

Ictus en pacientes en hemodiálisis: incidencia, tiempo de aparición y factores asociados

Lara Belmar¹, Ángel L.M. de Francisco¹, Laura Bueno², Celestino Piñera¹, Elena Monfá¹, María Kislikova¹, Miguel Seras¹, Emilio Rodrigo¹, Manuel Arias¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, Cantabria

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Cruces. Bilbao, Vizcaya

Nefrología 2014;34(3):347-52

doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Jan.12298

RESUMEN

La incidencia de ictus es mayor entre los pacientes en hemodiálisis (HD) que en la población general. En este estudio observacional se analizaron los datos de los pacientes incidentes en HD en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (España), durante un período de 40 años (1971-2011). El número total de pacientes que iniciaron hemodiálisis fue de 1453. El período total de seguimiento fue de 4982,22 pacientes/año. Ochenta y cuatro pacientes sufrieron un accidente cerebrovascular. La incidencia acumulada de accidentes cerebrovasculares fue de 5,8 %, con una tasa de incidencia de 1686 ictus por 100 000 pacientes-año. La tasa de incidencia en el primer año en HD fue de 1803 ictus por cada 100 000 pacientes-año, un 6,5 % superior a la media observada a lo largo de todo el período estudiado. En el resto del período, las tasas oscilaron entre 356 y 1626 ictus por cada 100 000 pacientes-año. Factores significativos relacionados con la aparición de ictus fueron: diabetes, infarto de miocardio o angina de pecho, hipertensión, arteriosclerosis/clauidación intermitente, antecedentes de accidente cerebrovascular antes de la HD y fibrilación auricular. Los niveles de hemoglobina en el grupo con ictus fueron prácticamente idénticos a los de la cohorte no ictus (11,92 ± 2,07 g/dl, en comparación con 11,68 ± 2,12 g/dl). Por último, el 60,7 % de la población ictus recibió eritropoyetina con dosis media de 9611 UI/semana, en comparación con el 51,9 % y una dosis de 9544 UI/semana en la cohorte no ictus, sin diferencias significativas entre los grupos. En conclusión, en la población en HD la incidencia de ictus es 7-10 veces superior a la población general y se asocia a factores tradicionales, pero no con niveles de hemoglobina ni dosis de eritropoyetina.

Palabras clave: Ictus. Hemodiálisis. Eritropoyetina.

Correspondencia: Lara Belmar

Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Avenida de Valdecilla, s/n. 39008 Santander.
belmarvega@outlook.es

Strokes in patients on haemodialysis: incidence, onset time and associated factors

ABSTRACT

The incidence of stroke is higher substantially among hemodialysis patients than in the overall population. In this observational cohort study, we analysed data from incident hemodialysis patients at Valdecilla University Hospital in Santander (Spain) during a 40-year period (1971-2011). A total number of 1453 patients were started on hemodialysis. The total follow-up period was 4982.22 patients/year, with 84 patients having stroke. The cumulative incidence of stroke in our patients was 5.8%, with an incidence rate of 1686 strokes per 100 000 patient-years. The incidence rate in the first year was 1803 strokes per 100 000 patients-year, 6.5% higher than its average over the period studied. In the remaining period, the rates ranged between 356 and 1626 strokes per 100 000 patients-year. Significant factors related to stroke were: diabetes, myocardial infarction or angina, hypertension, arteriosclerosis/intermittent claudication, history of stroke before the HD and atrial fibrillation. Haemoglobin levels in the cohort stroke were virtually identical to those of the not stroke cohort (11.92±2.07g/dL, compared to 11, 68±2.12g/dL). Finally, 60.7% of the population of the stroke cohort received erythropoietin with mean dose of 9611IU/week, compared to 51.9% and a dose of 9544IU/week in the not stroke cohort, without significant differences among groups. In conclusion, in haemodialysis population the incidence of stroke is 7-10 times higher than in the general population. It is associated with well known factors for stroke but not with haemoglobin levels or erythropoietin dose.

Keywords: Stroke. Haemodialysis. Erythropoietin.

INTRODUCCIÓN

Es conocido que el descenso de la función renal se asocia de forma significativa con un mayor riesgo cardiovascular¹⁻⁶ y

que las complicaciones cardiovasculares en los pacientes en diálisis son la causa de mortalidad en la mitad de los casos⁷.

