



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

# **Incidencia de ataque cerebrovascular en una cohorte de adultos con enfermedad renal crónica avanzada.**

**Juan Camilo Vargas González**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas  
Bogotá, Colombia  
2017



# **Incidencia de ataque cerebrovascular en una cohorte de adultos con enfermedad renal crónica avanzada.**

**Juan Camilo Vargas González**

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

**Magister en Epidemiología Clínica**

Director (a):

Rodrigo Pardo Turriago; M.D., Ms.C.Ep

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas

Bogotá, Colombia

2017



*A Sara Julieta con su apoyo incesante y a  
Manuel Camilo por su afable sonrisa*



## **Agradecimientos**

Quisiera agradecer a aquellos cuya colaboración fue invaluable para llevar este proyecto a buen término. Quisiera agradecer al Dr. Mauricio Sanabria director médico de RTS, quien propicio la elaboración del proyecto y ensamblar la cohorte retrospectiva, a Jazmin Vezga en RTS por su diligencia en el manejo de los datos y la información y al Dr. Ricardo Sánchez por sus consejos sobre cómo abordar el problema evaluado en el presente trabajo



# 1. Resumen

**Introducción:** La evidencia sugiere los pacientes con enfermedad renal tienen un mayor riesgo de sufrir un ataque cerebrovascular (ACV). Sin embargo, la mayor parte de esta información proviene de análisis retrospectivos. En consecuencia, nuestro objetivo fue estimar la densidad de Incidencia (DI) del ataque cerebrovascular en una cohorte de pacientes con insuficiencia renal terminal y evaluar qué factores se asociaron independientemente con su ocurrencia.

**Métodos:** Se incluyeron todos los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ERC) que estaban en seguimiento en la cohorte RTS y que no habían sufrido un ACV. La cohorte comenzó en 2013 y todos los pacientes han sido seguidos hasta la muerte o han dejado la diálisis. Se estimó la DI de ACV, y luego se evaluaron qué factores se asociaron utilizando un modelo de Cox.

**Resultados:** La cohorte incluyó 6851 pacientes con un total de 11742 pacientes-año de seguimiento; con 206 pacientes que sufrieron ACV. Se encontró una DI de ACV de 1754 (CI95: 1530 - 2011) por 100000 personas-año. El modelo multivariado mostró que los factores asociados con el ACV eran: edad en años con HR 1.036 (1.025-1.047) por año, la diabetes con un HR de 1.45(1.100-1.923) y la diálisis peritoneal con HR 1.405 (1.068-1.848).

**Conclusiones:** Se encontró una incidencia de ACV de 1754 por 100000 personas-año que es similar a lo reportado previamente en ERC y casi 10 veces la incidencia para Colombia. También, se encontró que la edad, la diabetes y la diálisis peritoneal se asociaron independientemente para presentar ACV.

## 1.1 Palabras claves

Enfermedad renal crónica, diálisis, ataque cerebrovascular, apoplejía, incidencia.

## 2. Abstract

**Introduction:** Evidence has emerged that patients with renal failure are at increased risk of stroke. Nevertheless, most of this information has come from retrospective analysis. In consequence, our objective was to estimate the Incidence Density Rate (IDR) of stroke in a cohort of end stage-renal failure patients, and to evaluate which factors were independently associated with stroke occurrence.

**Methods:** We included all patients with end-stage renal failure that were at follow-up in the RTS Colombia cohort and whom had not suffered an stroke prior to enrollment. The cohort started in 2013 and it is currently running and enrolling patients, all patients have been followed until death or they ceased to need dialysis. We estimated the IDR of stroke, and then we evaluated which factors were associated with stroke incidence using a cox model.

**Results:** Our cohort included a total of 6851 patients with a total of 11742 patients-year of follow up, with 206 patients having and stroke. Our stroke incidence density was of 1754 (CI95: 1530 – 2011) per 100000 persons-year. Multivariate model showed that factors associated with stroke were: age per year HR 1.036 (1.025-1.047), Diabetes HR 1.45 (1.100-1.923) and peritoneal dialysis HR 1.405 (1.068-1.848).

**Conclusions:** We found a stroke incidence of 1754 per 100000 persons-year that is similar of previously reported incidence in end-stage renal failure, and almost 10 times the estimated rate for Colombia general population. Also, we found that in our population age, diabetes and peritoneal dialysis were independently associated with stroke.

### 2.1 Key words

Stroke, chronic kidney disease, incidence

# Contenido

	Pág.
<b>1. Resumen</b> .....	<b>III</b>
1.1 Palabras claves.....	III
<b>2. Abstract</b> .....	<b>IV</b>
2.1 Key words.....	IV
<b>1 Introducción</b> .....	<b>11</b>
1.1 Concepción de la Pregunta de Investigación.....	11
1.2 Pregunta de Investigación:.....	12
1.2.1 PICOT.....	12
<b>2 Justificación de la investigación</b> .....	<b>13</b>
<b>3 Objetivos</b> .....	<b>14</b>
3.1 Objetivo Principal.....	14
3.2 Objetivos secundarios.....	14
<b>4 Marco Teórico</b> .....	<b>15</b>
4.1 El Ataque cerebrovascular.....	15
4.1.1 Generalidades.....	15
4.1.2 Fisiopatología.....	15
4.1.3 Carga de la enfermedad.....	16
4.2 La enfermedad renal crónica.....	17
4.2.1 Generalidades.....	17
4.2.2 Fisiopatología.....	18
4.2.3 Carga de la Enfermedad.....	18
4.3 La enfermedad cerebrovascular en pacientes con enfermedad renal crónica... 19	
4.3.1 Búsqueda sistemática de la evidencia actual sobre la relación entre la enfermedad Renal crónica y el Ataque cerebrovascular.....	20
4.3.1.1 Criterios de inclusión para artículos encontrados en la búsqueda de la literatura 20	
4.3.1.2 Criterios de exclusión para artículos encontrados en la búsqueda de la literatura 21	
4.3.2 Resultados búsqueda sistemática de la información publicada sobre la relación entre la enfermedad renal crónica y el Ataque Cerebrovascular. ....	21
4.3.2.1 Síntesis de la Evidencia encontrada:.....	22
4.4 Metodología.....	24
4.4.1 El estudio de cohorte.....	24
4.4.1.1 El diseño de cohorte retrospectiva.....	26
4.4.1.2 Sesgos de los estudios de cohortes retrospectivas.....	26
4.4.1.3 Confusión en estudios de cohorte retrospectivos.....	27
4.4.2 El análisis de supervivencia.....	27
4.4.2.1 Notación Matemática de los análisis de supervivencia.....	28
4.4.3 Modelos de Análisis de supervivencia.....	29
4.4.3.1 Modelo semiparametrico de Cox.....	30
4.4.3.2 Modelos paramétricos.....	31

<b>5</b>	<b>Metodología.....</b>	<b>32</b>
5.1	Descripción y Justificación del tipo de investigación.....	32
5.1.1	Selección del Diseño.....	32
5.1.2	Cohorte de estudio.....	32
5.1.3	Establecimiento de hipótesis.....	33
5.1.4	Muestreo.....	34
5.1.5	Criterios de Inclusión y exclusión.....	35
5.1.5.1	Criterios de Inclusión.....	35
5.1.5.2	Criterio de Exclusión.....	35
5.1.6	Elaboración del registro de datos.....	35
5.1.7	Definiciones Operativas para plantear los objetivos de investigación y la pregunta principal de investigación.....	36
5.2	Plan de Análisis Estadístico.....	36
5.2.1	Estadística descriptiva.....	36
5.2.2	Determinación de la tasa de incidencia.....	37
5.2.3	Análisis univariado.....	38
5.2.4	Análisis Multivariado.....	38
5.2.4.1	Variables del modelo.....	38
5.2.4.2	Notación matemática del modelo.....	38
5.2.4.3	Estrategia de modelamiento en dirección hacia atrás.....	39
5.2.4.4	Prueba de proporcionalidad y medidas de ajuste del modelo.....	39
<b>6</b>	<b>Consideraciones Éticas.....</b>	<b>41</b>
<b>7</b>	<b>Valoración por comité de ética de investigación.....</b>	<b>42</b>
<b>8</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>43</b>
8.1	Cohorte de estudio.....	43
8.2	Estadística descriptiva.....	43
8.3	Análisis Univariado.....	45
8.4	Análisis Multivariado.....	46
8.5	Prueba del modelo.....	48
8.5.1	Evaluación de especificación del modelo.....	48
8.5.2	Evaluación del supuesto de proporcionalidad.....	48
8.5.2.1	Evaluación de variables covariables en el tiempo.....	48
8.5.2.2	Evolución de supuesto de proporcionalidad mediante residuales.....	49
8.5.2.3	Evaluación grafica del supuesto de proporcionalidad.....	49
8.5.2.4	Conclusión de la evaluación del supuesto de proporcionalidad.....	52
8.5.3	Evaluación de la bondad del Ajuste.....	52
8.5.4	Evaluación de puntos influyentes.....	53
<b>9</b>	<b>Discusión.....</b>	<b>54</b>
<b>10</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>61</b>
<b>11</b>	<b>Tablas y Anexos.....</b>	<b>62</b>
11.1	Definición y codificación de Ataque cerebrovascular.....	63
11.2	Cronograma de Actividades.....	73
11.3	Aspectos Financieros.....	73
<b>12</b>	<b>Referencias.....</b>	<b>74</b>

## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
Ilustración 1 Flujograma de evaluación y selección de artículos evaluación sistemática de la literatura sobre ERC y ACV .....	21
Ilustración 2: Grafica de Nelson Aalen sobre incidencia de ACV en la cohorte.....	45
Ilustración 3: Evaluación grafica de la proporcionalidad para Diabetes Mellitus .....	50
Ilustración 4: Evaluación grafica de la proporcionalidad para tipo de diálisis .....	51
Ilustración 5: Evaluación grafica de valores observados Vs valores estimados de variables dicotómicas del modelo de Cox.....	52
Ilustración 6: Graficación de la bondad del ajuste del modelo por residuales de Cox-Snell .....	53
Ilustración 7: Evaluación grafica de la normalidad para Edad.....	66
Ilustración 8: Evaluación grafica de la normalidad para hemoglobina .....	66
Ilustración 9: Evaluación grafica de la normalidad para Colesterol.....	67
Ilustración 10: Evaluación grafica de la normalidad Tensión Arterial Sistólica .....	67
Ilustración 11: Grafica de proporcionalidad por residuales de Shoenfeld variables continuas modelo final .....	69
Ilustración 12: Evaluación grafica de puntos influyentes mediante DFBETA .....	69
Ilustración 13: Evaluación grafica de puntos influyentes por Desplazamiento del Log likelihood y Lmax .....	70

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
Tabla 1 Clasificación de la falla renal .....	17
Tabla 2: Estadísticas descriptivas de las variables evaluadas .....	44
Tabla 3: Análisis univariado de las variables evaluadas .....	45
Tabla 4: Resultados Modelo Inicial de Riesgos proporcionales de Cox sin interacciones	46
Tabla 5: Proceso de obtención del modelo optimo mediante metodología hacia atrás....	47
Tabla 6: Modelo de riesgos proporcionales de Cox optimo.....	48
Tabla 7: Evaluación para covariables variables en el tiempo.....	48
Tabla 8: Evaluación del supuesto de proporcionalidad mediante residuales de Schoenfeld .....	49
Tabla 9: Modelo de Cox con las variables finales estratificando por DM.....	50
Tabla 10: Modelo final de Cox estratificado por tipo de Diálisis .....	51
Tabla 11: Descripción de estadísticas descriptivas planeadas a obtener de la cohorte... Enfermedad Renal AND apo	62
Tabla 12: Estrategia de búsqueda de la literatura para asociación ERC y ACVplejía .....	63
Tabla 13: Codificación CIE 10 y recodificación para la definición en el presente protocolo .....	64
Tabla 14: Evaluación de la normalidad mediante Shapiro Wilk para variables continuas	65
Tabla 15: Interacciones evaluadas en el modelo de Cox completo .....	68
Tabla 16: Sintaxis de programa .do stata usado para el análisis .....	70

## Lista de abreviaturas

<b>Abreviatura</b>	<b>Término</b>
ACV	Ataque Cerebrovascular
AIC	Criterio de información de Akaike
cc	Centímetro cúbico
DM	Diabetes Mellitus
E.E	Error Estandar
ERC	Enfermedad Renal Crónica Avanzada
gl	Grados de libertad
Hb	Hemoglobina
HR	Hazard Ratio
HTA	Hipertensión arterial
IC95	Intervalo de confianza 95%
mg/dL	Miligramos por decilitro
min	minuto
mmHg	Milímetros de Mercurio
OR	Razón de momios
RR	Riesgo relativo
TAS	Tensión arterial sistólica
TFG	Tasa de filtración glomerular

X

Incidencia de ataque cerebrovascular en una cohorte de adultos con  
enfermedad renal crónica avanzada.

---

# 1 Introducción

El ataque cerebrovascular (ACV) es la segunda causa de mortalidad a nivel global incluyendo a Colombia (1) y la quinta causa de años perdidos en Colombia(2). Esta carga de enfermedad corresponde a la población general, pero es poca la información que existe en grupos de enfermos con un aparente riesgo vascular mayor, como es el caso de la enfermedad renal crónica avanzada y los pacientes que requieren terapia de reemplazo renal (3). En el momento la evidencia sugiere que la enfermedad renal crónica (ERC) y la terapia de reemplazo renal son factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en general, como lo muestra el trabajo de Foley et al, quienes usando los registros de una población de MEDICARE en Estados Unidos (n=1'091.201)(4), encontraron que los pacientes con ERC y / o diabetes mellitus (DM), tienen un mayor riesgo de ataque vascular (Definido como infarto agudo de miocardio, ACV, AIT, enfermedad vascular periférica o no determinado) medido mediante una razón de peligros (HR) (HR comparados contra no ERC / no diabéticos; HR ERC – no DM 1.16 IC95 1.14 – 1.19; HR ERC y DM 1.41 IC95 1.37 – 1.44).

## 1.1 Concepción de la Pregunta de Investigación.

Al analizar el panorama del aumento de la proporción de pacientes con enfermedades crónicas de alto costo, que actualmente tienen una sobrevida mayor con las terapias de reemplazo de función fisiológica, se hace evidente que hay un aumento en la carga de enfermedades crónicas y debilitantes asociadas (5). Este incremento en la comorbilidad puede ser resultado tanto de la enfermedad inicial o de las intervenciones. Este es el caso de la ERC y el aumento de la incidencia de las enfermedades vasculares que la acompañan. La evidencia ha sido suficiente para encontrar una clara asociación con las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, en el caso del ACV la evidencia ha sido menos contundente hasta el momento sobre esta asociación. Esto puede deberse a que la enfermedad vascular cerebral es más polifacética y menos homogénea en su presentación y etiología.

La pregunta de investigación surgió cuando nos interrogamos si estos pacientes están a mayor riesgo de presentar ACV, y cuales factores se asociación con la presentación del

mismo. Los pacientes con han sido sistemáticamente excluidos de la mayoría de los estudios de intervención y prevención secundaria en ACV (Ej. Los cuatro estudios de los nuevos anticoagulantes orales probados como prevención de infarto cerebral en Fibrilación Auricular excluyeron a los pacientes con falla renal avanzada(6)), y son potencialmente uno de los grupos de pacientes que potencialmente más se beneficiarían de las intervenciones, de comprobarse que tienen un riesgo superior. Pero el primer paso para determinar si un grupo específico de pacientes se debe considerar para una terapia profiláctica, es evaluar la frecuencia de desenlaces negativos en este grupo, de tal manera que se justifique considerarlos para intervenciones.

De esta duda surge nuestra pregunta de investigación, ya que los pacientes con ERC cada vez pareciesen padecer más enfermedades neurológicas y requerir más intervenciones por neurología. La información actual no es suficiente para aceptar o refutar esta aparente realidad, y en consecuencia diseñar estrategias de atención específica a este grupo de pacientes.

## **1.2 Pregunta de Investigación:**

¿Cuáles son los factores que se asocian con la incidencia de ataque cerebrovascular en una cohorte de pacientes adultos con enfermedad renal avanzada?

### **1.2.1 PICOT**

- P: Cohorte de pacientes adultos con enfermedad renal crónica avanzada.
- I: Enfermedad Renal Crónica Avanzada
- C: --
- O: Incidencia de Ataque cerebrovascular agudo (combinado de isquémico o hemorrágico)
- T: Tiempo al evento en meses.

## **2 Justificación de la investigación.**

La incidencia de ACV parece aumentar en pacientes con enfermedad renal crónica, y parece que aumentara más a medida que aumenta el deterioro de la función renal. Pero en el momento no hay información suficiente para asegurar si el aumento del ACV se debe a que la falla renal es “per se” un factor de riesgo para la enfermedad cerebrovascular, se debe a que los pacientes se encuentran más enfermos y tienen más comorbilidades entre las cuales se cuentan causas conocidas de infarto cerebral, o las intervenciones terapéuticas para su falla renal aumentan la incidencia de ACV.

En este contexto se decidió evaluar la incidencia de ACV en una cohorte de pacientes con ERC y evaluar los factores que se asocian a este desenlace.

## 3 Objetivos

### 3.1 Objetivo Principal

Determinar en una cohorte de adultos con enfermedad renal crónica avanzada la incidencia y los factores asociados con la presentación de un primer ataque cerebrovascular agudo.

### 3.2 Objetivos secundarios

- Describir las características clínico demográficas de los pacientes que desarrollan ACV en una cohorte de adultos con enfermedad renal crónica.
- Explorar en una cohorte de adultos con falla renal crónica avanzada si el estadio de la falla renal influye en la incidencia de ACV.
- Establecer si el tipo de terapia dialítica modifica el tiempo a al evento de ACV.
- Determinar la incidencia de Infarto cerebral en una cohorte de pacientes con enfermedad renal crónica avanzada
- Determinar la incidencia de hemorragia cerebral primaria en una cohorte de pacientes con enfermedad renal crónica avanzada.

## **4 Marco Teórico**

### **4.1 El Ataque cerebrovascular**

#### **4.1.1 Generalidades**

El ataque cerebrovascular es un término genérico usado para referirse de manera global al conjunto de enfermedades agudas que se caracterizan por la presentación de infarto o hemorragia en el encéfalo. Los infartos cerebrales arteriales son la mayor parte de estos ataques, constituyendo alrededor de un 80% del total de los casos. La etiología de la oclusión arterial es heterogénea siendo las más frecuentes los cardioembolismos (principalmente desde fibrilación auricular), las lesiones ateromatosis aterosclerótica de grandes arterias que inducen embolismo arterio arterial u infarto hemodinámico por oclusión proximal del vaso y oclusión de pequeños vasos en una forma distintiva de patología llamada enfermedad lacunar(7).

La hemorragia intraparenquimatosa es la otra forma mayor de ataque cerebrovascular. Esta da cuenta de un 15% aproximadamente del total de eventos vasculares cerebrales. Hasta en un 90% de los casos, se estima que corresponden a hemorragias de origen en lipohialinosis hipertensiva, o angiopatía amiloidea de los vasos. El resto de los casos corresponde a una gran variedad de otras causas(8). Finalmente, el 5% restante corresponde a una colección heterogénea de padecimientos que pueden causar lesión vascular cerebral.

