálisis peritoneal n (%/RIQ)	Total	valor de p
	TFG (n=5364)	10.46 (6.76)	10.53 (6.61)	10.49 (6.67)	0.702
	Volumen urinario (n=2739)	1130 (1154)	900 (830)	930 (900)	<0.0001
<b>IMC (n=7096)</b>		23.17 (5.51)	23.88 (5.26)	23.62 (5.44)	<0.0001

Fuente: Construcción propia

La modalidad de diálisis más frecuente al inicio del seguimiento (día 91 de tratamiento) fue la peritoneal, 4394 individuos (60.51%) recibieron este tipo de terapia, de los cuales 621 (14.13%) cambiaron a hemodiálisis en algún momento del seguimiento; las principales razones de cambio fueron falla del acceso (41.39%) y deseo del paciente (25.51%). 2868 pacientes iniciaron hemodiálisis y 350 de ellos (12.2%) cambiaron a diálisis peritoneal; la principal causa de cambio fue deseo del paciente (74.84%).

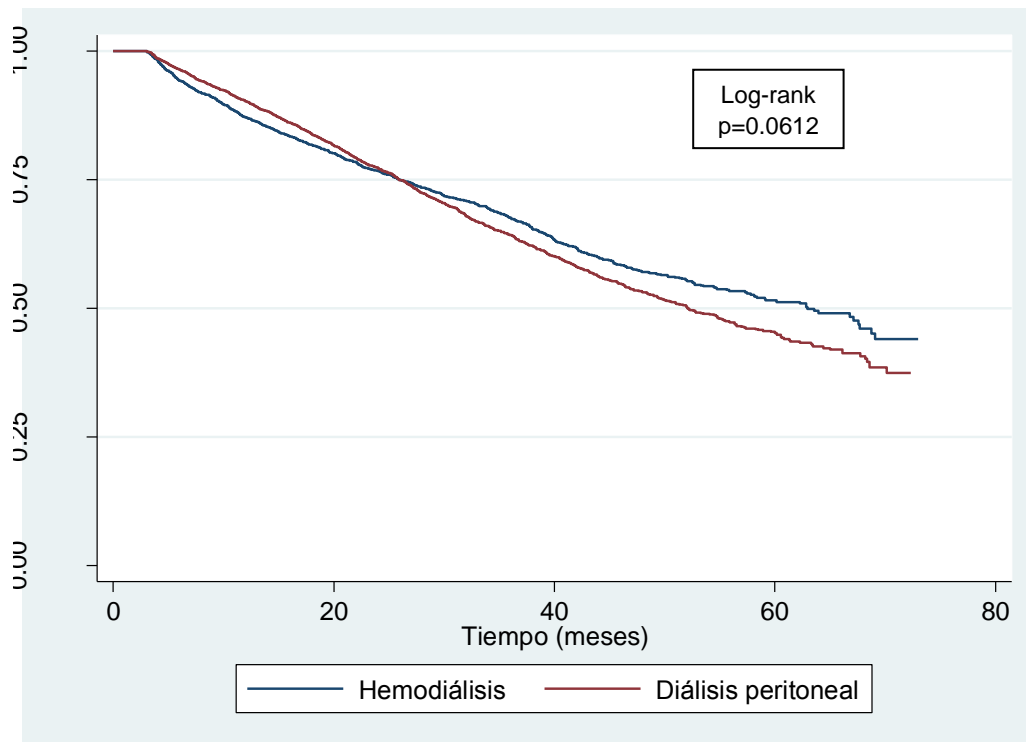
### 5.3 Análisis de supervivencia de Kaplan Meier

En total se presentaron 2408 muertes, siendo más frecuente este evento en el grupo de diálisis peritoneal que en el de hemodiálisis (34.68% vs 30.82%,  $p=0.001$ ). Hasta los 12 meses de seguimiento la probabilidad de supervivencia fue más alta en el grupo de diálisis peritoneal (0.90, IC 95% 0.89-0.91) comparado con hemodiálisis (0.87, IC95% 0.86-0.88), posterior a los 30 meses se observó que la supervivencia fue mayor para los pacientes con hemodiálisis, pero esto no fue estadísticamente significativo (Tabla 5-3, Figura 5-2).