Entre las complicaciones cardiovasculares, el ictus ha sido analizado en pacientes en hemodiálisis (HD), si bien los estudios no permiten una cuantificación adecuada de las tasas de incidencia debido a las diferencias metodológicas de su diseño, en los parámetros analizados o en la población objeto de estudio, tales como: edad, comorbilidades previas, etnicidad y duración del seguimiento. Los estudios de Sánchez et al.⁸ y Power et al.⁹ analizan la ocurrencia de ictus en poblaciones sometidas a HD y en sus respectivos grupos y para los períodos analizados señalan tasas de incidencia de 2410/100 000 pacientes-año (solo ictus isquémicos) y 1730/100 000 pacientes-año, respectivamente. Los datos más recientes sobre incidencia del ictus en España en población general se recogen en el estudio IBERICTUS¹⁰. Sus conclusiones establecen tasas de incidencia estandarizadas a la población europea a 2006 por 100 000 habitantes para todos los eventos cerebrovasculares de 176 (intervalo de confianza [IC] al 95 %: 169-182). Ello significa que la incidencia en pacientes en HD es al menos 10 veces superior a la de la población general.

Los factores de riesgo que se han considerado en el ictus de pacientes en diálisis son básicamente similares a los evaluados en la población general. No obstante, hay algunos factores propios en los pacientes en HD que han sido señalados como asociados al riesgo de ictus en ellos: nivel de hemoglobina (Hb) y/o dosis de eritropoyetina (Pfeffer et al.¹¹) o simplemente el inicio de la HD (Murray et al.¹²).

El objetivo de este estudio es analizar la incidencia de ictus en nuestra población en HD durante 40 años (período de noviembre de 1971 a noviembre de 2011), los factores asociados a la aparición de ictus con especial atención a los niveles de Hb y dosis de eritropoyetina, y asimismo evaluar el tiempo de aparición en relación con el inicio de la HD.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo de pacientes de la unidad de HD intra y extrahospitalaria del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (España), entre noviembre de 1971 y noviembre de 2011. El período de seguimiento de cada paciente comprende desde la fecha de entrada en HD hasta su salida por muerte, trasplante, cambio a diálisis peritoneal, transferencia a otro centro o cierre del estudio.

El diagnóstico de ictus en la base de datos se obtuvo de los siguientes diagnósticos: accidente isquémico transitorio (AIT), accidente cerebrovascular agudo, hemiparesia, hemiplejía, hemorragia cerebral, infarto cerebral, infarto embólico cerebral media, infarto isquémico opercular frontal izquierdo, infarto lacunar, infartos lacunares múltiples con disartria pseudobulbar o isquemia cerebral.

El número total de pacientes evaluados fue de 1453. El período total de seguimiento fue de 4982,22 pacientes-año, lo que representa un período medio de seguimiento de $3,43 \pm 4,65$ pacientes-año.

Se analizaron las siguientes variables: datos demográficos, antecedentes previos de eventos cerebrovasculares, diagnóstico de diabetes al inicio de la HD, antecedentes previos de enfermedad isquémica (presencia de angina actual, infarto de miocardio previo, intervención coronaria y/o injerto de *bypass*), hipertensión, fibrilación auricular, enfermedad arterial periférica avanzada, tipo de acceso vascular, niveles de Hb y dosis semanal de agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA) de aquellos pacientes que los tuviesen prescritos.

Para el análisis de resultados, la población fue dividida en dos cohortes: cohorte ICTUS (n = 84) y cohorte no-ICTUS (n = 1369). Los niveles de Hb y ESA computados en la cohorte ICTUS corresponden al promedio de los tres meses previos a la ocurrencia del ictus. En la cohorte no-ICTUS, estos parámetros corresponden a la media de todo el período de observación (Hb₁ y ESA₁). Con la finalidad de comparar más ajustadamente estos índices se obtuvieron, asimismo, las medias de Hb y dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA) (Hb₂ y ESA₂) que presentaron los pacientes tres meses antes del tiempo medio de aparición del ictus en la cohorte ICTUS (5,15 años).