#### **4.1.2 Fisiopatología**

El infarto cerebral ocurre cuando la suplencia de sangre arterial se disminuye y está compuesta por varias zonas de tejido a riesgo. En el centro se encuentra el núcleo del infarto, el cual ocurre cuando el flujo de sangre es inferior a 12 cc/min por 100 g de encéfalo, en esta zona el tejido encefálico muere irremediablemente; en la periferia del núcleo del infarto se encuentra la zona de penumbra la cual tiene un flujo de sangre arterial entre 18 y 20 cc / min por 100 g de encéfalo, en esta zona la muerte del tejido esta diferida y es progresiva a medida que la falta de oxígeno agota las reservas metabólicas del tejido. Esta zona es el objetivo real de las terapias de reperfusión, y finalmente en la zona más distante al vaso ocluidos se encuentran las zonas de oligohemia, la cual ocurre con flujo sanguíneo

entre menor a 60 cc / min por 100 g de tejido. En esta zona hay bajo riesgo de muerte del encéfalo, pero la disminución relativa de la perfusión lleva a que haya una disfunción temporal del tejido y lleve a una magnificación aparente del déficit neurológico(9).

En el caso de la hemorragia cerebral la lesión generalmente comienza con la ruptura de una arteriola que se ha ido lesionando previamente al ataque. Esta alteración histológica corresponde a un reemplazo con colágeno de la pared en el caso de la hemorragia hipertensiva, y a un depósito de proteína amiloidea en el caso de la angiopatía amiloidea; se cree que en ambos casos el debilitamiento de la pared lleva a la aparición de un microaneurisma que es la fuente última de la ruptura. Una vez el vaso se rompe el tamaño del hematoma depende del diámetro del vaso lesionado y la extensión de la lesión sobre el mismo. Una vez se ha producido la lesión primaria sobre el vaso, se cree que hay una expansión de la lesión por sangrado secundario de vasos adyacentes que se lesionan con el hematoma, y lesión por respuesta hipóxica circundante(10).

El proceso de daño vascular que lleva al infarto cerebral tiene múltiples factores de riesgo modificables y no modificables. Entre los factores modificables se encuentran plenamente reconocidos la hipertensión arterial, la fibrilación auricular y falla cardíaca, la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia, el hábito de fumar, el consumo excesivo de alcohol, el uso de drogas ilícitas, la obesidad, la inactividad física y las dietas poco saludables, entre otros. Entre aquellos factores no modificables se encuentra la edad avanzada, la genética y el ser hombre (aunque el riesgo de muerte asociado a un ataque cerebrovascular es mayor en las mujeres). En lo que respecta a la hemorragia cerebral el principal factor de riesgo es la hipertensión arterial, la edad, el uso de anticoagulantes y el abuso de alcohol(11).

#### **4.1.3 Carga de la enfermedad**

El ataque cerebrovascular es la segunda causa de mortalidad y años perdidos a nivel mundial según estimados para el 2015(2). Al evaluar entre los tipos de ataque cerebrovascular, se calcula que en el año 2013 el infarto cerebral produjo un total de 3'272,924 (IC95: 2'812.654 - 3'592.5629) muertes, con una incidencia de 6'892,857 (IC 95: 6'549,814 – 7'352,226) en el mundo, mientras que la hemorragia cerebral produjo un total de 3'173,951 (2'885,717 – 3'719,684) muertes con una incidencia de 3'366,175 (IC95: 3'199,978 – 3'543,213) casos(12).

Para Colombia representa la tercera causa de muerte, superada únicamente por la enfermedad isquémica del corazón, y todas las neoplasias agregadas(2). Se calcula que para el 2010 Colombia presentaba una incidencia de 134.95 (89.98-193.25) por 100,000 habitantes-año(13). Las anteriores cifras demuestran que la enfermedad cerebrovascular tiene un impacto importante en la morbimortalidad en nuestra población.

## 4.2 La enfermedad renal crónica

### 4.2.1 Generalidades

La enfermedad renal crónica se define como la anormalidad funcional o estructural del riñón, con una duración igual a superior a los 3 meses, y con implicación sobre la salud (14). Por consenso se clasifica en 5 estadios que se calculan de acuerdo a la tasa de filtración glomerular (TFG), de acuerdo a como se explica en la siguiente tabla, adoptada en la clasificación de Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative(15).

Tabla 1 Clasificación de la falla renal

Estadio	TFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Estadio	
1	≥90	Normal o alto	
2	60 - 89	Leve	
3a	45 - 59	Leve a moderado	Moderado
3b	30 - 44	Moderado a severo	
4	15 - 29	Severo	
5	<15	Falla renal terminal	

Múltiples causas se asocian a la aparición y progresión de la enfermedad renal crónica, entre las cuales hay factores no modificables como la historia familiar de la enfermedad, la edad avanzada y el ser hombre, y factores modificables como son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el uso de cigarrillo, la obesidad, el uso de alcohol y drogas de abuso, el uso de analgésicos, entre otros(16). Es importante notar que muchos de estos factores

de riesgo son compartidos entre la enfermedad vascular cerebral y la enfermedad renal crónica.

#### **4.2.2 Fisiopatología**

La reducción en la función renal es un proceso que puede ser polimorfo y tener un curso variable en el tiempo. Es posible tener una progresión rápida a enfermedad renal avanzada en algunas patologías, pero en general es un proceso que toma años. Las primeras etapas de la enfermedad tienden a ser asintomáticas, e incluso pueden ser reversibles(17).

Pese a que el resultado final es el mismo de falla renal, hay diversos mecanismos de lesión renal pero en general llevan a dos procesos fisiopatológicos(18). El primero consiste en la glomerulosclerosis, en la cual hay en el glomérulo lesión endotelial, proliferación de músculo liso y de células mesangiales y lesión podocitaria. Esto inicia un proceso inflamatorio local que lleva a la remodelación del glomérulo con apoptosis celular y reemplazo por matriz extracelular lo cual lleva a la lesión definitiva del glomérulo. Adicionalmente ocurre el proceso de fibrosis tubulointersticial, la cual tiene una influencia marcada por el exceso de albumina y la inflamación que esta produce. Al suceder esto sucede la activación de fibroblastos y miofibroblastos los cuales llevan a fibrosis intersticial del túbulo. Posterior a esto los túbulos tienen apoptosis celular, lo cual lleva a la aparición de glomérulos atubulares.

#### **4.2.3 Carga de la Enfermedad**

La enfermedad renal crónica es una causa importante de mortalidad a nivel mundial ubicándose como la décima séptima causa de decesos; se calcula que para el año 2015 fue responsable 1'234,900 (IC95: 1'131,700 – 1'282,400) muertes(2). Sin embargo dada la comorbilidad que conlleva se estima que es la décima causa responsable de años de vida perdidos en Colombia para el mismo año(2).

Adicionalmente, la enfermedad renal crónica tiene la particularidad que cuando los pacientes se encuentran en etapas terminales, pueden ser llevados a terapia de reemplazo de función fisiológica. Esta terapia de diálisis tiene la particularidad de inducir costos elevados para el sistema, ya que se calcula que los países desarrollados gastan el 2-3%

del presupuesto de salud en diálisis, mientras que estos pacientes solo representan un 0.02-0.03% del total de asegurados(19).

Apoyándose en las cifras proporcionadas por el sistema de información de alto Costo en Colombia, para el año 2015 se reportaron 962,271 pacientes con enfermedad renal crónica, de los cuales 517,604 pacientes corresponden a enfermedad renal crónica avanzada(20). Esto demuestra que para Colombia es un problema en salud no despreciable.

### **4.3 La enfermedad cerebrovascular en pacientes con enfermedad renal crónica**

En el caso del ACV, pese a que la información publicada muestra una tendencia al aumento de la incidencia de ACV a medida que hay un mayor deterioro de la tasa de filtración glomerular (TFG) (OR para ACV en TFG 60- 90: 1.07 IC95 0.98-1.17; OR para ACV en TFG <60: 1.43 IC95 1.31-1.57)(21), no se ha publicado suficiente información para determinar si ERC un factor de riesgo independiente para ACV, o es debido a que los pacientes con ERC más avanzada, tienen mayor prevalencia y severidad de los factores de riesgo para ACV no controlados (Ej. HTA severa, Fibrilación Auricular, Diabetes mellitus 2 de difícil control, etc.). Adicionalmente, la evidencia sugiere que los pacientes con falla renal que presentan ACV tienen un peor pronóstico funcional, por ejemplo Kim et al(22), encontraron que a los 3 meses los pacientes con TFG  $\geq 60$  ml tenían un mal desenlace funcional en un 31.9% de los casos comparados con un 63.6% de los pacientes con TFG < 30 ml, aunque en el análisis multivariado la diferencia se mantenía entre estos dos grupos (OR 2.37 IC95 1.01 – 6.19) los intervalos de confianza fueron muy amplios y no fue posible establecer que la ERC sea claramente independiente un factor de riesgo para mal desenlace en ACV.

Finalmente, la información actual sugiere que el inicio de la terapia dialítica aumenta la incidencia de ACV, Murray et al(23) encontraron que en 20.969 pacientes que iniciaron hemodiálisis, la incidencia de ACV paso de 0.15 por 100 pacientes-mes un año antes del inicio de la diálisis, a una incidencia de 0.7 por 100 pacientes-mes en los primeros 30 días desde el inicio de la diálisis. Esta información sugiere que la terapia de reemplazo renal podría tener relación con el aumento de la incidencia de manera independiente; sin embargo, este mismo grupo encontró que la incidencia de ACV aumenta paulatinamente

incluso antes de comenzar la diálisis. Este grupo finalmente evaluó los factores asociados con el ACV al iniciar diálisis, pero no la asociación de la diálisis como factor de riesgo en ACV. Cabe resaltar, que en nuestro medio carecemos hasta el momento de la información publicada respecto a la asociación y las características de los pacientes con ERC avanzada, que presentan ACV.

#### **4.3.1 Búsqueda sistemática de la evidencia actual sobre la relación entre la enfermedad Renal crónica y el Ataque cerebrovascular**

Para buscar una síntesis de la literatura en el objeto del presente trabajo, se procedió a realizar una búsqueda de estudios secundarios de la evidencia disponible acerca de la relación entre la enfermedad renal crónica avanzada y la enfermedad vascular cerebral. Se decidió realizar la búsqueda mediante la estrategia de Clinical Queries, dado que esta metodología es una estrategia robusta y precisa(24), además se ha logrado validar en el tiempo su precisión(25). la estrategia de Clinical Queries(26), basa en los trabajos de Shojania et al(27), la cual se ha demostrado tiene una sensibilidad de 0.93 (IC95: 0.86 – 0.97) y una especificidad de 0.97 (0.91 – 0.99). Mediante esta estrategia estandarizada por el motor de búsqueda se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en el tema.

Además de esto se realizó una búsqueda sencilla en LILACS buscando información específica en Latinoamérica. La estrategia de búsqueda bibliografía se reporta en los anexos.

##### **4.3.1.1 Criterios de inclusión para artículos encontrados en la búsqueda de la literatura**

- Revisiones sistemáticas
- Traten sobre enfermedad renal crónica o función renal crónica
- Asociación con enfermedad vascular cerebral
- Los sujetos de investigación son adultos

#### 4.3.1.2 Criterios de exclusión para artículos encontrados en la búsqueda de la literatura

- Evaluar de manera primaria la asociación con otra patología diferente a las dos descritas
- No tener delimitado los grupos etarios, de tal manera que no se pueda obtener de manera clara la información de los adultos
- Evaluar la asociación con condiciones asociadas a las patologías en evaluación, pero no con las condiciones objeto del presente trabajo.
- Baja calidad de la revisión definida como AMSTAR menor a 7.

### 4.3.2 Resultados búsqueda sistemática de la información publicada sobre la relación entre la enfermedad renal crónica y el Ataque Cerebrovascular.

La búsqueda final se ejecutó la tercera semana de marzo de 2017 y se encontraron un total de 651 Registros en pubmed y 5 en LILACS, los cuales fueron recuperados en forma de resumen. Se seleccionaron los que evaluaban la presencia de ERC asociada al desarrollo de ACV.

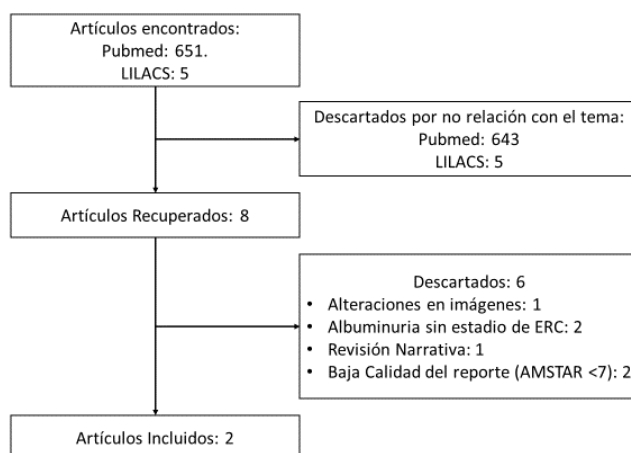


Ilustración 1 Flujograma de evaluación y selección de artículos evaluación sistemática de la literatura sobre ERC y ACV

Se encontraron 8 trabajos que potencialmente eran relevantes para el tema, estos artículos fueron recuperados en texto completo para analizarlos a mayor profundidad. El primer escrito descartado fue debido a que evaluaba la presencia de alteraciones en las imágenes y no el desarrollo clínico de un ACV(28), dos fueron descartados por evaluar la albuminuria pero no el estadio de la falla renal(29,30), uno escrito fue descartado dado que es una revisión narrativa y opinión de un experto(31) y dos fueron descartados por baja calidad de reporte (Masson et al. (32) AMSTAR 5/11 y Rowat et al. (33) AMSTAR 2/11). Los 2 trabajos restantes fueron recuperados para su análisis(21,34).

#### 4.3.2.1 Síntesis de la Evidencia encontrada:

El primer trabajo publicado en 2010 por Lee et al(21), con una calificación AMSTAR de 7/11. La pregunta de investigación fue la relación entre disminución de la TFG y la incidencia de ACV en general; incluyo un total de 21 artículos que cumplían los criterios de inclusión que consistían en haber calculado la TFG, haber determinado la incidencia de ACV durante el seguimiento, corresponder a cohortes prospectivas o cohortes asociadas a ensayos clínicos controlados, haber seguido los pacientes al menos un año y haber estimado el riesgo relativo ajustado para infarto cerebral en TFG de 60-90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> o <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Los autores reportan el número total de ACV en la cohorte que fue de 7863 sobre un total de 284672 participantes.

Para el análisis de TFG de 60-90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> comparado con población de referencia, se encontraron 7 artículos que reportaban información de un total de 16 cohortes. Se encontró para este desenlace una heterogeneidad moderada con un I<sup>2</sup> de 0.38. En este caso el RR fue obtenido mediante un modelo de efecto aleatorio y dio como resultado 1.07 (IC95: 0.98 – 1.17), lo cual se interpreta que en este grupo de pacientes de ERC (estadios 1 y 2) no parece haber asociación de la enfermedad con la presentación de ACV

Para el análisis de TFG de <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> comparado con población de referencia, se encontraron 21 artículos que reportaban información de un total de 29 cohortes. Se encontró para este desenlace una heterogeneidad moderada a alta con un I<sup>2</sup> de 0.69. El RR se calculó mediante un modelo de efecto aleatorio y dio como resultado 1.43 (IC95:

1.31 – 1.57), lo cual sugiere que hay un aumento leve a moderado del riesgo de presentar ACV en pacientes con Enfermedad Renal Crónica avanzada definida como TFG menor a 60. La principal fuente de heterogeneidad que detectaron fue los estudios de pacientes asiáticos comparados con los pacientes no asiáticos, donde los primeros tenían un riesgo relativo mayor (RR-asiáticos 1.96 IC95: 1.73 – 2.23 vs RR-No asiáticos 1.26 IC95: 1.16 – 1.35).

El segundo trabajo publicado por Makin et al(34), con una calificación AMSTAR de 8/11. En esta revisión sistemática la pregunta de investigación fue si la prevalencia de falla renal crónica es diferente en pacientes con infarto cerebral lacunar o enfermedad vascular cerebral de pequeño vaso crónica. Para los objetivos del presente marco teórico acerca del ACV, no nos detendremos en la enfermedad cerebral de pequeño vaso crónica, la cual es una forma diferente de enfermedad vascular cerebral fuera de los objetivos del presente estudio. Los autores identificaron 31 potenciales estudios que evaluaron la función renal en pacientes con infarto cerebral agudo, de los cuales excluyeron 2 por no informar de manera completa los sub tipos de infarto cerebral, y 14 estudios por no reportar la función renal por el sub tipo de infarto cerebral.

Para el meta análisis incluyeron 15 estudios que cumplían los criterios de inclusión que consistían en estudios que midieron la función renal en humanos vivos con enfermedad lacunar sintomática, esto para el análisis de infarto cerebral agudo, los autores excluyeron estudios que incluyeron animales o estudios post mortem, que midieron enfermedad renal pero no evaluaron la función renal o aquellos que solo incluyeron pacientes con enfermedad renal.

En el presente estudio se incluyeron los estudios que reportaban los pacientes con TFG < 60 ml / min, o que reportaban ERC estadio 3 o mayor, o pacientes con albuminuria. El análisis efectuado por los autores fue la comparación del riesgo de falla renal en pacientes con enfermedad lacunar sintomática, comparada con otros subtipos de ACV isquémico. Los resultados obtenidos son reportados en OR y fue realizado por un modelo de efectos aleatorio. Los autores reportaron 3 análisis por subgrupos; el primero de proteinuria que incluyó 3 estudios (total de pacientes 365, y total de eventos 96) con una heterogeneidad baja de 0.34 en el I<sup>2</sup>, que dio como resultado un OR de 0.79 (IC 0.38 – 1.67). El segundo análisis fue de ERC o TFG < 60 ml / min, en el cual incluyeron 8 estudios (con un total de

4656 pacientes y un total de 1549 eventos) con una heterogeneidad alta dada por un I2 de 0.80. El OR fue de 1.02 (IC95 0.66 – 1.56), y finalmente un análisis de un estudio (324 participantes y un total de 192 eventos) que reporto ERC o Proteinuria y que reporto un OR de 0.38 (IC95: 0.21 – 0.68).

Finalmente realizaron un meta análisis con todos los estudios el cual tenía un I2 de 0.76 lo cual muestra una heterogeneidad alta; el OR total fue de 0.88 (IC95: 0.61 – 1.28). En el análisis general incluyeron un total de 5336 pacientes y un total de 1837 desenlaces. Los autores concluyen que no parece haber una relación entre presentar un infarto cerebral lacunar y tener falla renal crónica avanzada cuando se compara con otros subtipos de infarto cerebral.