**Tabla 5-3.** Función de supervivencia global por tipo de diálisis

Tiempo (meses)	Total	Muertes	Censuras	Fx de supervivencia	Error estándar	IC 95%	
<b>Hemodiálisis</b>							
3	2868	3	34	0.99	0.0006	0.99	0.99
6	2533	156	180	0.94	0.0044	0.93	0.95
12	2083	338	448	0.87	0.0066	0.86	0.88
18	1792	461	619	0.81	0.0077	0.80	0.83
24	1577	568	725	0.76	0.0087	0.75	0.78
30	1244	662	968	0.71	0.0095	0.69	0.73
36	904	726	1240	0.67	0.0103	0.65	0.69
48	450	839	1583	0.57	0.0127	0.54	0.59
60	82	878	1910	0.49	0.017	0.45	0.52
72	8	884	1977	0.44	0.0251	0.39	0.48
<b>Diálisis peritoneal</b>							
3	4394	0	37	1	.	.	.
6	4008	151	238	0.96	0.0028	0.96	0.97
12	3467	397	536	0.91	0.0046	0.89	0.91
18	2976	632	790	0.84	0.0059	0.82	0.85
24	2560	860	976	0.77	0.0069	0.76	0.78
30	2009	1073	1314	0.70	0.0077	0.68	0.72
36	1444	1232	1721	0.64	0.0085	0.62	0.65
48	689	1429	2277	0.53	0.0101	0.51	0.55
60	233	1502	2661	0.45	0.0124	0.42	0.47
72	6	1524	2865	0.37	0.0205	0.33	0.41

Fuente: Construcción propia

**Figura 5-1.** Función de supervivencia por tipo de diálisis a los 90 días

## 5.4 Análisis multivariable

### 5.4.1 Modelo estructural marginal

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de morir entre los grupos de comparación (diálisis peritoneal vs hemodiálisis), una vez se hizo el análisis ajustando por variables confusoras basales y dependientes de tiempo, usando el modelo estructural marginal de gamma generalizada (Tabla 5-4).

El modelo ajustado sugiere que la edad, el vivir sin pareja, tener diabetes y estar desnutrido, son factores asociados a la mortalidad, independiente del tipo de terapia.

**Tabla 5-4.** Modelo estructural marginal

<b>Variable</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	
Diálisis peritoneal	1.13	0.986	1.301
Edad	1.03	1.026	1.038
Estado civil: sin pareja	1.29	1.141	1.479
Régimen (referencia subsidiado):			
Contributivo	0.60	0.517	0.691
Especial	0.61	0.453	0.787
No afiliado	0.73	0.415	1.288
Nivel socioeconómico (referencia bajo):			
Medio	0.83	0.717	0.951
Alto	1.10	0.800	1.538
Diabetes	4.25	2.866	6.308
Valoración nutricional (referencia: normal):			
Desnutrición	1.70	1.398	2.001
Sobrepeso	0.48	0.384	0.603
Obesidad	0.79	0.643	0.993
Tiempo de terapia (días)	0.98	0.981	0.986
Diabetes x t' terapia	0.999	0.9990	0.9997

Fuente: construcción propia

En la evaluación de los IPW estimados para el tratamiento recibido en cada periodo y las censuras consideradas en este análisis, se observó que los cuatro índices estimados presentaron promedios cercanos a 1 y rangos pequeños, por lo cual fueron considerados válidos (69); el más amplio fue el IPW de tratamiento (Tabla 5-5).

**Tabla 5-5.** Características de los IPW

<b>Variable</b>	<b>Promedio</b>	<b>Des. Estándar</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
IPTW tratamiento	1.49	1.77	0.00	82.77
IPCW trasplante	1.00	0.04	0.40	2.79
IPCW recuperación	1.00	0.13	0.11	14.89
IPCW retiro	0.99	0.09	0.23	2.57

Fuente: construcción propia

### 5.4.2 Modelo de regresión de Cox

Los resultados del modelo de regresión de Cox extendido fueron similares a los descritos en la tabla 5-4 para el modelo estructural marginal, indicando que no hay asociación significativa entre el tipo de diálisis y el tiempo a la mortalidad; pero a diferencia del modelo estructural marginal el estimador de este modelo sugiere un efecto protector de la diálisis peritoneal comparado con hemodiálisis (Tabla 5-6).