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS v.17 (SPSS Inc, Chicago), considerando significativa una $p < 0,05$. Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar, y las cualitativas como número y porcentaje. La comparación entre grupos se realizó mediante la t de Student o χ^2 según el tipo de variable. Se estimaron las curvas de incidencia de ictus mediante el método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Incidencia

La incidencia acumulada de casos de ictus entre nuestros pacientes fue del 5,8 %, para un período total de seguimiento de 4982,22 pacientes-año, lo que implica una tasa de incidencia de 1686 ictus por 100 000 pacientes-año. La distribución por sexos de la población total fue: varones (65,7 %), mujeres (34,3 %), mientras que en la cohorte ICTUS la distribución fue: varones (59,5 %), mujeres (40,5 %). El período medio en HD de la población general fue de $3,43 \pm 5,65$ años, si bien la cohorte ICTUS estuvo en HD un período medio de $5,53 \pm 5,71$ años.

Sin tomar en consideración los AIT, la distribución de ictus fue de un 66,67 % isquémicos y un 33,33 % hemorrágicos, lo que implica un incremento de estos últimos en HD respecto a la población general¹⁰, en donde la relación isquémicos/hemorrágicos es del 80 % frente al 20 %.

Factores asociados

Las comorbilidades previas analizadas en la cohorte ICTUS mostraban una relevancia muy superior a la de la cohorte no-ICTUS: diabetes 36,9 % frente a 21,2 %, infarto o angina 30,9 % frente a 16,2 %, hipertensión 82,1 % frente a 52,8 %, arterioesclerosis/clauidicación intermitente 16,6 % frente a 6,4 %, antecedente de ictus previo a la HD 16,6 % frente a 5,9 %, fibrilación auricular 8,3 % frente a 4,1 % y uso de warfarina 11,9 % frente a 1,7 %.

Un 61,9 % de los sujetos de la cohorte ICTUS utilizaba fístula arteriovenosa interna (FAVI) y un 38,1 % catéter, mientras que la cohorte no-ICTUS presentaba una distribución del 51,2 % y 48,7 %, respectivamente. Así pues, no observamos diferencias significativas en el tipo de acceso vascular (FAVI o catéter).

La distribución del tratamiento con ESA entre las cohortes ICTUS y no-ICTUS fue la siguiente: darbepoetina: 47 % frente a 64 %; epoetina (EPO) alfa: 37 % frente a 24 %; activador continuo del receptor de la eritropoyetina (CERA): 10 % frente a 7 %; EPO beta: 6 % frente a 4 %.

Los niveles de Hb en la cohorte ICTUS fueron prácticamente iguales a los de la cohorte no-ICTUS ($11,92 \pm 2,07$ g/dl frente a $11,68 \pm 2,12$ g/dl), sin diferencias significativas. Por último, el 60,7 % de la población de la cohorte ICTUS recibió prescripción de ESA, con una dosis media de 9611 UI/semana, frente a un 51,9 % y una dosis de 9544 UI/semana en la cohorte no-ICTUS, no siendo significativas las diferencias de dosificación entre ambos grupos (tabla 1).

No observamos especiales tasas de incidencia durante el primer año, como señalan algunos estudios. El primer año en HD, la tasa de incidencia fue de 1803 ictus por cada 100 000 pacientes-año, un 6,5 % superior a la media observada en el período estudiado. La tabla 2 y la figura 1 reflejan las tasas anuales de incidencia a lo largo de los primeros 20 años del período analizado.

En la figura 2 puede observarse la gráfica de la curva Kaplan-Meier respecto a la supervivencia libre de ictus a lo largo de la evolución en HD.

DISCUSIÓN

En la cohorte de pacientes en HD estudiados, la incidencia de ictus, muy superior a la de la población general, se asocia a conocidos factores de riesgo cardiovascular, es independiente de los niveles de Hb y dosis de eritropoyetina, y no encontramos la precocidad en la aparición de ictus tras el inicio de la HD que otros han observado.

Nuestro estudio muestra una tasa de incidencia de 1686 ictus por 100 000 pacientes-año, lo que viene a suponer un incre-

mento de 7-10 veces respecto a la población general española¹⁰. Esta incidencia resulta coherente con la generalidad de los estudios analizados^{8,9,12,13}, teniendo en cuenta que la incidencia de ictus se halla asociada, entre otros, a factores no modificables como edad, sexo, raza y ubicación geográfica.