De estos dos estudios agregativos podemos concluir:

1. La enfermedad renal parece asociarse a la incidencia de ACV cuando la enfermedad renal es avanzada (estadios 3,4 y 5), aunque hay una importante heterogeneidad a este respecto, y el factor que más parece pesar en la heterogeneidad es el origen asiático de los pacientes.
2. La prevalencia de enfermedad renal no parece ser diferente entre los diferentes subgrupos de infarto cerebral, en especial no hay diferencia cuando se compara la enfermedad lacunar con los otros tipos de infarto cerebral. Esto es llamativo, ya que dada la diversidad etiológica en el infarto cerebral se esperaría que un factor de riesgo no fuera similar en todo el espectro de la enfermedad.

## **4.4 Metodología**

### **4.4.1 El estudio de cohorte**

Los estudios de cohorte han sido una pieza fundamental de la epidemiología desde un principio, como lo ejemplifica el estudio seminal durante la epidemia de cólera en Londres en el siglo XIX, el cual logro por primera vez asociar esta enfermedad con la fuente del agua de los afectados(35). Se caracteriza por ser un estudio observacional, por lo tanto, no hay intervención sobre el sujeto a estudio, y se caracteriza por evaluar la asociación entre una exposición y un desenlace; es fundamental entender que la exposición es determinada por

el sujeto por cualquier razón biológica, ambiental o de creencias. La dirección de esta asociación se hace con dirección hacia adelante, lo que se traduce en que se observa la exposición a determinado factor de estudio en los sujetos y se sigue hacia el futuro en el tiempo para evaluar cuales desarrollan el desenlace de interés(36).

Esta evaluación se puede hacer de manera prospectiva, que sucede cuando se ensambla la cohorte en el presente y se sigue en el futuro, o retrospectiva que se realiza cuando se toma una cohorte adecuada de pacientes que ha sido ensamblada en el pasado y se mide el desenlace de interés en el presente. Adicionalmente estos dos enfoques se pueden combinar para dar diseños mixtos. Estos diseños de cohorte se pueden especializar en diseños adicionales como lo son el casos y controles anidado en una cohorte, el estudio de caso-cohorte y los estudios de múltiples cohortes(37).

El estudio de cohorte permite una comparación directa entre expuestos y no expuestos, y puede permitir medir con relativa facilidad múltiples desenlaces. En el escenario ideal se tiene una cohorte cerrada en la que todos los individuos aportan a la cohorte el mismo tiempo, entonces en esta condición se calcula el riesgo de una manera sencilla así(36):

$$\widehat{riesgo} = \frac{\text{numero de casos incidentes}}{\text{numero de personas a riesgo}}$$

Este tipo de incidencia se conoce como incidencia acumulada, y corresponde a una proporción libre de unidades. Solo en el escenario ideal de un seguimiento igual para todos los sujetos es el mejor estimador directo de la incidencia.

Pero en la mayor parte de casos esta incidencia es tan solo una aproximación, porque los sujetos generalmente no aportan el mismo tiempo al seguimiento bien sea porque se pierden, o bien sea porque salen del estudio por riesgos concurrentes. En este caso que es el más común la estimación de una incidencia acumulada es imprecisa y debe considerarse que el mejor estimador es una tasa que se obtiene al dividir los casos incidentes sobre el total de persona-tiempo a riesgo.

$$I = \frac{\text{numero de casos incidentes}}{\text{acumulado de personas - tiempo a riesgo}}$$

Esta medida de incidencia tiene por unidades individuos en unidad de tiempo y se conoce como densidad de incidencia o tasa de riesgo, y se calcula generalmente usando análisis

de supervivencia(38). En el caso de las cohortes dinámicas como las del presente estudio, este tipo de análisis es más adecuado.

#### 4.4.1.1 El diseño de cohorte retrospectiva

La cohorte retrospectiva o histórica, es un diseño que se caracteriza porque los sujetos a estudio son tomados de una cohorte de pacientes ya ensamblada, se seleccionan de acuerdo a criterios de inclusión bien definidos y se siguen hasta otro punto en el tiempo que es posterior al punto de inicio o el presente. Sin embargo, pese a que el diseño es de cohorte retrospectiva, la información no fue tomada retrospectivamente ya que ha sido tomada prospectivamente, aunque generalmente con un propósito diferente del estudio de cohorte retrospectivo, lo cual genera una de las debilidades de este tipo de estudios y es la dependencia en información ya recabada que puede o no ser óptima para el propósito del estudio en particular. En este punto radica la ventaja de las cohortes prospectivas, en la cual la cohorte se ensambla justamente para responder óptimamente la pregunta del estudio. Sin embargo, ambos estudios comparten la fortaleza que consiste en que se puede establecer claramente que la exposición fue previa al desenlace y la información fue tomada de esta manera. Además el riesgo de sesgo de recobro no existe por el mismo motivo(39).

#### 4.4.1.2 Sesgos de los estudios de cohortes retrospectivas

Pese a tener un riesgo menor que otros diseños observacionales, los estudios de cohortes tiene riesgos de sesgos que deben abordarse. El primero corresponde al sesgo de selección el cual se minimiza teniendo claros criterios de inclusión y exclusión, sin embargo la dependencia en información ya consolidada, puede llevar a que exista un riesgo de haber tenido un sesgo en la cohorte y que el investigador no esté al tanto de esto para evaluarlo(40). En este tipo de cohortes puede surgir un sesgo de información que, aunque se minimiza, dado que en general la información de la exposición es necesaria para introducir el sujeto a la cohorte, dado que la información fue recogida con otro propósito es posible que la exposición en particular haya sido evaluada de una manera cruda y se induzca un sesgo de información por clasificación errónea. Afortunadamente dado que este sesgo en general es no diferencial, si introduce un efecto debe ser hacia el efecto nulo. En

el caso de la evaluación del desenlace la medición es intencional del mismo y el riesgo de sesgo es bajo siempre y cuando el evaluador no esté al tanto de la exposición en cada individuo de la cohorte(41). Finalmente, el riesgo de sesgo más grande que puede tener una cohorte retrospectiva es cuando se aleja de su diseño y trata de obtener información de manera retrospectiva acerca de la exposición o los factores asociados; en ese momento el investigador introduce un riesgo de sesgo de recobro (como en los estudios de casos y controles), lo cual deteriora el diseño sin agregar un valor agregado importante. Esta última practica debe evitarse(40,41).

#### 4.4.1.3 Confusión en estudios de cohorte retrospectivos

Los estudios de cohorte retrospectivos ofrecen un reto interesante para el análisis de la confusión. Las variables de confusión son aquellas que guardan una relación directa con la ocurrencia del desenlace, y adicionalmente su distribución es diferente entre los grupos a estudio (las cohortes de expuestos y no expuestos), pero este factor no está en la vía de asociación entre la exposición y el desenlace(42). Este riesgo de confusión se minimiza en los ensayos clínicos mediante la aleatorización, pero los estudios de cohorte son especialmente susceptibles a las variables de confusión, y en especial a las no conocidas. Esto es especialmente importante en los estudios de cohorte retrospectivos, ya que estos al depender de información ya recogida, están potencialmente limitados para obtener toda la información en muchos confusores, lo cual es más fácil de manejar en los estudios prospectivos. Sin embargo, esto no significa que el diseño sea inapropiado, sino significa que el investigador debe reconocer que esta es una debilidad del diseño y que eventualmente sus resultados pueden ser resultados de estas variables de confusión desconocidas y estar abierto a la aparición de nueva información futura. Además cuando detecta variables con potencial de confusión, debe controlarla mediante una técnica apropiada(43).

#### 4.4.2 El análisis de supervivencia

Se conoce como análisis de supervivencia a un conjunto no homogéneo de técnicas estadísticas que permiten analizar datos que tienen como resultado el tiempo hasta que ocurra el desenlace. En general el desenlace es único, pero cuando los desenlaces son

varios puede evaluarse de una manera particular como análisis de eventos recurrentes o de riesgos competitivos(44). Este tipo de análisis también tiene el concepto analítico de censura, que ocurre cuando tenemos información del tiempo de seguimiento de un individuo, pero no conocemos el tiempo exacto de supervivencia, en general porque el paciente sale de nuestra observación antes de tener el evento de interés. Esto en general sucede porque se finaliza el tiempo del estudio, el paciente se pierde al seguimiento, o el paciente sale de manera definitiva del estudio por alguna razón que evita que pueda tener el evento de interés (eventos competitivos)(45).

#### 4.4.2.1 Notación Matemática de los análisis de supervivencia

Una vez expresada el principio teórico de los análisis de supervivencia, lo siguiente como se expresa la notación matemática. Para esto debemos definir una serie de conceptos y terminología(45). Tenemos las siguientes notaciones:

- $T$  denota la variable aleatoria para el tiempo de supervivencia de un individuo
- $t$  denota un valor específico para  $T$
- $\delta$  es una variable aleatoria dicotómica indicando falla o censura:  $\delta=1$  equivale a falla.

Una vez tenemos esto podemos evaluar las funciones matemáticas que se usaran en el análisis de supervivencia. Primero está la función de supervivencia denotada  $S(t)$  que es la probabilidad de sobrevivir mas allá de  $t$ (46).

$$S(t) = P(\text{sobrevivir mas alla de } t) = P(T \geq t)$$

Debido a que  $S(t)$  es una probabilidad siempre debe estar entre 0 y 1, es un numero positivo y cuando  $S(0)=1$  y cuando  $S(\infty) =0$ ; además existen múltiples funciones de supervivencia.

Adicionalmente debemos tener en cuenta la función de riesgo denotada  $h(t)$ , la cual da la tasa instantánea potencial por unidad de tiempo de que el evento ocurra, dado que el sujeto ha sobrevivido hasta el tiempo  $t$ . Por tasa potencial instantáneas significa la probabilidad de tener el evento en el tiempo  $t$  dado que se ha sobrevivido hasta el tiempo  $t$ . Adicionalmente tiene una probabilidad condicional y da una taza que permite expresar en cada  $t$  por unidad

de cambio de tiempo la ocurrencia del desenlace(45). La Ecuación para obtener  $h(t)$  es como sigue:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left( \frac{P(t \leq T + \Delta t \mid T \geq t)}{\Delta t} \right)$$

Pese a que la  $S(t)$  es mucho más sencilla de entender y aplicar, el  $h(t)$  tiene importantes propiedades que la hacen útil. En primera instancia permite hacer un análisis gráfico de la información respecto a si se ajusta a una distribución específica y además los modelos matemáticos de análisis de supervivencia se expresan en forma de  $h(t)$ . Independiente de cual función se prefiera, es posible derivar cada una de la otra, mediante las siguientes ecuaciones(45):

$$S(t) = \exp \left[ - \int_0^t h(u) du \right]$$

$$h(t) = - \left[ \frac{d S(t) / dt}{S(t)} \right]$$

#### 4.4.3 Modelos de Análisis de supervivencia

La información puede evaluarse con diversos modelos matemáticos una vez obtenida; estos modelos se expresan en términos de una fórmula de modelos de riesgos:

$$h_i(t) = h_0(t) * c_i$$

Esta fórmula tiene dos componentes; primero tenemos a  $h_0(t)$  que es la función de riesgo basal, y además tenemos a  $c$  que corresponde a una constante de proporcionalidad. Esta constante  $c$  se construye como una función de  $X$  covariables. Esta constante de proporcionalidad es la parte exponencial del modelo

$$c_i = e^{\sum b_j x_{ij}}$$

En términos generales el análisis de supervivencia puede realizarse de tres maneras, de forma no paramétrica, semiparamétrica y paramétrica. Los modelos no paramétricos no especifican para la función de riesgo ni el riesgo basal ni la constante de proporcionalidad. El modelo matemático depende completamente de datos empíricos(47). Dadas las características de estos modelos, no permiten realizar análisis multivariado.

#### 4.4.3.1 Modelo semiparamétrico de Cox

El modelo de riesgos proporcionales de Cox es el prototipo del modelo de supervivencia semiparamétrico. Se considera semiparamétrico porque solo necesita estimar la parte exponencial de la ecuación de la función de riesgo, de tal manera que permite establecer la influencia de las variables explicativas, dejando indeterminada la función de riesgo basal. Esta propiedad es la que hace más versátil a este modelo, ya que en la mayor parte de las situaciones es de poca importancia el riesgo basal y lo realmente importante es la influencia de las diferentes variables presentes en el modelo.

Su notación matemática es la siguiente:

$$h(t, X) = h_0(t) * e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i}$$

Pese a que el modelo es menos preciso que los modelos paramétricos, es un modelo robusto en la mayoría de casos, siempre y cuando se cumpla la condición de proporcionalidad en la función de riesgo basal muestral.

La medida de asociación que usa el modelo de Cox en general es la razón de riesgos instantáneos, más comúnmente conocida por su nombre en inglés Hazard Ratio (HR). Esta razón de riesgos instantáneos es la que permite comparar mediante un cociente el riesgo entre dos sujetos diferentes. Estos dos individuos pueden ser distinguidos por las diferencias en sus  $X_i$ . Y es allí donde las propiedades matemáticas del modelo de Cox simplifican la obtención de razón de riesgos instantáneos(48).

$$\widehat{HR} = \frac{\hat{h}(t, X^*)}{\hat{h}(t, X)} = \frac{\hat{h}_0(t) * e^{\sum_{i=1}^p \hat{\beta}_i X_i^*}}{\hat{h}_0(t) * e^{\sum_{i=1}^p \hat{\beta}_i X_i}} = e^{\sum_{i=1}^p \hat{\beta}_i (X_i^* - X_i)}$$

Esta propiedad de la formula hace que sea sencillo calcular los HR para el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

#### 4.4.3.2 Modelos paramétricos

Son modelos de supervivencia paramétricos aquellos en que el tiempo de supervivencia se asume que tiene una distribución conocida. Esto hace que en este tipo de modelos tanto el riesgo basal como la parte exponencial de la ecuación están determinados. Estos modelos permiten determinar la probabilidad de la función de densidad  $f(t)$  expresada en términos de los parámetros. En estos modelos se puede obtener los tres parámetros  $f(t)$ ,  $S(t)$  o  $h(t)$ , especificando solo uno. Los modelos paramétricos y su utilidad están fuera de los objetivos del presente trabajo.

## **5 Metodología**

### **5.1 Descripción y Justificación del tipo de investigación**

Se realizó un estudio analítico observacional. Dado que se buscaba un desenlace negativo asociado a la condición de base y la progresión de la misma, se consideró que el diseño apropiado es la realización de un estudio observacional en los pacientes que sufren de la condición y tienen los factores de riesgo. Adicionalmente es un trabajo analítico ya que se pretendió probar hipótesis.

#### **5.1.1 Selección del Diseño**

Se decidió realizar un estudio de cohorte retrospectiva pronóstica. Se decidió un estudio de cohorte dado que se busca la diferencia en la incidencia de ACV en la enfermedad renal avanzada. Y se escogió un diseño de cohorte retrospectiva, ya que desde el punto de vista práctico se ensambla la cohorte sobre una cohorte de enfermedad renal ya en curso, en la cual las variables de interés ya han sido medidas. Finalmente se considera que es un diseño de cohorte pronóstica ya que pretende determinar la incidencia del padecimiento de ACV y de manera derivada establecer el riesgo que tienen los pacientes de acuerdo al estadio de su enfermedad.

#### **5.1.2 Cohorte de estudio**

Los pacientes pertenecen a la cohorte de enfermos con Enfermedad Renal avanzada atendidos por RTS (filial de Baxter de Colombia), la cual administra los servicios de nefrología y diálisis a más de 20.000 pacientes en varias ciudades del país. Los datos de estos pacientes se encuentran en un registro computarizado y una base de Datos diseñados para la cohorte, que ha administrado RTS por más de 3 años. Los pacientes presentan estadios de la enfermedad renal desde 3 hasta 5. Los pacientes que no están en diálisis son seguidos al menos cada 6 meses (la mayor parte cada 3 meses o más frecuente), y una vez su enfermedad renal progresa a la necesidad de diálisis, son seguidos

en cada sesión de diálisis. En esta base de datos se registra los eventos y enfermedades en salud que han ocurrido en el periodo, al mismo tiempo que variables clínicas y paraclínicas.

Dentro de esta cohorte hay un sub grupo de pacientes que pertenecen a la Nueva EPS en particular y que son sujetos por parte de la institución a un programa de control estricto y seguimiento de factores de riesgo vascular, ya que se les ofrece un programa de atención integral (modelo de Centro de Excelencia) para todas sus patologías. En estos pacientes se tiene de manera confiable las causas de hospitalización y muerte, con las fechas de ocurrencia. En el caso de este sub grupo de pacientes la información se ha recogido de manera sistemática y estandarizada desde el segundo semestre de 2013, la limitación es que estos pacientes se encuentran en diálisis.

Adicionalmente hay un subgrupo de pacientes pertenecientes a Compensar que no están en diálisis y también son sujetos a un seguimiento estricto por parte de esta EPS. Se contactó a Compensar a través de RTS para proponer el ensamblaje de estos pacientes en la cohorte. En el mes de diciembre de 2016 en reunión tripartita entre Compensar, RTS y nosotros se consideró la posibilidad de integrar estos pacientes. Compensar estuvo interesada en realizar este proyecto, pero finalmente no fue posible concretar desde el punto de vista práctico el mismo, de tal manera que no fue posible integrar estos pacientes con ERC estadios 3 y 4. De tal manera que la cohorte final está constituida por pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 únicamente.

### **5.1.3 Establecimiento de hipótesis**

#### *Hipótesis Principal*

H1: El riesgo instantáneo de Ataque cerebrovascular agudo se modifica por las características asociadas en los pacientes con falla renal crónica estadio avanzada.

H0: El riesgo instantáneo de Ataque cerebrovascular agudo no se modifica por las características asociadas en los pacientes con falla renal crónica estadio avanzada.

### 5.1.4 Muestreo

Se ensambló la cohorte retrospectiva sobre la cohorte de pacientes con enfermedad renal ya en curso. Se incluirán todos los pacientes que tengan diagnóstico de enfermedad renal crónica avanzada, que se encuentren en seguimiento en la cohorte de pacientes antes descrita perteneciente al subgrupo de pacientes con seguimiento estricto. Se excluirán los pacientes que hayan tenido ACV previo al inicio del seguimiento, o aquellos que tengan datos insuficientes para determinar la ocurrencia de ACV.

Para el cálculo de la muestra se extrapolaron datos de información previa. En base al estudio de Seliger(49) se estima que ajustado por edad los pacientes Caucásicos (que incluyo “blancos” latinos y no latinos) en Estados Unidos, con Falla renal avanzada tienen un RR 6.1 (IC95 5.1 - 7.1) a 9.7 (IC95 8.2 – 11.2); se decidió asumir el RR de 6.1 para el presente calculo. Adicionalmente obtuvimos la incidencia anual en nuestro país se estimó en alrededor de 200 por 100000 personas, de acuerdo a los datos propuestos por la revisión de Lavados et al(50). Dado el HR antes expuesto se calcula que habrá una incidencia anual de 1200 por 100000 personas año de seguimiento.