**Tabla 5-6.** Modelo de regresión de Cox extendido

Variable	HR	IC 95%	
Diálisis peritoneal	0.9559675	0.86906	1.05156
Edad	1.0333741	1.02887	1.03789
Estado civil: sin pareja	1.1820125	1.06382	1.31334
Régimen (referencia subsidiado):			
Contributivo	0.6805581	0.60622	0.76401
Especial	0.7273707	0.5748	0.92044
No afiliado	0.8135286	0.5238	1.26353
Nivel socioeconómico:			
Medio	0.8399478	0.75795	0.93082
Alto	1.1419245	0.8973	1.45323
Diabetes	1.6468565	1.24688	2.17514
Charlson:			
Comorbilidad moderada	2.2433358	1.64904	3.05181
Comorbilidad alta	2.4477525	1.97735	3.03006
Valoración nutricional:			
Desnutrición	1.240386	1.06824	1.44027
Sobrepeso	0.6096549	0.51396	0.72317
Obesidad	0.9248005	0.79878	1.07071
Albúmina basal	0.5574808	0.51236	0.60657
Fósforo basal	1.0009394	0.96369	1.03963
KTV basal	1.2258964	1.09335	1.37451
Tiempo de terapia	0.9804297	0.97794	0.98293
Diabetes x t' terapia	0.9995988	0.99935	0.99984

Fuente: construcción propia

## 6. Discusión

En el ámbito de la salud es importante evaluar la efectividad de las intervenciones en los pacientes, y para esto se han desarrollado métodos de investigación como los ensayos clínicos controlados aleatorizados, que permiten hacer comparaciones de los tratamientos con menores sesgos que otros diseños, siempre y cuando se hayan realizado los procesos de acuerdo a estándares establecidos (70): tamaño de muestra adecuado, método de aleatorización apropiado, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal del estudio, evaluación de todos los desenlaces propuestos, seguimiento completo de los participantes; sin embargo, en algunas ocasiones no se pueden realizar este tipo de estudios, como es el caso de la terapia de reemplazo renal en pacientes con enfermedad renal crónica, donde se presentan dos situaciones: primero, las condiciones iniciales de los pacientes determinan la asignación de un tipo de terapia específica (no todos los pacientes son candidatos a trasplante o diálisis peritoneal); segundo, en terapia dialítica las intervenciones difieren sustancialmente en su procedimiento, por lo que el paciente prefiere elegir el tipo de diálisis de acuerdo a su conveniencia, limitando así la participación en ensayos clínicos aleatorizados (50).

En esta situación donde no es posible realizar ensayos clínicos aleatorizados, los estudios observacionales analíticos son una opción para evaluar el efecto de la modalidad de diálisis en la mortalidad de los pacientes con ERC; sin embargo, en este tipo de estudios se pueden presentar sesgos por la falta de asignación aleatoria, el efecto de confusores dependientes del tiempo, y el cambio de terapia en el transcurso del tratamiento (49,50), por lo cual es necesario el uso de métodos estadísticos como los modelos estructurales marginales, que permiten obtener estimaciones del riesgo más cercanos a la realidad (10,49,50,71,72).

En este estudio, los análisis con modelos estructurales marginales sugieren que no existe diferencia en el riesgo de morir entre los pacientes con diálisis peritoneal aquellos con hemodiálisis, independiente de confusores basales y dependientes de tiempo, y del cambio

de modalidad que puedan tener durante el transcurso del tratamiento, siendo similares a los resultados obtenidos por Sanabria y cols con datos de pacientes atendidos en las mismas instituciones mediante un modelo de Cox convencional (6), pero difieren de los resultados de otros estudios realizados en otras poblaciones con este método, en los cuales se evidencia que la supervivencia es mayor para pacientes en diálisis peritoneal que en hemodiálisis en los primeros años de tratamiento (50,51). La discrepancia de los resultados puede ser explicada por: a) diferencias en los criterios de asignación a los diferentes tipos de terapia dialítica lo cual genera poblaciones diferentes entre los estudios, b) diferencias propias de la población (estos estudios fueron realizados en Holanda y EEUU) c) diferencias entre las instituciones en los procedimientos realizados dadas las condiciones de los países donde se llevaron a cabo los estudios, y d) diferencias metodológicas puesto que en estos dos trabajos se censuró a los pacientes que cambiaron de diálisis, y en uno de ellos solo se midió supervivencia a los dos años incluyendo pacientes que garantizaran este tiempo de seguimiento (50).

Las limitaciones que presenta este estudio están relacionadas con la recolección de datos retrospectiva, pues esto condiciona la cantidad y calidad de la información recolectada para cada paciente. Se observaron registros inadecuados o faltantes en las historias clínicas, especialmente en las variables relacionadas con la función renal (creatinina, volumen urinario, TFG), esto por la misma condición del paciente que en algunas ocasiones puede estar anúrico.

Para el manejo de datos faltantes se consideró el método de imputación múltiple por su eficiencia y robustez lo que permite obtener estimadores poco sesgados (73,74) y dado que el porcentaje de datos faltantes de las variables que debieron ser imputadas no superó el 25% para cada una. El manejo de datos faltantes aún hoy en día es un tema de discusión, pues no todos los epidemiólogos y estadísticos están de acuerdo con la imputación múltiple dado el ajuste de los datos que este proceso requiere. Algunos consideran que es mejor quedarse con los registros que tienen los datos completos. Sin embargo, en este trabajo se exploraron las dos posibilidades y se consideró que se cumplía con los supuestos o requisitos para aplicar el método de imputación múltiple. En un análisis posterior, se evaluó si existía diferencia en el patrón de datos perdidos entre los grupos de comparación y se encontró que este era similar, por lo tanto, el sesgo de información que se presentó en este trabajo no está relacionado con la exposición.

Respecto al análisis con modelos estructurales marginales, hay una consideración importante para este estudio y está relacionada con el supuesto de medición de todas las posibles variables de confusión, pues en estudios con datos retrospectivos no siempre se cuenta con las variables que el investigador propone en su modelo causal y dado que los datos ya fueron recolectados no es posible implementar métodos como las variables instrumentales que en otros escenarios son de gran utilidad para disminuir el sesgo por variables de confusión no medidas (75). En el presente estudio no se incluyeron todos los potenciales confusores, entre ellos la tasa de filtración glomerular, el consumo de cigarrillo y otras condiciones propias de los pacientes que podrían estar relacionadas con la selección de la diálisis al inicio como con el cambio de modalidad y la mortalidad, por lo que la relación entre el tipo de terapia dialítica y el tiempo a la muerte no puede interpretarse como causal, y es muy probable que exista confusión residual explicada por los factores no evaluados, y por lo tanto las estimaciones estén sesgadas, limitando la inferencia causal que es el propósito de los modelos estructurales marginales (10,76).

Entre las fortalezas de esta investigación está la aproximación a una medida de supervivencia de los pacientes en terapia renal más cercana a la realidad que la reportada en otros estudios en Colombia, que, aunque aún puede estar sesgada por confusores no medidos (que tampoco se tuvieron en cuenta en otros estudios) tiene en cuenta la confusión por covariables que cambian en el tiempo y por el cambio de terapia.

## 7. Conclusiones

No se encontró asociación entre el tipo de terapia dialítica y la supervivencia en pacientes con enfermedad renal crónica atendidos en las clínicas de la red Renal Therapy Services en Colombia durante 2009–2012, ajustando el análisis por confusores basales y dependientes de tiempo.

Existen diferentes métodos estadísticos para controlar la confusión en estudios observacionales longitudinales. Los estimadores obtenidos en los dos métodos utilizados en la presente investigación varían entre sí respecto a su dirección, pero con intervalos de confianza que pasan el valor de no diferencia, por lo cual ninguno fue significativo.

La asociación entre el tipo de terapia dialítica y la supervivencia en población colombiana varía respecto a otras poblaciones, probablemente porque la selección inicial de la terapia depende principalmente de la elección del paciente y esto puede estar condicionado por variables personales y culturales no evaluadas en este trabajo.

El análisis de datos retrospectivos es una limitante en trabajos de investigación, por lo tanto, es importante aplicar métodos que permitan la recuperación de datos sin que esto repercuta en estimaciones sesgadas, dado que en muchos escenarios de toma de decisiones no se tiene la disponibilidad para realizar estudios prospectivos y solo se cuenta con registros realizados anteriormente.

Pese a sus limitaciones, este estudio confirma resultados de investigaciones anteriores valorando la confusión de covariables dependientes de tiempo que no fueron consideradas en otros estudios, por consiguiente, puede servir de evidencia para la toma de decisiones clínicas.