Para calcular el tamaño muestral se recurrió al programa stata versión 13, y se decidió calcular mediante la fórmula de Schoenfeld(51), la cual permite calcular el número de eventos que se requiere por grupo, usando la siguiente formula

$$N_{eventos} = \left( z_B + \frac{z_\alpha}{2} \right)^2 / (P_A * P_B * \ln(HR))$$

Una vez se obtiene el número de eventos mínimo por grupo, el número de pacientes-tiempo de seguimiento se obtiene de la tasa esperada de eventos así: N eventos/tasa. Stata usa una variación para calcular el tamaño muestral cuando se calcula un solo grupo contra un valor de referencia

Al realizar el cálculo con un  $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.90$ , HR de 6.1 y una probabilidad de falla de 0.0120 (1200 por 100000 personas-año), da una necesidad de 13 eventos por grupo y un total de al menos 1072 pacientes año de seguimiento por grupo.

## **5.1.5 Criterios de Inclusión y exclusión**

### 5.1.5.1 Criterios de Inclusión

- Enfermedad renal crónica avanzada.
- En seguimiento en la cohorte de ERCa ya ensamblada

### 5.1.5.2 Criterio de Exclusión

- ACV previo al inicio del seguimiento en la cohorte
- Datos insuficientes para determinar si presento o no un ACV
- No pertenecer al sub grupo de pacientes dependiente de la Nueva EPS o de Compensar.

## **5.1.6 Elaboración del registro de datos**

Dado que la cohorte retrospectiva de estudio se ensambló sobre una cohorte de pacientes con estrecho seguimiento, se realizó la extracción de los datos de interés por parte de los administradores de la base de datos en Baxter. En el caso de datos faltantes en el registro de los pacientes con estados de falla renal previos a la diálisis y pertenecientes a la EPS Compensar, se planeó realizar una búsqueda cruzada con la base de datos prospectiva de la misma, pero finalmente operativamente no fue posible realizar este último paso. Se diseñó un formato de registro electrónico en el ambiente Excel para digitalizar la información que aún no estuviese digitalizada en el caso que esta existiera, y en este caso se planeó crear un repositorio en papel con cada uno de los CRF de las fuentes primarias no digitales, de tal manera que fuera posible realizar una auditoría de los datos en el futuro de ser necesario. Dado que la información se encontraba toda digitalizada y ensamblada en la cohorte en seguimiento de RTS, no fue necesario realizar este último paso. La base de datos fue recibida encriptada en Excel 2016.

### **5.1.7 Definiciones Operativas para plantear los objetivos de investigación y la pregunta principal de investigación.**

- Ataque Cerebrovascular (ACV) agudo: Incluye todas las lesiones agudas vasculares primarias del encéfalo, independiente de su origen y el tamaño de la lesión residual(7).
- Infarto cerebral: Es un ataque cerebrovascular ocasionado por la isquemia del tejido encefálico. Esta isquemia es lo suficientemente profunda para desencadenar daño definitivo del tejido nervioso. En el caso de una isquemia que no ocasiona lesión definitiva del tejido se usa el nombre de ataque isquémico transitorio(7).
- Hemorragia cerebral: Es un ataque cerebrovascular con extravasación sanguínea ocasionado por la ruptura de un vaso cerebral de manera primaria, por definición se excluye aquellas derivadas de una lesión diferente que lleve al sangrado (ej.: Trauma)(7).
- Falla renal crónica (ER): Daño Renal que se mantiene en el tiempo  $\geq 3$  meses y Filtración glomerular menor a lo esperado para el tamaño y la edad (usualmente se considera al menos TFG  $< 90$  ml/min/  $1,73$  m<sup>2</sup>). Se cataloga en 5 estadios siendo 1 el más leve y el estadio 5 los pacientes sin función renal residual y necesidad de terapia de reemplazo renal(52).
- Falla renal crónica avanzada (ERC): Para efectos del presente trabajo se tratara de los estadios 3,4 y 5. Estos son el estadio moderado, severo y terminal(52).

## **5.2 Plan de Análisis Estadístico**

### **5.2.1 Estadística descriptiva**

Inicialmente se realizó una descripción de las características clínicas y demográficas de los pacientes de la cohorte categorizados según si presentaron ACV. Las variables dicotómicas o nominales fueron resumidas mediante proporciones con estimación de intervalos de confianza. Las variables ordinales fueron expresadas mediante la mediana como medida de tendencia central con estimación de rango cuartiles Q1 y Q3 para estimar las medidas de dispersión. Finalmente, las variables cuantitativas fueron evaluadas para determinar su normalidad usando el test de shapiro wilk y además análisis de graficas usando histogramas

y graficas de cajas. Aquellas que tenían una distribución normal se resumieron mediante media e intervalos de confianza 95%, mientras que aquellas con distribución no normal se expresaron mediante mediana y cuartiles 1 y 3.

Dada la naturaleza de la información obtenida se realizó un análisis de la estructura de la información contenida en la base de datos. Inicialmente se consideró la posibilidad que la información estuviese recolectada de manera transversal en múltiples momentos en el tiempo, de tal manera que no pudiésemos obtener el tiempo exacto de ocurrencia del desenlace. En este caso se había planeado realizar un análisis de panel no balanceado. Al analizar la información contenida en la base de datos de la cohorte de pacientes, se encontró que la base había recolectado la fecha exacta de la ocurrencia del desenlace y además la información no había sido recolectada en un formato de panel, sino directamente para un análisis de tiempo al evento. Dada esta situación se decidió realizar un análisis de supervivencia convencional dado que la estructura de los datos se ajustaba al análisis.

### **5.2.2 Determinación de la tasa de incidencia**

Se planea realizar para el desenlace primario un análisis de supervivencia para el cálculo de la incidencia de ACV de acuerdo. Se utilizó el año como la unidad de medida seleccionada para expresar los desenlaces. Dado la presencia de años bisiestos se decidió realizar el ajuste al año dividiendo por 365.25 como una buena aproximación a la anualización de los días, de acuerdo a lo propuestos por la oficina nacional de estadísticas del Reino Unido(53). Para el análisis se propusieron 3 subgrupos de pacientes que previamente se preveía podían tener diferencias en su comportamiento de incidencia de ACV, y que se justificaba teóricamente introducir en el análisis multivariado. Estos grupos eran tipo de terapia dialítica, sexo y tipo de ACV. Al evaluar la cohorte retrospectiva que ya estaba ensamblada, dado que los registros se hacen por médicos no neurólogos mediante CIE10, se encontró que no era posible determinar la real incidencia de subtipos de ACV.

Se obtuvo la densidad de incidencia de ACV en la cohorte, y se obtuvieron los intervalos de confianza 95%. Se procedió a obtener la densidad de incidencia en grupos de interés considerados a priori como fue el tipo de terapia dialítica y sexo.

### 5.2.3 Análisis univariado

Para la evaluación del análisis univariado de cada una de las variables de interés se realizó mediante modelos gráficos de supervivencia. Para las variables dicotómicas y nominales se usó el test de log Rank. Para variables cuantitativas se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox con una única variable de evaluación.

### 5.2.4 Análisis Multivariado

Para el análisis multivariado se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox, el cual construyó con todas las variables recogidas en la base de datos, a continuación, se construyó un modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustando por las variables, se utilizó el modelo de Efron para manejar los empates. No teníamos interacciones esperadas teóricamente, de tal manera que para evaluar potenciales interacciones no esperadas se usó el paquete de stata de mfp creado por Royston(54), adicionalmente se decidió ejecutar un ajuste de Bonferoni por múltiples comparaciones(55).

#### 5.2.4.1 Variables del modelo

Se utilizaron las variables obtenidas en el modelo y se codificaron de la siguiente manera.  $X_1$ =Edad,  $X_2$ =Sexo,  $X_3$ =Diabetes Mellitus 2 (DM2),  $X_4$ =Hipertensión arterial sistémica (HTA),  $X_5$ =Enfermedad Arterial Periférica (EAP),  $X_6$ =Enfermedad Coronaria,  $X_7$ =Otras Cardiopatías,  $X_8$ =Hemoglobina inicial,  $X_9$ =Colesterol total inicial,  $X_{10}$ =Tipo de diálisis.

#### 5.2.4.2 Notación matemática del modelo

El modelo propuesto quedaría de la siguiente manera con las variables y sin las interacciones.

$$h(t, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, ) \\ = h_0(t) * e^{\alpha_1 X_1 + \alpha_2 X_2 + \alpha_3 X_3 + \alpha_4 X_4 + \alpha_5 X_5 + \alpha_6 X_6 + \alpha_7 X_7 + \alpha_8 X_8 + \alpha_9 X_9 + \alpha_{10} X_{10} + \alpha_{11} X_{11}}$$

#### 5.2.4.3 Estrategia de modelamiento en dirección hacia atrás

Se ejecutó el modelo completo con las variables completas sin interacciones. Después se probaron las interacciones con el método propuesto por Royston(54), dado que ninguna fue significativa se volvió al modelo con todas las variables, y se fueron retirando una a una del modelo comenzando por aquellas con p menos significativa y cada vez se evaluaba si el modelo variaba significativamente de acuerdo al Likelihood Ratio test (LRtest), además se evaluaba el ajuste del modelo de acuerdo a Criterio el criterio de información de Akaike (AIC)(56). Se estableció el nivel de significancia en 0.05 para las variables que permanecieron en el modelo, pero adicionalmente se decidió el modelo con mejor AIC(57).

#### 5.2.4.4 Prueba de proporcionalidad y medidas de ajuste del modelo

Se inicia la prueba del modelo mediante la especificación del mismo con el comando linktest en stata. Este test trabaja bajo la idea que si un modelo esta especificado no es posible encontrar variables significativas. El test usa el valor de la predicción lineal ( $\hat{y}$ ) y el cuadrado de la predicción lineal ( $\hat{y}^2$ ) como los predictores para reconstruir el modelo. Si el modelo está correctamente especificado el  $\hat{y}^2$  debe ser no significativo. Si es significativo al modelo le faltan variables importantes o la función de enlace usada no es la correcta(58).

Un modelamiento de los datos solo es apropiado para derivar conclusiones, si se ajusta al modelo estadístico usado y si cumple los supuestos que el modelo genera. En el caso del modelo de riesgos proporcionales de Cox, el primer supuesto que se debe cumplir es la proporcionalidad tanto del modelo en general, como de las variables que lo componen. En el caso de las variables nominales se realiza mediante métodos gráficos y el uso de residuales de Shoenfeld, además evaluando si las variables son dependientes del tiempo, en cuyo caso tendría que utilizarse la modificación del modelo con variables dependientes del tiempo. En el caso de variables cuantitativas solo se evalúan los residuales y la presencia de variabilidad en el tiempo(58).

Finalmente se evaluó el ajuste del modelo mediante los residuales de cox-snell, y se aplicó el link test para evaluar la especificación del modelo.

El análisis estadístico se realizó en el programa STATA versión 13 (StataCorp. 2013. *Stata Statistical Software: Release 13*. College Station, TX: StataCorp LP).

## 6 Consideraciones Éticas

La presente investigación se basa en una cohorte ensamblada de manera retrospectiva en la cual los participantes ya están participando. Por ningún motivo en el presente trabajo se realizó intervenciones sobre los pacientes o se puso en riesgo mediante alguna intervención directa. Los datos de cada paciente fueron anonimizados de tal manera que no fue posible reconocer o identificar a ningún paciente en el presente estudio. Este procedimiento se por la coordinación de la base de datos en Baxter y se asignó un numero caso para cada paciente, no tuvimos acceso a la base en la cual se resguardo la asociación entre datos identificadores del paciente y el número de caso, esta base quedo a resguardo en la coordinación de la base de datos.

Para los pacientes de los cuales se ha obtenido la información el presente trabajo no representa riesgo, ya que se realizará un estudio sobre la base de los datos ya contenidos. Además, dado que se anonimizarán los datos, no será posible vincular ninguna información a ningún paciente.

Dado que es un estudio sobre información ya recogida, y el protocolo no vulnera la confidencialidad de los pacientes, además que no hay riesgo para los pacientes proveniente de la investigación, consideramos que no era necesario la obtención de consentimiento informado. Se solicitó autorización del comité de ética para este punto.

Los investigadores principales declaramos que no tenemos conflictos de interés comerciales o de financiación para el presente estudio. De hecho, el presente estudio no tiene financiación de fuente diferente a los autores. Sin embargo, los autores reconocemos que ante cualquier investigación no podemos declararnos completamente exentos de conflictos de interés, ya que existe el conflicto académico, el cual puede llevarnos a complacer al medio con resultados positivos. Por lo tanto, hemos establecido, que el análisis se llevara a cabo con el plan de análisis planeado, no buscaremos análisis alternativos en caso de obtener resultados no positivos, y además publicaremos el trabajo independiente de la dirección del resultado.

El presente trabajo se realizó de acuerdo a los preceptos establecidos en la resolución 8430 de 1993 expedida por el ministerio de Salud de Colombia "Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud."

## **7 Valoración por comité de ética de investigación.**

El presente trabajo fue evaluado por los comités de ética de la Universidad Nacional de Colombia y de Baxter Colombia.

El comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia aprobó el proyecto como consta en la ACTA DE EVALUACION: N° 013-173-16 del 28 de Julio de 2016. Adicionalmente, el comité de ética de investigación con seres Humanos RTS Baxter lo aprobó con el Acta N° 004 el día 21 de junio de 2016.

## 8 Resultados

### 8.1 Cohorte de estudio

La cohorte retrospectiva estaba conformada por 6851 pacientes pertenecientes al programa de atención a la enfermedad renal crónica avanzada de RTS – Baxter Colombia. Todos los pacientes pertenecían al programa de seguimiento estricto de la Nueva EPS y se encontraban en Diálisis. La cohorte inicio en 1 de julio de 2013 y los pacientes fueron ingresando progresivamente a la misma, para el presente estudio el seguimiento finalizo el 30 de junio de 2016, para un total de máximo 3 años calendario de seguimiento. Como ha sido especificado previamente pese a que en la cohorte hay en seguimiento pacientes con falla renal estadios 3 y 4, pertenecientes a la EPS Compensar, no fue posible obtener los registros de la cohorte propia de Compensar para introducirlos en la cohorte

### 8.2 Estadística descriptiva

Del total de 6851 pacientes que conforman la cohorte se tuvieron un total de 11742 personas año de seguimiento. La edad promedio al ingreso a la cohorte fue de  $61.8 \pm 15.8$  años y 3993 personas fueron hombres lo que da cuenta de 58.3% de la cohorte. En total durante el seguimiento se registraron 206 primeros ACV lo cual es el 3.0% del total de pacientes. Dentro de las variables propuestas la cohorte no tenía información respecto a los hábitos de consumir alcohol o fumar, así que no fue posible introducir estas variables al trabajo. No fue posible determinar la frecuencia de infarto y hemorragia cerebral debido a que 181 (87.7%) de los ACV estaban catalogados como no especificado

Se obtuvo en la presente cohorte una densidad de incidencia de 1754.36 (IC 95%: 1530.43 – 2011.06) ACV por 100000 personas-año de seguimiento.

Las variables obtenidas se sintetizan en el siguiente cuadro

Tabla 2: Estadísticas descriptivas de las variables evaluadas

Variable	Medida de Resumen*	Tipo distribución <sup>¥</sup>
Sexo	Femenino Masculino	2858 (41.7%) 3993 (58.3%)
Edad	63 [52-73]	No normal
DM2	3131 (45.70%)	
HTA	5860 (85.53%)	
Enfermedad Arterial Periférica	157 (2.29%)	
Enfermedad Coronaria	655 (9.56%)	
Otras Cardiopatías	375 (5.47%)	
Hemoglobina (Hb) al ingreso en g/dL	11.40±1.79	Normal
Colesterol total al ingreso en mg / dL	171 [143 – 205]	No normal
TAS al ingreso en mm Hg	131 [120 – 150]	No normal
Tipo de Diálisis	Hemodiálisis Peritoneal	3808 (55.58%) 3043 (44.42%)
*Corresponde en ordinales a n(%); continuas con distribución normal $x \pm DE$ ; continuas con distribución no normal Mediana [Q1 – Q3]		
<sup>¥</sup> La evaluación de la distribución grafica de la normalidad se encuentra en los anexos		

Al analizar las variables cuantitativas tanto gráficamente como mediante test matemáticos de normalidad, se concluyó que solamente la hemoglobina tenía un comportamiento normal. Aunque por el tamaño muestral hubiésemos podido manejar todas las variables como normales, decidimos evaluar la edad, el colesterol y la TAS como no normales.

Al graficar la incidencia de ACV se obtuvo una gráfica de Nelson Aalen que muestra la incidencia durante el seguimiento de tres años de la cohorte.

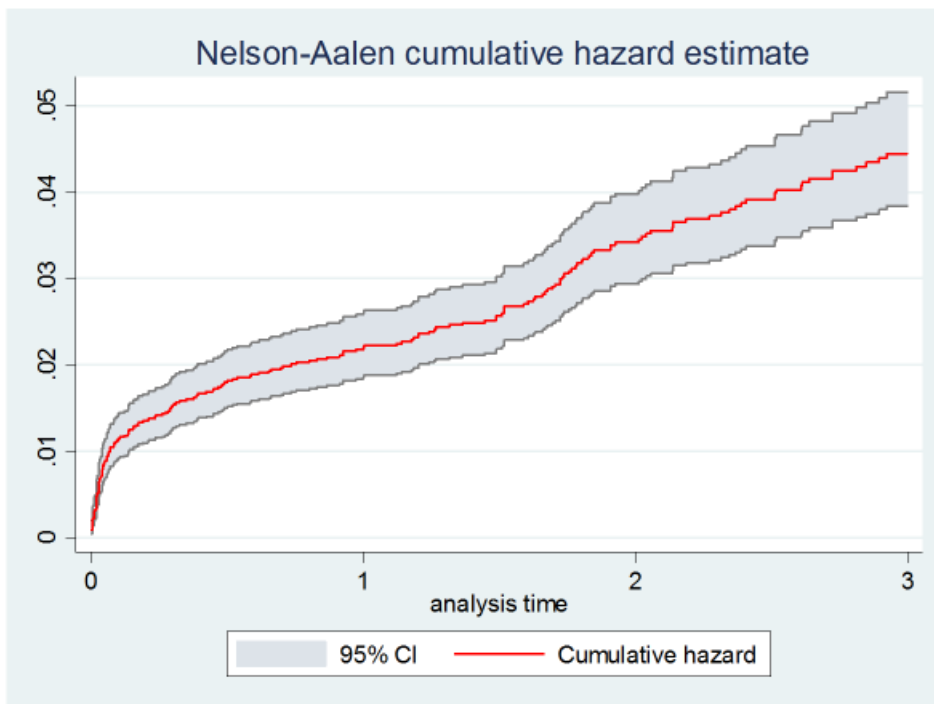


Ilustración 2: Grafica de Nelson Aalen sobre incidencia de ACV en la cohorte

### 8.3 Análisis Univariado

El análisis univariado mostro que entre los pacientes que presentaron ACV y aquellos que no solo tres variables eran significativamente diferentes entre los dos grupos: La edad mostraba que en promedio al inicio del seguimiento los pacientes que tuvieron ACV eran 7 años más viejos, adicionalmente en el grupo de pacientes con ACV había una mayor proporción de diabéticos y finalmente en el grupo de pacientes con ACV había una mayor probabilidad de diálisis peritoneal. La tabla muestra el análisis univariado para todas las variables.