## **8. Recomendaciones**

Es importante contar con formatos estandarizados para la recolección de la información para estudios de investigación.

Futuras investigaciones pueden estar direccionadas a la investigación de factores socioculturales y personales de los pacientes que pueden afectar la calidad de vida o su adherencia a la terapia dialítica.

## **9. Consideraciones éticas**

De acuerdo con la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, este es un estudio sin riesgo, dado que se utilizan técnicas y métodos de investigación documental retrospectiva.

El protocolo del estudio se sometió a un Comité de Ética para su evaluación y aprobación, y se desarrolló cumpliendo la normativa colombiana y los principios de investigación en humanos expuestos en la Declaración de Helsinki.

No se utilizaron ni publicaron datos de identificación de los pacientes, respetando la confidencialidad de los mismos; y se restringió el uso de la base de datos a los investigadores del estudio.



## Bibliografía

1. Schieppati A, Remuzzi G. Chronic renal diseases as a public health problem: epidemiology, social, and economic implications. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2005 Sep;68(98):S7–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16108976>
2. Cuenta de alto costo. Situación de la enfermedad renal crónica en Colombia 2008. 2008.
3. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* [Internet]. 2012 Dec 15 [cited 2014 May 23];380(9859):2197–223. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245608>
4. Cusumano AM, González Bedat MC. Chronic kidney disease in Latin America: time to improve screening and detection. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2008 Mar [cited 2014 Jun 17];3(2):594–600. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18272831>
5. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación de la enfermedad renal crónica, hipertensión arterial y diabetes mellitus en Colombia. Bogotá D.C.; 2015.
6. Sanabria M, Muñoz J, Trillos C, Hernández G, Latorre C, Díaz CS, et al. Dialysis outcomes in Colombia (DOC) study: a comparison of patient survival on peritoneal dialysis vs hemodialysis in Colombia. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2008 Apr [cited 2014 Dec 5];(108):S165-72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18379541>
7. Ortega M, Martínez JA, Gamarra G. Mortalidad en los pacientes con falla renal

- crónica durante los primeros 90 días de terapia con hemodiálisis. *Acta Médica Colomb.* (52):13–9.
8. Nieto I, Mahecha P. Asociación entre hiperfosfatemia y mortalidad en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en terapia de reemplazo de la función renal con diálisis peritoneal o hemodiálisis. *Acta Médica Colomb.* 2003;30(1):14–8.
  9. Enríquez J, Bastidas M, Mosquera M, Ceballos O, Bastidas B, Argote E, et al. Survival on chronic dialysis: 10 years' experience of a single Colombian center. *Adv Perit Dial [Internet]*. 2005 Jan [cited 2014 Dec 9];21:164–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16686311>
  10. Robins JM, Hernan MÁ, Brumback B. Marginal Structural Models and Causal Inference in Epidemiology. *Epidemiology.* 2000;11(5):550–60.
  11. Schieppati A, Remuzzi G. Chronic renal diseases as a public health problem: epidemiology, social, and economic implications. *Kidney Int Suppl [Internet]*. 2005 Sep [cited 2014 Jun 15];(98):S7–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16108976>
  12. Ministerio de salud y protección social. Plan Decenal de Salud Pública. 2013.
  13. Cuenta de alto costo. Situación de la Enfermedad Renal Crónica En Colombia. 2013;
  14. KDIGO. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;3(1).
  15. Ministerio de Salud y Protección Social, FEDESALUD. Guía para el manejo de la enfermedad renal crónica y Modelo de prevención y control de la enfermedad renal crónica. 2007.
  16. Soriano Cabrera S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia . Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. 2004;24(suplemento 6):27–34.
  17. Cuenta de Alto Costo. Recomendaciones basadas en la evidencia para la definir criterios de inclusión a diálisis para pacientes con ERC estadio 5 y cuidado

- paliativo para pacientes con ERC estadio 5 sin indicación de terapia dialítica. Bogotá, Colombia; 2013.
18. Antolín A, Miguel A, Pérez J, Gómez C, Zurriaga O, Blasco M, et al. Analysis of survival in dialysis: hemodialysis versus peritoneal dialysis and the significance of comorbidity. *Nefrologia*. 2002 Jan;22(3):253–61.
  19. Avram M, Sreedhara R, Fein P, Oo K, Chattopadhyay J, Mittman N. Survival on hemodialysis and peritoneal dialysis over 12 years with emphasis on nutritional parameters. *Am J Kidney Dis*. 2001 Jan;37(1 Suppl 2):S77-80.
  20. Biamino E, Caligaris F, G C, E D, S F, P I, et al. Morbidity and mortality in patients undergoing dialysis. Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis. Our experience. *Minerva Urol Nefrol*. 2000 Sep;52(3):127–8.
  21. Bloembergen WE, Port FK, Mauger EA, Wolfe RA. A comparison of mortality between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1995 Aug;6(2):177–83.
  22. Chang Y-K, Hsu C-C, Hwang S-J, Chen P-C, Huang C-C, Li T-C, et al. A comparative assessment of survival between propensity score-matched patients with peritoneal dialysis and hemodialysis in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2012 May;91(3):144–51.
  23. Collin A, Hao W, Xia H, Ebben J, Everson S, Constantini E, et al. Mortality risks of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 1999 Dec;34(6):1065–74.
  24. Fenton SS, Schaubel DE, Desmeules M, Morrison HI, Mao Y, Copleston P, et al. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. *Am J Kidney Dis*. 1997 Sep;30(3):334–42.
  25. Held PJ, Port FK, Turenne MN, Gaylin DS, Hamburger RJ, Wolfe RA. Continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis: comparison of patient mortality with adjustment for comorbid conditions. *Kidney Int*. 1994 Apr;45(4):1163–9.
  26. Huang C-C, Cheng K-F, Wu H-DI. Survival analysis: comparing peritoneal dialysis and hemodialysis in Taiwan. *Perit Dial Int*. 2008 Jun;28 Suppl 3:S15-20.

27. Kim H, Kim KH, Park K, Kang S-W, Yoo T-H, Ahn SV, et al. A population-based approach indicates an overall higher patient mortality with peritoneal dialysis compared to hemodialysis in Korea. *Kidney Int.* 2014 Nov;86(5):991–1000.
28. Lee C-C, Sun C-Y, Wu M-S. Long-term modality-related mortality analysis in incident dialysis patients. *Perit Dial Int [Internet]*. 2009 [cited 2014 Dec 9];29(2):182–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19293356>
29. Liem YS, Wong JB, Hunink MGM, de Charro FT, Winkelmayer WC. Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis survival in The Netherlands. *Kidney Int.* 2007 Jan;71(2):153–8.
30. Marcelli D, Spotti D, Conte F, Tagliaferro A, Limido A, Lonati F, et al. Survival of diabetic patients on peritoneal dialysis or hemodialysis. *Perit Dial Int.* 1996 Jan;16 Suppl 1:S283-7.
31. Murphy S, Foley R, Barrett B, Kent G, Morgan J, Barré P, et al. Comparative mortality of hemodialysis and peritoneal dialysis in Canada. *Kidney Int.* 2000 Apr;57(4):1720–6.
32. Nelson CB, Port FK, Wolfe RA, Guire KE. Comparison of continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patient survival with evaluation of trends during the 1980s. *J Am Soc Nephrol.* 1992 Nov;3(5):1147–55.
33. Sanabria M, Muñoz J, Trillos C, Hernández G, Latorre C, Díaz CS, et al. Dialysis outcomes in Colombia (DOC) study: a comparison of patient survival on peritoneal dialysis vs hemodialysis in Colombia. *Kidney Int Suppl.* 2008 Apr;(108):S165-72.
34. Sens F, Schott-Pethelaz A, Labeeuw M, Colin C, Villar E. Survival advantage of hemodialysis relative to peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease and congestive heart failure. *Kidney Int.* 2011 Nov;80(9):970–7.
35. Serkes KD, Blagg CR, Nolph KD, Vonesh EF, Shapiro F. Comparison of patient and technique survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and hemodialysis: a multicenter study. *Perit Dial Int.* 1990 Jan;10(1):15–9.
36. Stack A, Murthy B, Molony D. Survival differences between peritoneal dialysis and