Tabla 3: Análisis univariado de las variables evaluadas

Variable	Estadística	ACV (n=206)	No ACV (n=6644)	p
Sexo Femenino	Log Rank	88 (42.7%)	2770 (41.7%)	0.764
Edad	Riesgos prop	70[62-76]	63 [52-73]	<b>&lt;0.001</b>
DM2	Log Rank	121 (58.74%)	3010 (45.3%)	<b>&lt;0.001</b>
HTA	Log Rank	176 (85.4%)	5684 (85.5%)	0.702

Enf Art Periférica	Log Rank	9 (4.4%)	148 (2.2%)	0.070
Enf Coronaria	Log Rank	30 (14.6%)	625 (9.41%)	<b>0.036</b>
Otras cardiopatías	Log Rank	8 (3.9%)	367 (5.5%)	0.765
Hb Inicial (g/dL)	Riesgos prop	11.38±1.72	11.4±1.79	0.296
Colesterol inicial (mg/dL)	Riesgos prop	173[145-211]	171[143-204]	0.534
TAS inicial mm Hg	Riesgos prop	132[120-147]	130[120-150]	0.739
Diálisis peritoneal	Log Rank	106 (51.1%)	2936 (44.2%)	<b>0.028</b>

## 8.4 Análisis Multivariado

El modelo inicial constaba de las 11 variables descritas. Se decidió incluir tanto antecedente de HTA como TAS inicial dado que aunque tienen riesgo de colinearidad, ambas evalúan situaciones diferentes. LA HTA evalúa la historia personal de riesgo por vasculopatía crónica, mientras que la TAS evalúa la respuesta actual del sistema vasopresor.

El modelo inicial obtenido con las 11 variables era significativo con un LR para chi<sup>2</sup> de 72.70 y una p >0.001. No teníamos ninguna interacción teórica que consideraremos teóricamente importante De tal manera que se decidió no introducir en este paso interacciones en el modelo. En todo caso se corrieron mediante el comando de mfpigen las interacciones posibles, y había 3 con valor significativo, pero dado que ninguna tenía sustento teórico para usarse, y además al hacer el ajuste de Bonferoni por múltiples comparaciones, esta significancia desaparecía. Se decidió no introducirlas en el modelo. Los valores de p para las interacciones se pueden consultar en el anexo.

Tabla 4: Resultados Modelo Inicial de Riesgos proporcionales de Cox sin interacciones

Variable	HR	E.E	Z	Valor p	IC 95%
Sexo femenino	1.074	0.157	0.48	0.628	0.806 – 1.430
Edad	1.036	0.006	6.58	<0.001	1.025 – 1.047
DM2	1.418	0.209	2.37	0.018	1.062 – 1.893
HTA	0.828	0.165	-0.95	0.343	0.560 – 1.224

E. Arterial Periférica	1.334	0.461	0.83	0.406	0.676 – 2.630
Enfermedad Coronaria	1.177	0.237	0.81	0.417	0.794 – 1.745
Otras Cardiopatías	0.735	0.267	-0.85	0.397	0.361 – 1.498
Hb por g/dL	0.928	0.039	-1.76	0.078	0.855 – 1.008
Colesterol por mg/dL	1.0001	0.0014	0.11	0.916	0.997 – 1.002
TAS mmHg	1.0001	0.0032	0.04	0.970	0.994 – 1.006
Diálisis Peritoneal	1.392	0.202	2.28	0.023	1.047 – 1.849

A partir de este modelo se comenzó con una metodología backwards a retirar variables del modelo, evaluando en cada paso el LR y la comparación con modelo previo.

Tabla 5: Proceso de obtención del modelo optimo mediante metodología hacia atrás

Modelo	Descripción del modelo	LR modelo	p LRtest con respecto a modelo previo	AIC
A	Modelo completo	72.70	-	3454.852
B	A - TAS	72.20	0.969	3452.854
C	B - Colesterol	72.68	0.915	3450.865
D	C - Sexo	72.41	0.603	3449.135
E	D – Enfermedad Coronaria	71.83	0.443	3447.723
F	E – Otras cardiopatías	71.09	0.392	3446.456
G	F – E. Arterial periférica	70.44	0.418	3445.113
H	G - HTA	69.66	0.377	3443.894
I	H - Hb	66.26	0.066	3445.286

Al evaluar la selección mediante la metodología hacia atrás se concluye que pese a que en el modelo H la hemoglobina no es significativa al evaluar el AIC este modelo es el que minimiza mejor este parámetro, y sugiere que este modelo da la mejor estimación de la asociación de las covariables con la variable dependiente. Dado lo anterior se escoge un

modelo con las siguientes 4 variables: Edad, antecedente de DM, Hemoglobina y tipo de diálisis.

Tabla 6: Modelo de riesgos proporcionales de Cox optimo

Variable	HR	E.E	Z	Valor p	IC 95%
Edad	1.036	0.006	6.61	>0.001	1.025 – 1.047
DM2	1.454	0.207	2.63	0.009	1.100 – 1.923
Hb por g/dL	0.926	0.039	-1.84	0.066	0.855 – 1.005
Diálisis Peritoneal	1.405	0.196	2.43	0.015	1.068 – 1.848
Log likelihood = -1717.9471; LR chi2(4) = 69.66; Prob > chi2 = 0.0000					

## 8.5 Prueba del modelo

### 8.5.1 Evaluación de especificación del modelo

El linktest muestra un resultado de  $\hat{h}^2$  con una p de 0.686, lo cual es compatible con la adecuada especificación del modelo y presencia en el mismo de suficientes variables explicativas.

### 8.5.2 Evaluación del supuesto de proporcionalidad

#### 8.5.2.1 Evaluación de variables covariables en el tiempo

A continuación, se inició con la prueba de la proporcionalidad del modelo. Primero se realizó la evaluación a las covariables para determinar si son variables en el tiempo usando dos ensayos el primero con la función de tiempo t y la segunda con  $\ln$  de t, en ambos casos fue no significativo como se puede observar en la tabla anexa, lo cual se ajusta

Tabla 7: Evaluación para covariables variables en el tiempo

Variable	HR	E.E	p	HR	E.E	p
	Función de tiempo t			Función de tiempo $\ln$ de t		
Edad	1.001	0.006	0.827	1.001	0.003	0.647
DM2	1.182	0.195	0.312	1.090	0.078	0.225

Hb por g/dL	0.941	0.047	0.222	0.971	0.020	0.165
Diálisis Peritoneal	1.265	0.205	0.147	1.045	0.73	0.531

### 8.5.2.2 Evolución de supuesto de proporcionalidad mediante residuales

La segunda prueba para evaluar el supuesto de proporcionalidad se realizó mediante la prueba de los residuales de Schoenfeld con una función de tiempo sin transformaciones, los cuales fueron negativos para todas las covariables y el test global, como se muestra en la siguiente tabla

Tabla 8: Evaluación del supuesto de proporcionalidad mediante residuales de Schoenfeld

Variable	rho	Chi2	gl	p
Edad	0.016	0.04	1	0.839
DM2	0.072	1.04	1	0.307
Hb	-0.082	1.48	1	0.224
Diálisis	0.102	2.17	1	0.141
GLOBAL	---	4.65	4	0.325

### 8.5.2.3 Evaluación grafica del supuesto de proporcionalidad

Se evaluó la proporcionalidad de los dos grupos para las variables dicotómicas de DM2 y Diálisis. En el caso de DM se encontró lo siguiente:

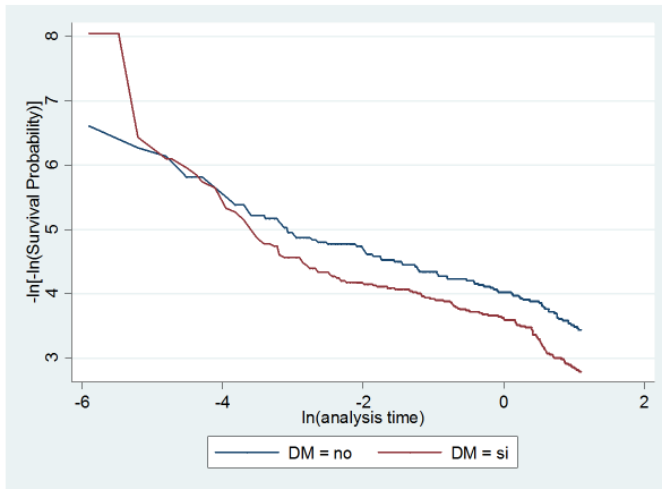


Ilustración 3: Evaluación grafica de la proporcionalidad para Diabetes Mellitus

Se observó que las gráficas se cruzan en 3 puntos, lo cual pone en duda la proporcionalidad real de los grupos para esta variable. Dado lo anterior se procedió a estratificar el modelo en base a esta variable para evaluar si variaban de manera importante la estimación de los parámetros. Se encontró que la variación era pequeña y de hecho eran similares a los del modelo final, de tal manera que esto llevo a la conclusión que en realidad los grupos son paralelos. La tabla anexa muestra los resultados

Tabla 9: Modelo de Cox con las variables finales estratificando por DM

Variable	HR Estratificado para DM2	HR Estratificado para no DM2	HR estimación modelo general
Edad	1.032	1.040	1.036
Hb	0.917	0.933	0.926
Diálisis peritoneal	1.251	1.523	1.405

Para el caso de diálisis la evaluación grafica mostro lo siguiente:

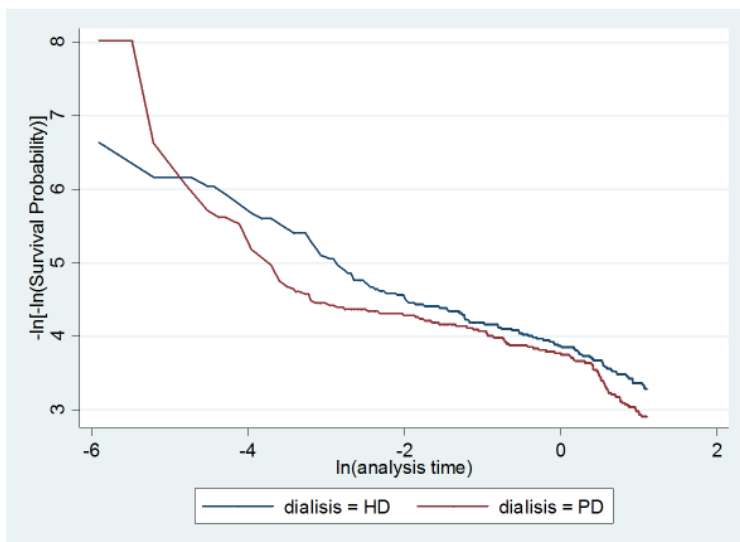


Ilustración 4: Evaluación grafica de la proporcionalidad para tipo de diálisis

Al igual que con la DM en la gráfica existía puntos de cruce, aunque solo era uno. Se procedió a realizar el mismo procedimiento estratificando por diálisis para evaluar el cambio en la estimación de los parámetros. Al igual que en el caso de DM2 para el tipo de diálisis los estimadores también son similares, sugiriendo que en realidad los grupos son proporcionales.

Tabla 10: Modelo final de Cox estratificado por tipo de Diálisis

Variable	HR Estratificado hemodiálisis	HR Estratificado diálisis peritoneal	HR estimación modelo general
Edad	1.027	1.045	1.036
DM2	1.350	1.572	1.454
Hb	0.952	0.893	0.926

Adicionalmente para ambas variables se ejecutó la gráfica de análisis de valores observados Vs valores estimados. Como se puede observar en ambas graficas el valor observado mediante Kaplan Meier y los valores estimados mediante Cox (que tiene implícita la proporcionalidad), son muy similares, lo cual sugiere que las variables evaluadas cumplen el supuesto de proporcionalidad.

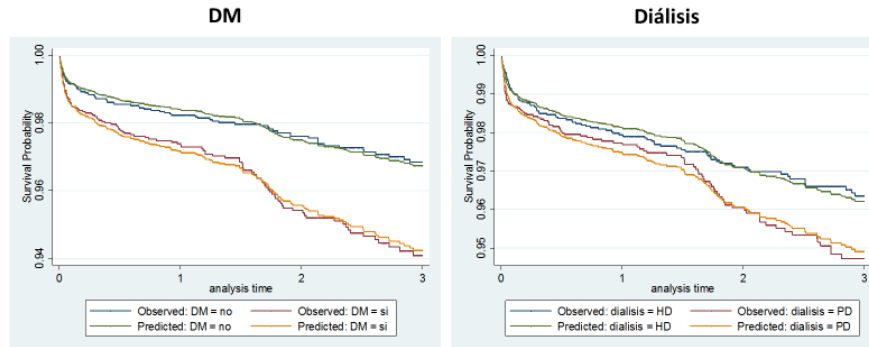


Ilustración 5: Evaluación grafica de valores observados Vs valores estimados de variables dicotómicas del modelo de Cox

#### 8.5.2.4 Conclusión de la evaluación del supuesto de proporcionalidad

Al evaluar los supuestos de proporcionalidad del modelo se llega a la conclusión que no se viola el supuesto. Primero el análisis por covariables variables en el tiempo y por residuales nos permiten rechazar la hipótesis de variación en el tiempo. Segundo para las variables evaluadas gráficamente, pese a que hay puntos en que las curvas se cruzan entre los grupos, al evaluar los parámetros estimados al estratificar son similares lo cual está a favor de considerar a los grupos proporcionales, además las gráficas de observados contra estimados muestran una superposición importante lo cual apoya la proporcionalidad de los grupos.

### 8.5.3 Evaluación de la bondad del Ajuste

Al evaluar la bondad del ajuste mediante los residuales de Cox Snell mediante la evaluación grafica se observa que el modelo se ajusta tiene un moderado ajuste a los datos, sin embargo, no deja de ser notorio una pérdida del ajuste a la cola derecha de la gráfica, esto puede ser por la reducción de la muestra hacia el final del seguimiento.

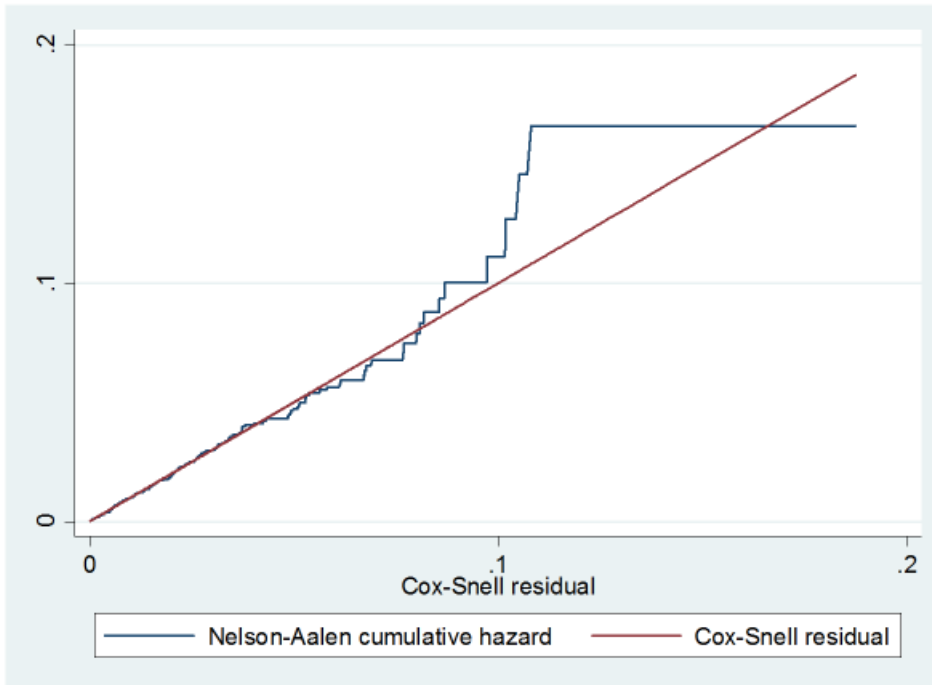


Ilustración 6: Graficación de la bondad del ajuste del modelo por residuos de Cox-Snell

#### 8.5.4 Evaluación de puntos influyentes

Se evaluó la presencia de puntos influyentes mediante DFBETA, Lmax y desplazamiento de log-likelihood. No se encontraron puntos especialmente influyentes. Se puede revisar graficas en anexos.

Se anexa al final el resultado del programa .do usado en el presente análisis.

## 9 Discusión

El desarrollo de un ataque cerebrovascular en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada es cada vez más reconocido como una asociación relevante y con importancia clínica (59). Múltiples trabajos han mostrado una asociación fuerte con enfermedad cardiovascular en la cual se ha demostrado que los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada tienen una mortalidad mayor que los pacientes con función renal normal, y esto es posterior a controlar por factores usuales de confusión(3). Sin embargo, la asociación con ataque cerebrovascular esta menos definida. Pese a que los estudios agregativos han mostrado que los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada tienen una mayor incidencia de ACV comparados con pacientes con función renal normal, no está demostrado que la enfermedad renal por sí misma sea un factor de riesgo independiente(21).

Además, dado lo polimorfo que es el ataque cerebrovascular, la importancia de un factor de riesgo conocido puede variar de manera significativa entre diversas regiones del mundo(60), y es necesario tener información local para poder evaluar la relación e importancia de la misma en el propio medio. Esta duda y la ausencia de información relevante en nuestra región, llevo al diseño del presente trabajo.

Como primera medida al evaluar la densidad de incidencia en nuestra cohorte se ubicó en 1.7 por 100 personas año, lo cual es una frecuencia elevada, comparado con los hallazgos de estudios previos que han encontrado una incidencia alrededor de 1.2 por 100 pacientes años en pacientes con diálisis en etapa de mantenimiento(49,61). Nuestra incidencia un poco más alta podría estar en relación que los pacientes seguidos en la cohorte RTS tienen un seguimiento más estricto que permite identificar todos los desenlaces, aunque por otro lado la explicación podría radicar en que tenemos una mayor incidencia asociada y no había sido detectado. También debe tenerse en cuenta que la cohorte fue ensamblada en julio de 2013, y una parte de los pacientes ya se encontraban en diálisis incluso años antes, y es posible que hayan presentado el evento en el seguimiento durante la cohorte de manera temprana, aunque su tiempo de exposición real sea más largo.