- hemodialysis among “large” ESRD patients in the United States. *Kidney Int* [Internet]. 2004 Jun [cited 2014 Dec 5];65(6):2398–408. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15149353>
37. Stolic R, G T, Jovanovic A, Peric V, Stolic D, Sovtic S, et al. Association of metabolic changes with mortality of patients treated by peritoneal dialysis or hemodialysis. *Ren Fail*. 2010 Jan;32(7):778–83.
  38. Tchokhonelidze I. Mortality differences between hemodialysis and peritoneal dialysis among ESRD patients in Georgia. *Georgian Med News*. 2007 Feb;(143):27–30.
  39. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, Van-Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT. Hemodialysis and peritoneal dialysis: comparison of adjusted mortality rates according to the duration of dialysis: analysis of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis 2. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2003 Nov [cited 2014 Dec 5];14(11):2851–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14569095>
  40. TW Kao, Huang J, Hung K, Chang Y, Chen P, Yen C, et al. Life expectancy, expected years of life lost and survival of hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Nephrol* [Internet]. 2010 [cited 2014 Dec 5];23(6):677–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20540032>
  41. Uchida K, Shoda J, Sugahara S, Ikeda N, Kobayashi K, Kanno Y, et al. Comparison and survival of patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis in a single center. *Adv Perit Dial*. 2007 Jan;23:144–9.
  42. Vonesh EF, Moran J. Mortality in end-stage renal disease: a reassessment of differences between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Feb;10(2):354–65.
  43. Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int* [Internet]. 2004 Dec [cited 2014 Dec 5];66(6):2389–401. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15569331>

44. Weinhandl ED, Foley RN, Gilbertson DT, Arneson TJ, Snyder JJ, Collins AJ. Propensity-matched mortality comparison of incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Mar;21(3):499–506.
45. Winkelmayr W, Glynn R, Mittleman M, Levin R, Pliskin J, Avorn J. Comparing mortality of elderly patients on hemodialysis versus peritoneal dialysis: a propensity score approach. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Sep;13(9):2353–62.
46. Wolfe RA, Port FK, Hawthorne VM, Guire KE. A comparison of survival among dialytic therapies of choice: in-center hemodialysis versus continuous ambulatory peritoneal dialysis at home. *Am J Kidney Dis*. 1990 May;15(5):433–40.
47. Xue J, Everson S, Constantini E, Ebben J, Chen S, Agodoa L, et al. Peritoneal and hemodialysis: II. Mortality risk associated with initial patient characteristics. *Kidney Int*. 2002 Feb;61(2):741–6.
48. Choi J, Jang H, Park J, Kim Y, SW SK, Yang C, et al. Survival advantage of peritoneal dialysis relative to hemodialysis in the early period of incident dialysis patients: a nationwide prospective propensity-matched study in Korea. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Dec 5];8(12):e84257. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3875495&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
49. Van der Wal WM, Noordzij M, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT, Korevaar JC, et al. Comparing mortality in renal patients on hemodialysis versus peritoneal dialysis using a marginal structural model. *Int J Biostat* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Dec 5];6(1):Article 2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969966>
50. Lukowsky LR, Mehrotra R, Kheifets L, Arah OA, Nissenson AR, Kalantar-Zadeh Prof. K. Comparing mortality of peritoneal and Hemodialysis patients in the first 2 years of dialysis therapy: A marginal structural model analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):619–28.
51. van der Wal WM, Noordzij M, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT, Korevaar JC, et al. Comparing mortality in renal patients on hemodialysis versus peritoneal

- dialysis using a marginal structural model. *Int J Biostat* [Internet]. 2010;6(1):Article 2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969966>
52. Brunelli SM, Joffe MM, Israni RK, Yang W, Fishbane S, Berns JS, et al. History-adjusted marginal structural analysis of the association between hemoglobin variability and mortality among chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2008 May [cited 2014 Dec 5];3(3):777–82. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2386696&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
53. Fukagawa M, Kido R, Komaba H, Onishi Y, Yamaguchi T, Hasegawa T, et al. Abnormal mineral metabolism and mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: evidence from marginal structural models used to adjust for time-dependent confounding. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2014 Jun [cited 2014 Dec 5];63(6):979–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24119541>
54. Ishani A, Solid CA, Weinhandl ED, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. Association between number of months below K/DOQI haemoglobin target and risk of hospitalization and death. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2008 May [cited 2014 Dec 5];23(5):1682–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18065802>
55. Lertdumrongluk P, Streja E, Rhee CM, Park J, Arah OA, Brunelli SM, et al. Dose of hemodialysis and survival: a marginal structural model analysis. *Am J Nephrol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Dec 5];39(5):383–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24776927>
56. Lynch KE, Lynch R, Curhan GC, Brunelli SM. Prescribed dietary phosphate restriction and survival among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2014 Nov 24];6(3):620–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3082422&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
57. Miller JE, Molnar MZ, Kovesdy CP, Zaritsky JJ, Streja E, Salusky I, et al.