Cuando analizamos el contexto de ACV en pacientes en diálisis, pero tomando en cuenta tanto los pacientes incidentes al procedimiento, como los prevalentes en el mismo, el panorama tiene una mayor heterogeneidad. En un trabajo sobre registros de pacientes en diálisis en Taiwán que incluyó información de un poco más de 80000 pacientes, se encontró una tasa de eventos de 1,02 x 100 personas-año para infarto cerebral y 1,00 x 100 personas-año para hemorragia cerebral, lo cual da una tasa combinada cercana a 2,02 x 100 personas-año, sin embargo la validez en nuestro medio es cuestionable, dada la alta tasa de eventos hemorrágicos, incluso aceptando la evidencia empírica de un mayor riesgo de hemorragia en esta población(62). El otro problema en este trabajo es que no hay certeza que sean un primer ACV. Esta información la podemos contrastar con los hallazgos del programa CHOICE (Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD), que mostro en 1041 pacientes incidentes a diálisis una tasa de eventos de ACV de 4,9 por 100 personas-año, la cual es bastante alta, pero provenientes de una población altamente seleccionada(63), aunque en esta población si tenemos la certeza de que corresponden a un primer ACV. Esta gran heterogeneidad se puede sintetizar en los hallazgos usando bases de datos de MEDICARE del grupo de Murray, que encontró que de acuerdo al grupo poblacional el riesgo varia marcadamente entre 0,8 y 8,8 x 100 personas-año(23). Sin embargo, todos los trabajos han evidenciado que independiente de su heterogeneidad, los pacientes con ERC tienen un riesgo de presentar un ACV que esta alrededor de 10 veces lo esperado para la población general(64). Esto también aplica para nuestro medio, ya que el Global Burden of Disease estima que para nuestro país en 2010 hubo una incidencia combinada de ACV alrededor de 0,134 (0,089 – 0,193) x 100 personas-año en la población general(65), que corresponde a poco menos de la 10 parte de lo encontrado por nosotros de 1,75 (IC 95%: 1,53 – 2,011) por 100 personas-año.

Debe recalcar que esta incidencia es para pacientes en estadio 5 de la falla renal, debido a que los pacientes en estadios 3 y 4, también buscados para el presente estudio, no pudieron incluirse en la cohorte debido a que la presencia de desenlace ACV y la fecha del mismo, no pudieron ser obtenidas a tiempo de la EPS Compensar. Esto menoscaba las posibles conclusiones a las que podemos llegar, dado que no nos es posible evaluar de manera efectiva si la incidencia varía de acuerdo a la fase de ERC, y si el deterioro de la función renal está directamente relacionado con la presentación de ACV.

Las variables demográficas de los pacientes de la cohorte, muestran una cohorte con un mayor componente de hombres, siendo un total de 58.3% del total. La edad promedio es

similar a la encontrada en otros trabajos, y además una prevalencia de diabetes mellitus del 45.7%, lo cual está cercano a lo encontrado en los estudios observacionales en diferentes regiones del mundo(66). Los mismo sucede con la prevalencia cercana de al 80% de HTA, la cual está en línea con la mayor parte de trabajos publicados(67), aunque la medición de TAS nos muestra que pese a tener el antecedente de HTA en una proporción elevada de pacientes, la media de control de la TA es buena, estando bajo la meta de 140 mmHg. Cabe anotar que en el presente trabajo no estamos hablando de relación causal asociada con la ERC, de tal manera que esta alta prevalencia de HTA no puede interpretarse como una asociación causal.

Respecto a las otras variables obtenidas, se observa en promedio una hemoglobina en el rango de anemia leve, pero esto no extraña dada la población de enfermos renales, y además se encuentra un colesterol total con una mediana de 171 mg/dL, que presupone un valor tolerable para pacientes con este tipo de padecimientos. Finalmente, era uno de nuestros objetivos determinar el tipo de ACV en el grupo de pacientes. Pese a que se registraron todos los ACV sufridos por los pacientes de la cohorte, el protocolo actual se integró cuando la cohorte llevaba dos años en curso y durante el diseño inicial no se contempló recoger la información sobre el tipo de ACV.

Al analizar las covariables en el análisis univariado, se encontró que las diferencias entre el grupo de pacientes con ACV y el grupo de pacientes sin ACV son significativas para las siguientes. Primero, la mediana de edad es mayor en pacientes con ACV (70 Vs 63 años), lo cual usual dado que el principal factor de riesgo para desarrollar ACV es el envejecimiento(11). Segunda, la prevalencia de Diabetes Mellitus fue mayor en el grupo con ACV, lo cual tampoco es atípico debido a que esta patología es un factor de riesgo para ACV que aumenta el OR 1.36(68). Tercera, se observaba una asociación entre el antecedente de enfermedad coronaria y ACV, donde el grupo que tuvo ACV tenía una prevalencia más alta. Lo cual también es una asociación que se ha encontrado en diversos estudios previos(69). Finalmente, la mayor prevalencia de diálisis peritoneal en el grupo de ACV, comparada con el grupo de hemodiálisis, es un resultado que ya ha sido visto en otras cohortes(70), pero no es consistentemente encontrado en todos los trabajos(62).

Lo siguiente consistió en elaborar el modelo multivariado que mejor soportara la parametrización encontrada. Se decidió incluir todas las variables en el modelo inicial, para

usar una estrategia hacia atrás. Realizar la selección en base únicamente al valor de  $p$  es un enfoque no recomendado, ya que en el modelo no solo se busca las variables significativas, sino obtener el modelo que tenga la parametrización más precisa(57); adicionalmente previamente se ha demostrado que el uso de métodos paso a paso no tienden a dar la solución que mejor maximice el poder del modelo(71). Por lo anterior se decidió usar el AIC como guía para obtener el modelo más parsimonioso posible pero simultáneamente más preciso, basándose en el principio del modelo con menor entropía(72). Respecto a las interacciones, desde el punto de vista teórico es mejor solo incluir aquellas que tienen un sustrato teórico previo. Sin embargo se decidió evaluar mediante la propuesta de Royston(54) las posibles interacciones. Empero hay que tener en cuenta que el proceso de Royston evalúa el modelo con cada interacción posible entre las variables, y esto hace que en realidad se generen múltiples comparaciones, por lo cual aumenta la probabilidad de un valor significativo solo por el azar(55). Dado lo anterior la solución más sencilla es la de Bonferroni, que consiste en ajustar por el número de comparaciones que en este caso fueron 55 lo que nos daría que solo es significativa la interacción con una  $p < 0.001$ .

Finalmente obtuvimos el modelo final para la incidencia de ACV que incluyó tres de las cuatro variables que propuso el análisis univariado, y además incluyó la Hemoglobina, esta última sin ser significativa, pero como lo muestra el valor AIC de 3443.894, era el modelo que daba la mejor parametrización. Se encontró que la edad por cada año aumenta el HR 1.036, tener diagnóstico de diabetes mellitus aumenta HR 1.45 y estar en diálisis peritoneal aumenta el HR a 1.405 comparado con hemodiálisis. Las dos primeras asociaciones no son atípicas y son esperadas, dado que son probablemente dos de los principales factores de riesgo para ACV(11). Es llamativo el resultado de la diálisis peritoneal comparada con la hemodiálisis, como ya hemos descrito es un hallazgo inconsistente en los estudios. Una opción es que los pacientes más enfermos y con mayor riesgo sean asignados a una u otra modalidad de diálisis(73), o que en realidad la diálisis peritoneal aumente el riesgo potencialmente en pacientes con ciertas condiciones (viejos diabéticos)(74). Cabe recordar que esta interacción teórica en nuestro modelo tuvo una  $p$  de 0.4 cuando se evaluó para potencialmente introducirla al modelo.

La prueba del modelo mostro que este estaba bien especificado, así que se prosiguió con el mismo. La evaluación del supuesto de proporcionalidad, mostro que los resultados de las pruebas gráficas arrojaban dudas sobre la proporcionalidad de dos de las variables, pero al

estratificar por estas variables y al evaluar la gráfica de observados contra predichos, se concluyó que estas variables en realidad si se ajustan al supuesto de proporcionalidad. Finalmente, la bondad del ajuste mediante residuales de Cox Snell mostro de manera gráfica un modelo con un ajuste bueno a moderado, con un peor ajuste hacia la cola derecha. Es posible que nuestro modelo tuviese un mejor ajuste si hubiésemos tenidos algunas variables adicionales que no fueron medidas.

Al evaluar los sesgos potenciales encontramos que el presente trabajo puede tener riesgo de sesgo de selección en la forma de sesgo de referencia, debido a que los pacientes fueron ingresados a la cohorte porque fueron enviados por sus empresas aseguradoras a tratamiento en RTS, pero bien existe el riesgo o que bien los pacientes más sanos o más enfermos hayan sido enviados por su asegurador a otra compañía, o bien los haya conservado en sus centros propios. Respecto al sesgo de selección para ingresar a la cohorte, consideramos que el riesgo es muy bajo, ya que seleccionamos a todos los pacientes en seguimiento. No parece el caso, dado que en general los pacientes del presente estudio son de la Nueva EPS, la cual tiene un contrato integral con RTS, pero siempre existe este riesgo. El riesgo de sesgo de desgaste es bajo en el presente estudio, debido a que los pacientes son seguidos estrictamente y localizados por el personal de RTS. El riesgo de sesgo de información parece bajo debido a que la cohorte fue estructura y seguida de manera sistemática y definida previamente. Sin embargo, pese a que no introduce un sesgo, la manera como se midió el ACV nos llevó a no poder determinar el tipo del mismo. Además, no parece haber riesgo de sesgo de detección diferencial, ya que todos los pacientes fueron llevados a los mismos estudios diagnósticos. Finalmente, el riesgo de sesgo de confusión se considera bajo, debido a que se controló por variables de confusión, aunque siempre los estudios observacionales tienen el riesgo de presentar confusión con una variable no observada.

Dentro de los aciertos de presente trabajo se encuentra que es el primer trabajo que genera datos locales en Colombia, y en general en Latinoamérica sobre la asociación entre enfermedad renal crónica avanzada y la presentación de ataques cerebrovasculares. Además, pese a que es un análisis de cohorte retrospectiva, los pacientes fueron evaluados y recogidos los datos de forma prospectiva, de tal manera se minimizo el riesgo de sesgo de recobro de la información; muchos de los estudios previos han sido realizado sobre cohortes de pacientes pero cuyos registros han sido evaluados retrospectivamente, o sobre

cohortes de seguimiento de infarto cerebral o diabetes mellitus tipo 2, que se ha hecho un sub análisis para la asociación entre ERC y ACV(21). Finalmente, los resultados están en consonancia con lo descrito en la literatura acerca de la frecuencia de eventos y los factores asociados, esto informa sobre la validez externa de los hallazgos, y permite estar serenos respecto a la posibilidad de extrapolar los resultados de otras regiones del mundo para nuestra población. En este punto cuando hablamos de nuestra población es en general Colombia, debido a que por la estructura de RTS, los pacientes provienen de unidades renales en todo el país.

En la misma línea el presente estudio también tiene debilidades y limitaciones. Primero su diseño de cohorte retrospectiva, nos llevó a no poder tener la información del tipo de ACV, lo cual hubiese sido interesante para evaluar las diferencias potenciales en los factores de riesgo entre infarto cerebral y hemorragia cerebral. Otra debilidad del presente estudio fue la imposibilidad para recuperar la frecuencia de eventos de los pacientes en estadio de falla renal 3 y 4, lo cual nos imposibilitó para evaluar la tasa de incidencia en cada estado, y no nos permitió evaluar si el estadio de la falla renal modificaba el riesgo de desarrollar un ACV. Finalmente, debido a que solo se obtuvo información de población con falla renal terminal, los hallazgos actuales solo son extrapolables a este grupo de pacientes, que son la minoría dentro de la enfermedad renal crónica.

Tomando en cuenta lo anterior, se estima que hace falta mayor investigación en el tema. Como primera medida dado que la cohorte prospectiva sigue ingresando pacientes, creemos que se debe realizar una recolección de datos más precisa alrededor de los desenlaces neurológicos, que nos permitan evaluar no solo la presencia o no de la enfermedad, sino el tipo de la misma, la evolución de la misma e incluir escalas estandarizadas que hagan más fácil y reproducibles las comparaciones. En nuestro concepto, no solo se debe evaluar ACV, sino deterioro cognitivo y epilepsia en esta población. Segundo es necesario evaluar la manera como se asignan los pacientes a el tipo de terapia dialítica, de tal manera que se pueda evaluar la comparabilidad entre las mismas. Un paso inicial para este respecto sería un estudio de propensidad con todos los pacientes en la cohorte. Finalmente, sería de gran utilidad para la población general, que el seguimiento estricto en la cohorte, y la medición de desenlaces se ampliara por parte de la misma a los pacientes en estadios menores de falla renal, de tal manera que los resultados tengan mayor validez externa.



## 10 Conclusiones

En una cohorte de pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en diálisis, se asociaron a la presencia de ataque cerebrovascular la edad, el antecedente de diabetes mellitus y el estar en terapia de diálisis peritoneal.

En la cohorte de ERC descrita se encontró una tasa de ACV de 1754.36 por 100000 pacientes-año. Lo cual es una tasa similar a la encontrada previamente en otras regiones

La terapia dialítica con diálisis peritoneal aumenta el HR a 1.40 cuando se compara con hemodiálisis en la cohorte actual.

No fue posible evaluar la incidencia por tipo de ACV por falta de información sobre el tiempo del mismo.

No fue posible obtener la información respecto a pacientes en estadio 3 y 4 de falla renal.

## 11 Tablas y Anexos

Tabla 11: Descripción de estadísticas descriptivas planeadas a obtener de la cohorte

Variable*	ACV	No ACV	Tipo de variable
Edad (años)			Continua, expresada como un entero en años cumplidos. Se planea obtener de la fecha de nacimiento y la fecha de ingreso a la cohorte
Estadio Falla Renal (Promedio)			Ordinal, se expresará como proporción en cada estadio
3			
4			
5			
Diálisis			Dicotómica, se expresará en proporción
Hemodiálisis			Dicotómicas, se expresará en proporción de cada tecnología sobre total de diálisis
Diálisis Peritoneal			
Sexo, hombre			Dicotómica, expresada en proporción
Hipertensión Arterial			Dicotómica, expresada en proporción
TA sistólica			Continuas, expresada en medianas (Q1-Q3). Se tomará el registro inicial de ingreso a la cohorte.
Diabetes Mellitus			Dicotómica, expresada en proporción
Colesterol total (g/dL)			Continua, expresada en medianas (Q1-Q3). Se tomará el último registro tomado antes del ACV, y para No ACV el último registro de la última valoración.
Enfermedad Vascular Periférica			Dicotómica, expresada en proporción
Enfermedad cardíaca isquémica			Dicotómica, expresada en proporción
Otras cardiopatías			Dicotómica, expresada en proporción
Fumador (Paquetes / año)			Continua, se expresará mediante la mediana (Q1-Q3) del total de paquetes año fumados.
Estado de Fumador			Ordinal, se expresará como proporción en cada categoría
Activo			
Pasado			
Nunca			
Dependencia de Alcohol			Dicotómica, expresada en proporción. Se tomará como positiva si en algún momento de la vida el paciente cumplió criterio de la OMS
Hemoglobina			Continua, expresada en promedio $\pm$ Desviación estándar (Q1-Q3). Se tomará el primer registro de ingreso a la cohorte.
ACV total			Proporción en cada una de las categorías. Solo aplica para los pacientes con el desenlace de ACV.
Isquemia			
Infarto Cerebral			
AIT			
Hemorragia Cerebral			
Tiempo al desarrollo del evento (Mediana o Media)			

En la base MEDLINE usando la matriz de pubmed y la metodología de Clinical Queries:

1. systematic[sb] AND (kidney disease)
2. systematic[sb] AND (kidney failure)
3. systematic[sb] AND (chronic kidney disease)
4. systematic[sb] AND (renal failure)
5. systematic[sb] AND (chronic renal failure)
6. systematic[sb] AND (renal insufficiency)
7. systematic[sb] AND (renal replacement therapy)
8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9. systematic[sb] AND (stroke)
10. systematic[sb] AND (ischemic stroke)
11. systematic[sb] AND (intracerebral hemorrhage)
12. systematic[sb] AND (cerebral hemorrhage)
13. systematic[sb] AND (cerebral ischemia)
14. systematic[sb] AND (cerebral infarct)
15. systematic[sb] AND (cerebral infarction)
16. systematic[sb] AND (cerebrovascular disease)
17. systematic[sb] AND (cerebrovascular accident)
18. systematic[sb] AND (cerebrovascular diseases)
19. #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
20. #8 AND #19

En Lilacs usando la plataforma de Bireme.

Enfermedad Renal AND apoTabla 12: Estrategia de búsqueda de la literatura para asociación ERC y ACVplejía

1. Enfermedad Renal AND ictus
2. Enfermedad Renal AND Ataque cerebrovascular

## 11.1 Definición y codificación de Ataque cerebrovascular

Dado que la cohorte ya ha sido ensamblada, la información sobre el ataque cerebrovascular ya ha sido colectada, por lo tanto, se define ataque cerebrovascular de acuerdo a la siguiente codificación basada en el CIE – 10 que es la manera como se codifica en Colombia las enfermedades.

Una vez obtenidos la recodificación se codificará y definirá el desenlace de la siguiente manera

- Ataque cerebrovascular agudo total: ACV no especificado + Infarto cerebral + Hemorragia cerebral
- Infarto cerebral: Infarto cerebral
- Hemorragia cerebral: Hemorragia cerebral

Para cada paciente solo se tendrá en cuenta en primer desenlace que sea reportado en la historia electrónica para el desenlace primario, con la claridad que en el caso de ACV no especificado y más adelante aparece información suficiente para clasificarlo, este si se tomara en cuenta para reclasificarlo y asignarlo al grupo final.