- Administered paricalcitol dose and survival in hemodialysis patients: a marginal structural model analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2012 Nov [cited 2014 Dec 5];21(11):1232–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22996597>
58. Miskulin DC, Tangri N, Bandeen-Roche K, Zhou J, McDermott A, Meyer KB, et al. Intravenous iron exposure and mortality in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014 Nov 7 [cited 2014 Dec 5];9(11):1930–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25318751>
59. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernán MA, Camargo CA, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2005 Apr [cited 2014 Dec 5];16(4):1115–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728786>
60. Tentori F, Albert JM, Young EW, Blayney MJ, Robinson BM, Pisoni RL, et al. The survival advantage for haemodialysis patients taking vitamin D is questioned: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2009 Mar [cited 2014 Nov 28];24(3):963–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19028748>
61. Van der Wal WM, Noordzij M, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT, Korevaar JC, et al. Full loss of residual renal function causes higher mortality in dialysis patients; findings from a marginal structural model. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2011 Sep [cited 2014 Dec 5];26(9):2978–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21317411>
62. Wang O, Kilpatrick RD, Critchlow CW, Ling X, Bradbury BD, Gilbertson DT, et al. Relationship between epoetin alfa dose and mortality: findings from a marginal structural model. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2014 Dec 5];5(2):182–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2827587&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
63. Imai K, Ratkovic M. Robust Estimation of Inverse Probability Weights for Marginal Structural Models. *J Am Stat Assoc*. 2015;110(June 2015):37–41.

64. Cole SR, Hernán MA, Robins JM, Anastos K, Chmiel J, Detels R, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on time to acquired immunodeficiency syndrome or death using marginal structural models. *Am J Epidemiol*. 2003;158(7):687–94.
65. Boj del Val, E. El modelo de regresión de Cox. Universidad de Barcelona 2014. Disponible en:  
<http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/49070/11/El%20modelo%20de%20Cox%20de%20riesgos%20proporcionales.pdf>.
66. Royston P, White I. Multiple imputation by chained equations (MICE): Implementation in Stata. *J Stat Softw*. 2011;45(4):1–20.
67. Royston P. Multiple imputation of missing values. *Stata J [Internet]*. 2004;4(3):227–41. Available from: <http://ideas.repec.org/a/tsj/stataj/v7y2007i4p465-506.html>
68. van der Wal WM, Geskus RB. ipw : An R Package for Inverse Probability Weighting. *J Stat Softw [Internet]*. 2011;43(13):1–23. Available from: <http://www.jstatsoft.org/v43/i13/>
69. Cole SR, Hernán MA. Constructing inverse probability weights for marginal structural models. *Am J Epidemiol*. 2008;168(6):656–64.
70. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org).
71. Moodie EEM, Stephens DA. Marginal Structural Models: Unbiased estimation for longitudinal studies. *Int J Public Health*. 2011;56(1):117–9.
72. Hernán MA, Brumback B, Robins JM. Marginal Structural Models to Estimate the Causal Effect of Zidovudine on the Survival of HIV-Positive Men. Vol. 11, *Epidemiology*. 2000. p. 561–70.
73. Marshall A, Altman DG, Holder RL. Comparison of imputation methods for handling missing covariate data when fitting a Cox proportional hazards model: a resampling study. *BMC Med Res Methodol [Internet]*. 2010;10:112. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/10/112>

74. Rubin DB. Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys New York: John Wiley and Sons; 1987. In John Wiley & Sons, Inc.; [cited 2017 Jan 16]. p. i–xxix.  
Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9780470316696.fmatter>
75. Greenland S. An introduction to instrumental variables for epidemiologists. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2000;29(4):722–9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10922351> <http://ije.oxfordjournals.org/content/29/4/722.full.pdf> <http://ije.oxfordjournals.org/content/29/4/722.full.pdf>
76. Robins JM. Association, causation and MSM. *Synthese*. 1999;121:151–79.