Tabla 13: Codificación CIE 10 y recodificación para la definición en el presente protocolo

Tabla de codificación CIE 10 y recodificación para la definición en el presente protocolo.		
Código CIE 10	Descripción	Codificación protocolo
G450	Síndrome arterial vértebro-basilar	Infarto cerebral
G451	Síndrome de la arteria carótida (hemisférico)	Infarto cerebral
G452	Síndromes arteriales precerebrales bilaterales y múltiples	Infarto cerebral
G460	Síndrome de la arteria cerebral media	Infarto cerebral
G461	Síndrome de la arteria cerebral anterior	Infarto cerebral
G462	Síndrome de la arteria cerebral posterior	Infarto cerebral
G463	Síndromes apopléticos del tallo encefálico	Infarto cerebral
G464	Síndrome de infarto cerebeloso	Infarto cerebral
G465	Síndrome lacunar motor puro	Infarto cerebral
G466	Síndrome lacunar sensorial puro	Infarto cerebral
G467	Otros síndromes lacunares	Infarto cerebral
G468	Otros síndromes vasculares encefálicos en enfermedades cerebrovasculares	ACV no especificado
I610	Hemorragia intracerebral en hemisferio, subcortical	Hemorragia cerebral
I611	Hemorragia intracerebral en hemisferio, cortical	Hemorragia cerebral
I612	Hemorragia intracerebral en hemisferio, no especificada	Hemorragia cerebral
I613	Hemorragia intraencefálica en tallo cerebral	Hemorragia cerebral
I614	Hemorragia intraencefálica en cerebelo	Hemorragia cerebral
I615	Hemorragia intraencefálica, intraventricular	Hemorragia cerebral
I616	Hemorragia intraencefálica de localizaciones múltiples	Hemorragia cerebral
I618	Otras hemorragias intraencefálicas	Hemorragia cerebral
I619	Hemorragia intraencefálica, no especificada	Hemorragia cerebral
I629	Hemorragia intracraneal (no traumática), no especificada	Hemorragia cerebral
I630	Infarto cerebral debido a trombosis de arterias precerebrales	Infarto cerebral
I631	Infarto cerebral debido a embolia de arterias precerebrales	Infarto cerebral

I632	Infarto cerebral debido a oclusión o estenosis no especificada de arterias precerebrales	Infarto cerebral
I633	Infarto cerebral debido a trombosis de arterias cerebrales	Infarto cerebral
I634	Infarto cerebral debido a embolia de arterias cerebrales	Infarto cerebral
I635	Infarto cerebral debido a oclusión o estenosis no especificada de arterias cerebrales	Infarto cerebral
I638	Otros Infartos cerebrales	Infarto cerebral
I639	Infarto cerebral, no especificado	Infarto cerebral
I64X	Accidente vascular encefálico agudo, no especificado como hemorrágico o isquémico	ACV no especificado
I678	Otras enfermedades cerebrovasculares especificadas	ACV no especificado
I679	Enfermedad cerebrovascular, no especificada	ACV no especificado
I688	Otros trastornos cerebrovasculares en enfermedades clasificadas en otra parte	ACV no especificado
I691	Secuelas de hemorragia intraencefálica	Hemorragia cerebral
I692	Secuelas de otras hemorragias intracraneales no traumáticas	Hemorragia cerebral
I693	Secuelas de infarto cerebral	Infarto cerebral
I694	Secuelas de accidente vascular encefálico, no especificado como hemorrágico o isquémico	ACV no especificado
I698	Secuelas de otras enfermedades cerebrovasculares y de las no especificadas	ACV no especificado

Tabla 14: Evaluación de la normalidad mediante Shapiro Wilk para variables continuas

Variable	Shapiro Wilk p	Asimetría	Curtosis
Edad	>0.001	-0.511	2.819
Hemoglobina al ingreso	>0.001	-0.0445	3.651
Colesterol al ingreso	>0.001	1.200	6.731
TAS al ingreso	>0.001	0.580	4.330

Evaluación grafica de la normalidad de las variables continuas:

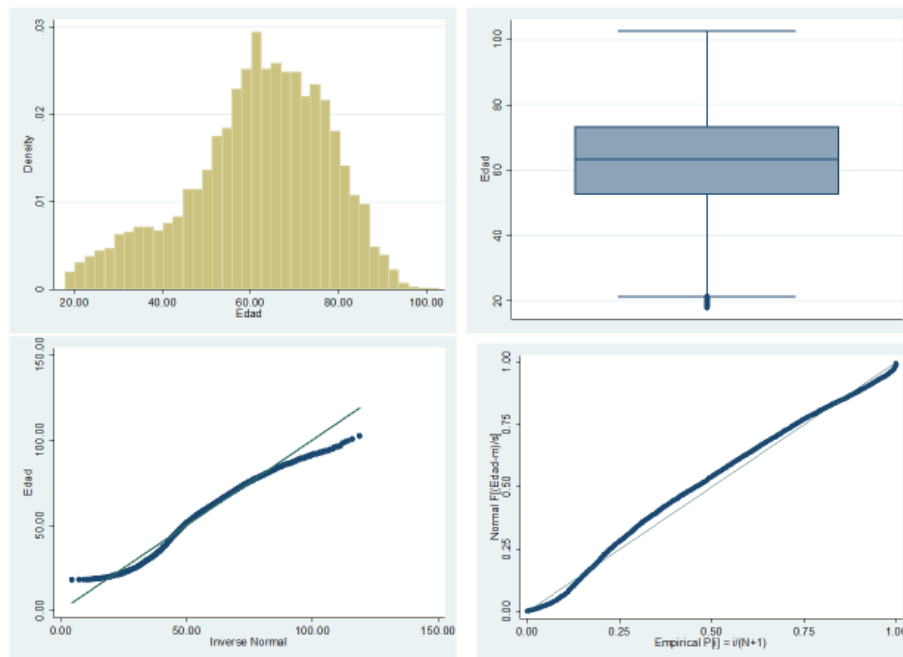


Ilustración 7: Evaluación grafica de la normalidad para Edad

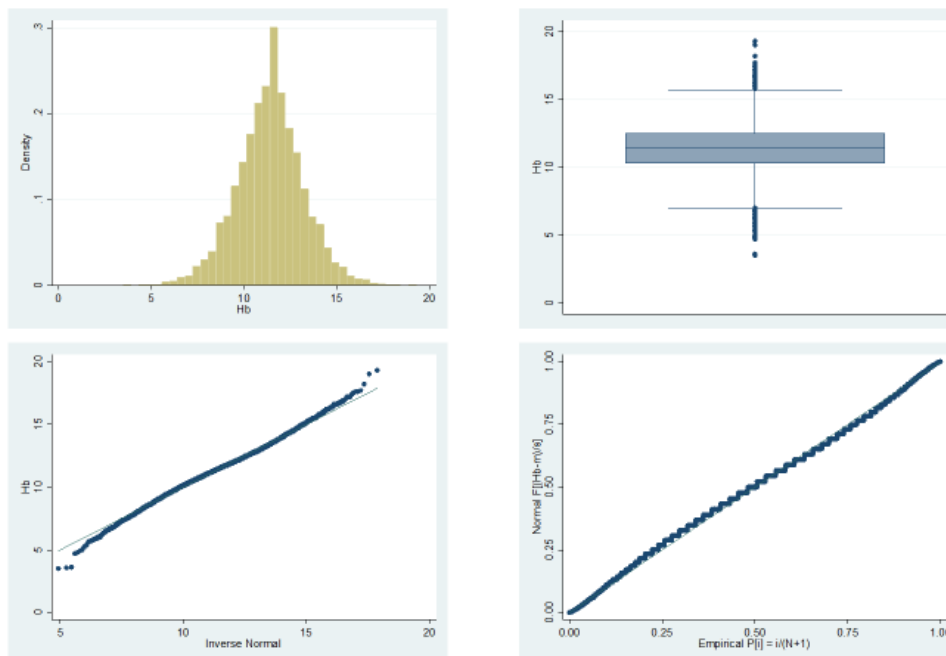


Ilustración 8: Evaluación grafica de la normalidad para hemoglobina

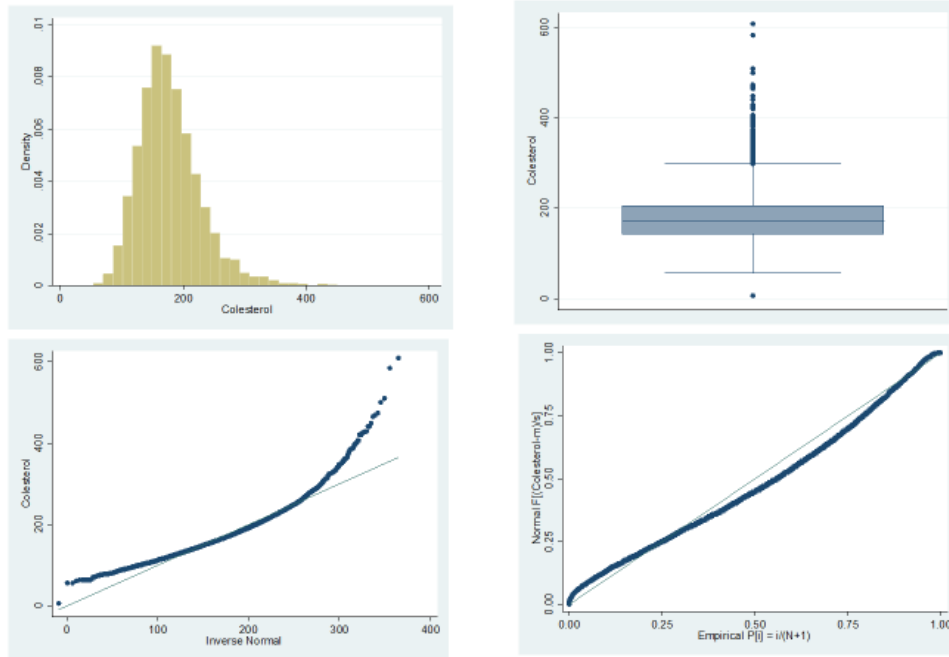


Ilustración 9: Evaluación grafica de la normalidad para Colesterol

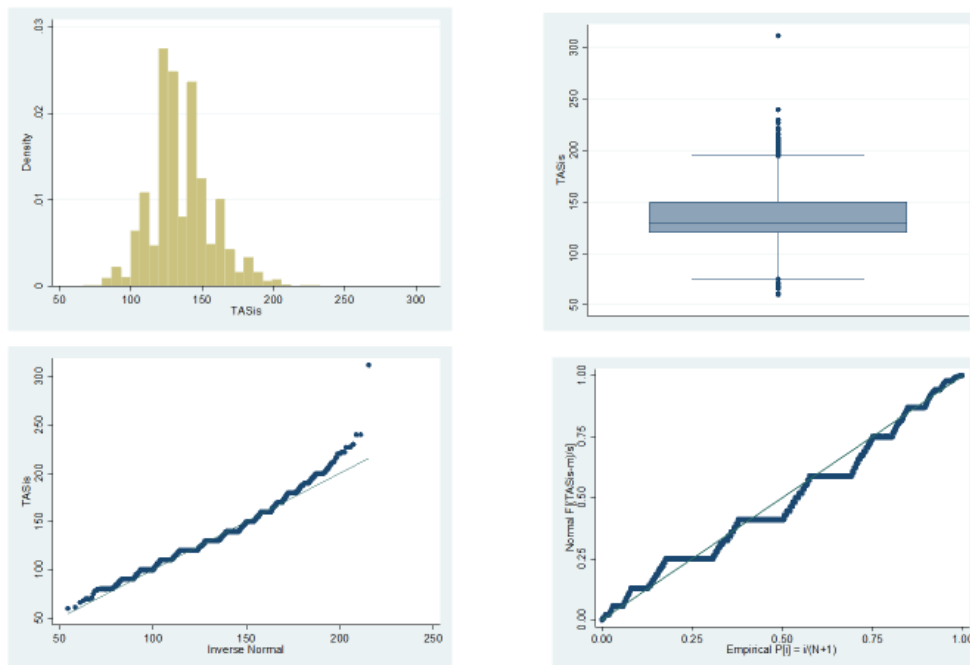


Ilustración 10: Evaluación grafica de la normalidad Tensión Arterial Sistólica

Tabla 15: Interacciones evaluadas en el modelo de Cox completo

MFPIGEN - interaction analysis for dependent variable \_t (6851 observations)

variable 1	function 1	variable 2	function 2	dev. diff.	d.f.	P	Sel
i.Genero	Factor	Edad	FP2(3 3)	3.6084	2	0.1646	9
	Factor	i.DM	Factor	0.0842	1	0.7717	9
	Factor	i.HTA	Factor	0.4859	1	0.4857	9
	Factor	i.EnfArtPer	Factor	0.4682	1	0.4938	9
	Factor	i.Enf_Coro~a	Factor	0.2791	1	0.5973	9
	Factor	i.OtrasCar~p	Factor	0.2992	1	0.5844	9
	Factor	Hb	Linear	2.1984	1	0.1382	9
	Factor	Colesterol	Linear	0.0059	1	0.9388	9
	Factor	TASis	Linear	1.5744	1	0.2096	9
Factor	i.dialisis	Factor	0.0078	1	0.9298	9	
Edad	FP2(3 3)	i.DM	Factor	1.6735	2	0.4331	9
	FP2(3 3)	i.HTA	Factor	1.1235	2	0.5702	9
	FP2(3 3)	i.EnfArtPer	Factor	6.1900	2	0.0453	9
	FP2(3 3)	i.Enf_Coro~a	Factor	1.0694	2	0.5858	9
	FP2(3 3)	i.OtrasCar~p	Factor	0.0057	2	0.9971	9
	FP2(3 3)	Hb	Linear	3.1151	2	0.2106	9
	FP2(3 3)	Colesterol	Linear	1.7047	2	0.4264	9
	FP2(3 3)	TASis	Linear	2.5708	2	0.2765	9
	FP2(3 3)	i.dialisis	Factor	3.5159	2	0.1724	9
i.DM	Factor	i.HTA	Factor	0.7573	1	0.3842	9
	Factor	i.Enf_Coro~a	Factor	0.0915	1	0.7623	9
	Factor	i.OtrasCar~p	Factor	0.0024	1	0.9611	9
	Factor	Hb	Linear	0.1619	1	0.6874	9
	Factor	Colesterol	Linear	0.3371	1	0.5615	9
	Factor	TASis	Linear	0.0000	1	0.9951	9
	Factor	i.dialisis	Factor	0.3468	1	0.5559	9
i.HTA	Factor	i.EnfArtPer	Factor	2.5484	1	0.1104	9
	Factor	i.Enf_Coro~a	Factor	0.3697	1	0.5432	9
	Factor	Hb	Linear	0.0519	1	0.8197	9
	Factor	Colesterol	Linear	0.6787	1	0.4100	9
	Factor	TASis	Linear	0.1876	1	0.6649	9
	Factor	i.dialisis	Factor	1.2281	1	0.2678	9
i.EnfArtPer	Factor	i.Enf_Coro~a	Factor	0.8706	1	0.3508	9
	Factor	i.OtrasCar~p	Factor	0.7775	1	0.3779	9
	Factor	Hb	Linear	0.0002	1	0.9897	9
	Factor	Colesterol	Linear	0.5245	1	0.4689	9
	Factor	TASis	Linear	0.8509	1	0.3563	9
	Factor	i.dialisis	Factor	2.5308	1	0.1116	9
i.Enf_Coro~a	Factor	i.OtrasCar~p	Factor	0.8663	1	0.3520	9
	Factor	Hb	Linear	0.8398	1	0.3595	9
	Factor	Colesterol	Linear	2.8316	1	0.0924	9
	Factor	TASis	Linear	1.2188	1	0.2696	9
	Factor	i.dialisis	Factor	1.1229	1	0.2893	9
i.OtrasCar~p	Factor	Hb	Linear	0.8277	1	0.3629	9
	Factor	Colesterol	Linear	0.0208	1	0.8854	9
	Factor	TASis	Linear	0.0049	1	0.9440	9
	Factor	i.dialisis	Factor	0.5357	1	0.4642	9
Hb	Linear	Colesterol	Linear	4.2219	1	0.0399	9
	Linear	TASis	Linear	5.8970	1	0.0152	9
	Linear	i.dialisis	Factor	0.2933	1	0.5881	9
Colesterol	Linear	TASis	Linear	1.6565	1	0.1981	9
	Linear	i.dialisis	Factor	3.3037	1	0.0691	9
TASis	Linear	i.dialisis	Factor	0.0392	1	0.8431	9

Sel = number of variables selected in MFP adjustment model  
Smallest P-value ( .0151666 ) is for Hb # TASis

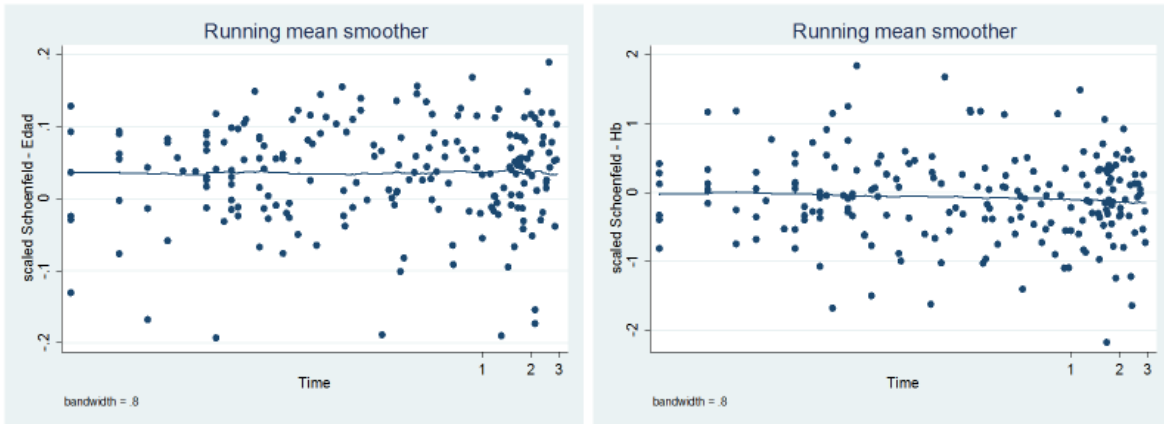


Ilustración 11: Grafica de proporcionalidad por residuales de Schoenfeld variables continuas modelo final

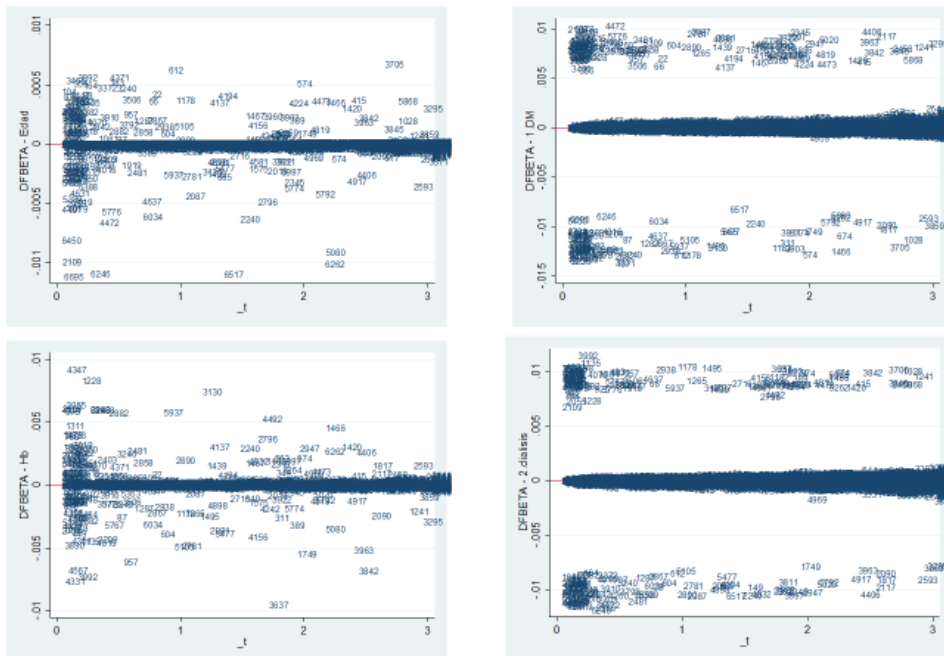


Ilustración 12: Evaluación grafica de puntos influyentes mediante DFBETA

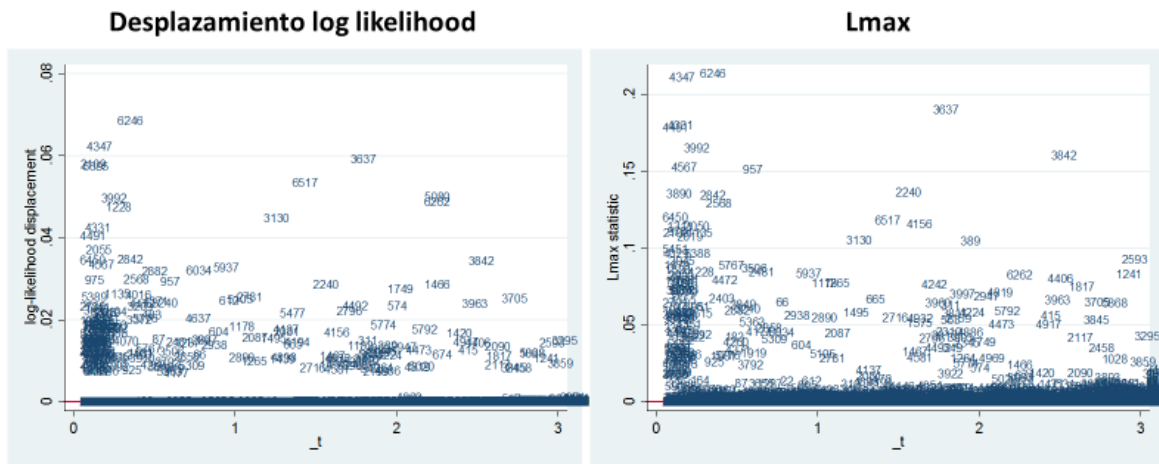


Ilustración 13: Evaluación grafica de puntos influyentes por Desplazamiento del Log likelihood y Lmax

Tabla 16: Sintaxis de programa .do stata usado para el análisis

```
*Se inicia con la programacion*
clear
use "C:\Users\asus pc\Dropbox\Maestria epidemiologia\Proyecto de
grado\Análisis_Baxter\PacientesDialisis.dta", clear
gen n=_n
destring Hb, replace
gsort Id -Hb
gsort -n
replace Hb = Hb[_n-1] if Hb >=. & _n !=1
replace Colesterol = Colesterol[_n-1] if Colesterol>=. & _n !=1
replace TAsis = TAsis[_n-1] if TAsis>=. & _n !=1
gsort +n
encode Teraplnic, generate(diálisis)
label define genero 2 "Femenino" 1 "Masculino"
label define sino 0 "no" 1 "si"
label define ACV 0 "no ACV" 1 "ACV"
label values Genero genero
label values DM HTA AntAlcoh AntTabac EnfArtPer Enf_Coronaria OtrasCardiop sino
label values EventoACV ACV
gen EdadCump=int(Edad)
drop if FNacido==.
stset FechaFinSegu, id(Id) failure(EventoACV==1) origin(time FiniSeg) scale(365.25)
**

tab Genero
summ Edad, detail
tab DM
tab HTA
tab EnfArtPer
```

```

tab Enf_Coronaria
tab OtrasCardiop
summ TAsis, detail
**

tab EventoACV Genero
sts test Genero
by EventoACV, sort : summarize Edad, detail
stcox Edad
tab EventoACV DM , row
sts test DM
tab EventoACV HTA , row
sts test HTA
tab EventoACV EnfArtPer , row
sts test EnfArtPer
tab EventoACV Enf_Coronaria , row
sts test Enf_Coronaria
tab EventoACV OtrasCardiop , row
sts test OtrasCardiop
tab EventoACV dialisis , row
sts test dialisis
by EventoACV, sort : summarize Hb , detail
stcox Hb
by EventoACV, sort : summarize Colesterol , detail
stcox Colesterol
by EventoACV, sort : summarize TAsis , detail
stcox TAsis
sts graph, cumhaz by( Genero)
sts graph, cumhaz by( DM )
sts graph, cumhaz by( EnfArtPer )
sts graph, cumhaz by( Enf_Coronaria )
sts graph, cumhaz by( dialisis )
**

stcox i.Genero c.Edad i.DM i.HTA i.EnfArtPer i.Enf_Coronaria i.OtrasCardiop c.Hb c.Colesterol c.TAsis
i.dialisis, efron
mfpigen: stcox i.Genero c.Edad i.DM i.HTA i.EnfArtPer i.Enf_Coronaria i.OtrasCardiop c.Hb c.Colesterol
c.TAsis i.dialisis, efron
stcox i.Genero c.Edad i.DM i.HTA i.EnfArtPer i.Enf_Coronaria i.OtrasCardiop c.Hb c.Colesterol c.TAsis
i.dialisis, efron
estimate store A
estat ic
stcox i.Genero c.Edad i.DM i.HTA i.EnfArtPer i.Enf_Coronaria i.OtrasCardiop c.Hb c.Colesterol i.dialisis,
efron
lrtest A
stcox i.Genero c.Edad i.DM i.HTA i.EnfArtPer i.Enf_Coronaria i.OtrasCardiop c.Hb c.Colesterol i.dialisis,
efron
estimate store B
estat ic
stcox i.Genero c.Edad i.DM i.HTA i.EnfArtPer i.Enf_Coronaria i.OtrasCardiop c.Hb i.dialisis, efron
estimate store C
lrtest B
estat ic
stcox c.Edad i.DM i.HTA i.EnfArtPer i.Enf_Coronaria i.OtrasCardiop c.Hb i.dialisis, efron
estimate store D
lrtest C
estat ic
stcox c.Edad i.DM i.HTA i.EnfArtPer i.OtrasCardiop c.Hb i.dialisis, efron
estimate store E
lrtest D
estat ic
stcox c.Edad i.DM i.HTA i.EnfArtPer c.Hb i.dialisis, efron
estimate store F
lrtest E

```

```

estat ic
stcox c.Edad i.DM i.HTA c.Hb i.dialisis, efron
estimate store G
lrtest F
estat ic
stcox c.Edad i.DM c.Hb i.dialisis, efron
estimate store H
lrtest G
estat ic
stcox c.Edad i.DM i.dialisis, efron
estimate store I
lrtest H
estat ic
stcox c.Edad i.DM c.Hb i.dialisis, efron
linktest
stcox c.Edad i.DM c.Hb i.dialisis, tvc(Edad DM Hb dialisis) texp(_t) efron
stcox c.Edad i.DM c.Hb i.dialisis, tvc(Edad DM Hb dialisis) texp(ln(_t)) efron
stcox c.Edad i.DM c.Hb i.dialisis, efron
estat phtest, detail
stphplot, by(DM)
bysort DM: stcox c.Edad c.Hb i.dialisis, efron
stcox c.Edad i.DM c.Hb i.dialisis, efron
bysort dialisis: stcox c.Edad i.DM c.Hb, efron
stcox c.Edad i.DM c.Hb i.dialisis, efron
xi: streg c.Edad i.DM c.Hb i.dialisis, dist(weibull)
stcox c.Edad i.DM c.Hb i.dialisis, efron
*

predict cs, csnell
stset cs, failure(EventoACV==1)
sts gen H = na
line H cs cs, sort xlab(0 0.1 to 0.2) ylab(0 0.1 to 0.2)
drop cs H
stcox c.Edad i.DM c.Hb i.dialisis, efron
predict dfb*, dfbeta
scatter dfb1 _t,yline(0) mlabel( Id) msymbol(i)
scatter dfb2 _t,yline(0) mlabel( Id) msymbol(i)
scatter dfb3 _t,yline(0) mlabel( Id) msymbol(i)
scatter dfb4 _t,yline(0) mlabel( Id) msymbol(i)
predict ld, ldisplace
scatter ld _t,yline(0) mlabel( Id) msymbol(i)
predict lmax, lmax
scatter lmax _t,yline(0) mlabel( Id) msymbol(i)

```

## 11.2 Cronograma de Actividades

Proceso	Inicio	Fin	N° de Meses
Elaboración del protocolo final	Diciembre 2015	Febrero 2016	3
Aprobación por el Comité de ética	Marzo 2016	Julio 2016	5
Recolección de Datos de la cohorte ensamblada	Agosto 2016	Diciembre 2017	5
Análisis de datos	Diciembre 2016	Enero 2017	2
Elaboración de resumen para presentación en ESOC 2017	Enero 2017	Enero 2017	1
Aceptación para presentar en ESOC 2017	Febrero 2017		
Elaboración de escritos de Tesis	Febrero 2017	Abril 2017	3
Entrega de resultados	Abril 2017		
Presentación ESOC 2017	Mayo 2017		
Sustentación	Junio 2017		

## 11.3 Aspectos Financieros

El presente trabajo no tuvo ninguna fuente de financiación externa o interna para su elaboración. Para su presentación y socialización internacional en la European Stroke Organization Conference 2017 realizada en Praga, Republica Checa, la European Stroke Organization aprobó un “travel fellowship” por un total de 800 Euros.

## 12 Referencias

1. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 385(9963):117–71.
2. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1459–544.
3. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet*. 2013 Agosto;382(9889):339–52.
4. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, et al. Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Feb 1;16(2):489–95.
5. Salomon JA, Wang H, Freeman MK, Vos T, Flaxman AD, Lopez AD, et al. Healthy life expectancy for 187 countries, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2144–62.
6. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 383(9921):955–62.
7. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Jul 1;44(7):2064–89.
8. Sutherland GR, Auer RN. Primary intracerebral hemorrhage. *J Clin Neurosci*. 2006 Jun;13(5):511–7.
9. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology*. 2010 Jun 1;17(3):197–218.
10. Schlunk F, Greenberg SM. The Pathophysiology of Intracerebral Hemorrhage Formation and Expansion. *Transl Stroke Res*. 2015 Aug;6(4):257–63.
11. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, et al. Risk Factors. *Stroke*. 1997 Jul 1;28(7):1507–17.
12. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990–2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015 Oct 28;45(3):161–76.

13. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2014 Enero;383(9913):245–55.
14. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014 May 1;63(5):713–35.
15. Levey AS, Jong PE de, Coresh J, Nahas ME I, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011 Jul 1;80(1):17–28.
16. Kazancıoğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl*. 2013 Dec;3(4):368–71.
17. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *The Lancet*. 2012 Enero;379(9811):165–80.
18. El Nahas AM, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *The Lancet*. 2005 Enero;365(9456):331–40.
19. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int*. 2011 Dec 2;80(12):1258–70.
20. Lopera-Medina MM. La enfermedad renal crónica en Colombia: necesidades en salud y respuesta del Sistema General de Seguridad Social en Salud. *Rev Gerenc Políticas Salud*. 2016 Jun;15(30):212–33.
21. Lee M, Saver JL, Chang K-H, Liao H-W, Chang S-C, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ*. 2010 Sep 30;341:c4249.
22. Kim HJ, Kim J-K, Oh MS, Kim SG, Yu K-H, Lee B-C. A low baseline glomerular filtration rate predicts poor clinical outcome at 3 months after acute ischemic stroke. *J Clin Neurol Seoul Korea*. 2015 Jan;11(1):73–9.
23. Murray AM, Seliger S, Lakshminarayan K, Herzog CA, Solid CA. Incidence of Stroke Before and After Dialysis Initiation in Older Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Jul 1;24(7):1166–73.
24. Montori VM, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes RB. Optimal search strategies for retrieving systematic reviews from Medline: analytical survey. *BMJ*. 2005 Jan 6;330(7482):68.
25. Wilczynski NL, McKibbin KA, Walter SD, Garg AX, Haynes RB. MEDLINE clinical queries are robust when searching in recent publishing years. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. 2013 Apr;20(2):363–8.
26. Related Sources for Searching For Systematic Reviews [Internet]. [cited 2015 May 26]. Available from: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed\\_subsets/sysreviews\\_sources.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_sources.html)

27. Shojania KG, Bero LA. Taking advantage of the explosion of systematic reviews: an efficient MEDLINE search strategy. *Eff Clin Pract ECP*. 2001 Aug;4(4):157–62.
28. Vogels SCM, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJJ, Koek H (Dineke) L. The association of chronic kidney disease with brain lesions on MRI or CT: A systematic review. *Maturitas*. 2012 Apr 1;71(4):331–6.
29. Lee M, Saver JL, Chang K-H, Liao H-W, Chang S-C, Ovbiagele B. Impact of Microalbuminuria on Incident Stroke. *Stroke*. 2010 Nov 1;41(11):2625–31.
30. Ninomiya T, Perkovic V, Verdon C, Barzi F, Cass A, Gallagher M, et al. Proteinuria and Stroke: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Am J Kidney Dis*. 2009 Mar 1;53(3):417–25.
31. Lee M, Ovbiagele B. Reno-cerebrovascular disease: linking the nephron and neuron. *Expert Rev Neurother*. 2011 Feb;11(2):241–9.
32. Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindley RI, Craig JC. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Jul 1;30(7):1162–9.
33. Rowat A, Graham C, Dennis M. Renal Dysfunction in Stroke Patients: A Hospital-Based Cohort Study and Systematic Review. *Int J Stroke*. 2014 Jul 1;9(5):633–9.
34. Makin SDJ, Cook F a. B, Dennis MS, Wardlaw JM. Cerebral small vessel disease and renal function: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2015;39(1):39–52.
35. Snow J. On the mode of communication of cholera. John Churchill; 1855.
36. Miller AB, Goff DC, BammannDr. K, Wild P. Cohort Studies. In: Ahrens W, Pigeot I, editors. *Handbook of Epidemiology* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2014. p. 259–91. Available from: [http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-09834-0\\_6](http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-09834-0_6)
37. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Designing clinical research*. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
38. Rothman KJ, Greenland S. *Cohort studies*. na; 1998.
39. Sedgwick P. Retrospective cohort studies: advantages and disadvantages. *BMJ*. 2014 Jan 24;348:g1072.
40. Sedgwick P. Cohort studies: sources of bias. *BMJ*. 2011 Dec 7;343:d7839.
41. Clinical Epidemiology Workshop 5 —Sources of bias in cohort studies | HKMJ [Internet]. [cited 2017 Feb 5]. Available from: <http://www.hkmj.org/abstracts/v18n2/137.htm>
42. Hajian Tilaki K. Methodological issues of confounding in analytical epidemiologic studies. *Casp J Intern Med*. 2012;3(3):488–95.

43. Mamdani M, Sykora K, Li P, Normand S-LT, Streiner DL, Austin PC, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. Assessing potential for confounding. *BMJ*. 2005 Apr 21;330(7497):960–2.
44. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 12: Survival analysis. *Crit Care*. 2004;8:389.
45. Kleinbaum DG, Klein M. Introduction to Survival Analysis. In: Kleinbaum DG, Klein M, editors. *Survival Analysis: A Self-Learning Text, Third Edition* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2012. p. 1–54. Available from: [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4419-6646-9\\_1](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4419-6646-9_1)
46. Selvin S. *Survival analysis for epidemiologic and medical research*. Cambridge University Press; 2008.
47. Akritas MG. Nonparametric Survival Analysis. *Stat Sci*. 2004;19(4):615–23.
48. ¿Qué es una hazard ratio? Nociones de análisis de supervivencia | Medicina Clínica [Internet]. [cited 2017 Mar 20]. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-que-es-una-hazard-ratio-13123495>
49. Seliger SL, Gillen DL, Longstreth W, Kestenbaum B, Stehman-Breen CO. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2003;64(2):603–9.
50. Lavados PM, Hennis AJM, Fernandes JG, Medina MT, Legetic B, Hoppe A, et al. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. *Lancet Neurol*. 2007 Apr;6(4):362–72.
51. Schoenfeld DA. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. *Biometrics*. 1983 Jun;39(2):499–503.
52. KDOQI CKD Guidelines [Internet]. [cited 2015 May 26]. Available from: [http://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_ckd/p4\\_class\\_g1.htm](http://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p4_class_g1.htm)
53. A methodological note on leap year adjustments - Office for National Statistics [Internet]. [cited 2017 Mar 20]. Available from: <https://www.ons.gov.uk/economy/economicoutputandproductivity/output/methodologies/amethodologicalnoteonleapyearadjustments>
54. Royston P, Sauerbrei W. Two techniques for investigating interactions between treatment and continuous covariates in clinical trials. *Stata J*. 2009;9(2):230.
55. Bender R, Lange S. Adjusting for multiple testing—when and how? *J Clin Epidemiol*. 2001 Abril;54(4):343–9.
56. Model Selection in Cox regression [Internet]. [cited 2017 Mar 21]. Available from: [http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:DXCUoUcX8j4J:www.math.ucsd.edu/~rxu/math284/model\\_sel.pdf+&cd=1&hl=es-419&ct=clnk&client=firefox-b-ab](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:DXCUoUcX8j4J:www.math.ucsd.edu/~rxu/math284/model_sel.pdf+&cd=1&hl=es-419&ct=clnk&client=firefox-b-ab)
57. Liang H, Zou G. Improved AIC Selection Strategy for Survival Analysis. *Comput Stat Data Anal*. 2008 Jan 20;52(5):2538–48.

58. Cleves M. An introduction to survival analysis using Stata. Stata Press; 2008.
59. Fabbian F, Casetta I, Giorgi AD, Pala M, Tiseo R, Portaluppi F, et al. Stroke and Renal Dysfunction: Are We Always Conscious of This Relationship? *Clin Appl Thromb*. 2012 Jun 1;18(3):305–11.
60. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet Lond Engl*. 2016 Aug 20;388(10046):761–75.
61. Kawamura M, Fijimoto S, Hisanaga S, Yamamoto Y, Eto T. Incidence, outcome, and risk factors of cerebrovascular events in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 1998 Jun;31(6):991–6.
62. Wang H-H, Hung S-Y, Sung J-M, Hung K-Y, Wang J-D. Risk of stroke in long-term dialysis patients compared with the general population. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2014 Apr;63(4):604–11.
63. Sozio SM, Armstrong PA, Coresh J, Jaar BG, Fink NE, Plantinga LC, et al. Cerebrovascular Disease Incidence, Characteristics, and Outcomes in Patients Initiating Dialysis: The CHOICE (Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD) Study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2009 Sep;54(3):468–77.
64. Weiner DE, Dad T. Stroke and Chronic Kidney Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Management Across Kidney Disease Stages. *Semin Nephrol*. 2015 Jul;35(4):311–22.
65. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*. 2013 Nov;1(5):e259-281.
66. Schena FP. Epidemiology of end-stage renal disease: International comparisons of renal replacement therapy. *Kidney Int*. 2000 Enero;57, Supplement 74:S39–45.
67. Horowitz B, Miskulin D, Zager P. Epidemiology of hypertension in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015 Mar;22(2):88–95.
68. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*. 2010 Jul 10;376(9735):112–23.
69. Angelantonio ED, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ*. 2010 Sep 30;341:c4986.
70. Masson P, Kotwal S, Kelly PJ, Craig JC, Lindley RI, Gallagher M, et al. Risk Factors for Stroke in People with End-Stage Kidney Disease: A Cohort Study. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2016;42(5–6):428–38.

71. Malek MH, Berger DE, Coburn JW. On the inappropriateness of stepwise regression analysis for model building and testing. *Eur J Appl Physiol*. 2007;101(2):263–4.
72. Bozdogan H. Model selection and Akaike's Information Criterion (AIC): The general theory and its analytical extensions. *Psychometrika*. 1987 Sep 1;52(3):345–70.
73. Miskulin DC, Meyer KB, Athienites NV, Martin AA, Terrin N, Marsh JV, et al. Comorbidity and other factors associated with modality selection in incident dialysis patients: the CHOICE Study. Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2002 Feb;39(2):324–36.
74. Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis: what do they tell us? *Kidney Int Suppl*. 2006 Nov;(103):S3-11.