Identificamos como factores de riesgo de ictus la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la historia de ictus y la patología cardiovascular previa. El incremento de riesgo en pacientes tratados con warfarina, también observado en otros estudios¹⁴, debe tomarse con cautela. Podría atribuirse a comorbilidades previas que favorecen la aparición de ictus. Sin embargo, existen algunas discrepancias sobre la importancia de determinados factores de riesgo en el desarrollo de ictus en pacientes en HD. Algunos estudios^{13,15,16} señalan como posibles factores de riesgo de ictus: consumo de alcohol, tabaco, dislipemia, índice de masa corporal, proteína C reactiva (PCR), saturación de transferrina, Hb glucosilada, cociente proteína/creatinina en orina, albúmina sérica, tratamiento con antagonistas de la vitamina K, antiagregantes, insulina o hipoglucemiantes orales y tipo de acceso vascular. Seliger et al.¹⁷ señalan como posible causa de incremento de ictus hemorrágicos la rutinaria administración de heparina durante la HD. En contra, otros estudios^{8,13} descartan una relación de alguno de estos factores (tabaco, dislipemia y albúmina sérica) con los ictus.

Una de las más importantes controversias en la actualidad, particularmente desde el estudio TREAT, es la responsabilidad del valor de Hb y/ o las dosis de eritropoyetina en la aparición de ictus en pacientes en HD. El TREAT¹¹ concluía que el uso de darbepoetina alfa en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica, no en diálisis y con anemia moderada no reducía el riesgo de muerte o aparición de eventos cardiovasculares o renales, aunque sin embargo constituía un importante incremento del riesgo de ictus (*hazard ratio* de 1,92 IC 95 % [1,38-2,68] $p < 0,001$). El análisis univariado de variables basales en la población estudiada no halló significación estadística en ninguna de ellas, salvo lo que concierne al uso de ESA. Sin embargo, estudios *post hoc* al TREAT, como el de Skali et al.¹⁸, concluyen que el elevado número de episodios de ictus (x2) con darbepoetina alfa en el TREAT no podía atribuirse a ninguna característica basal o a diferencias posaleatorización en la presión arterial, la Hb, el recuento plaquetario o la dosis de eritropoyetina, lo que viene a coincidir con nuestros resultados. De otro lado, en su estudio anidado de casos y controles, vienen a observar entre los casos (ictus en el brazo de tratamiento) relación entre los antecedentes de eventos cardiovasculares e ictus previos con la ocurrencia de nuevos ictus, lo que nuevamente viene a corroborar nuestros hallazgos.

Un aspecto interesante es el referente al tiempo de aparición del ictus en pacientes incidentes en HD. En España, en el estudio de Sánchez Perales et al.⁸, sobre 449 pacientes incidentes en diálisis, la incidencia de ictus durante los primeros tres años de diálisis fue de 2,4 por 100 pacientes-año, pero no

Tabla 1. Resumen de factores asociados a ictus

	Población total (n = 1453)	Cohorte ICTUS (n = 84)	Cohorte no-ICTUS (n = 1369)	p
Edad inicio HD (años)	58,29 ± 16,38	61,89 ± 13,97	58,07 ± 16,49	0,017
Género	V: 955, M: 498	V: 50, M: 34	V: 905, M: 464	0,217
HD antigüedad (años)	3,43 ± 4,65	5,53 ± 5,71	3,30 ± 4,55	0,000
Momento medio del ictus (años HD)		5,15 ± 5,49		
Diabetes n (%)	322 (22,1 %)	31 (36,9 %)	291 (21,2 %)	0,001
Infarto o angina, n (%)	249 (17,1 %)	26 (30,9 %)	223 (16,2 %)	0,001
Hipertensión, n (%)	792 (54,5 %)	69 (82,1 %)	723 (52,8 %)	0,000
Arterioesclerosis, claudicación intermitente, n (%)	102 (7,0 %)	14 (16,6 %)	88 (6,4 %)	0,000
Ictus previo HD, n (%)	96 (6,6 %)	14 (16,6 %)	82 (5,9 %)	0,000
Fibrilación, n (%)	63 (4,3 %)	7 (8,3 %)	56 (4,1 %)	0,064
FAVI, n (%)	753 (51,8 %)	52 (61,9 %)	701 (51,2 %)	0,071
Catéter, n (%)	700 (48,1 %)	32 (38,1 %)	668 (48,7 %)	0,063
FAVI inicio HD, n (%)	720 (49,5 %)	47 (55,9 %)	673 (49,1 %)	0,171
Catéter inicio HD, n (%)	733 (50,5 %)	37 (44,1 %)	696 (50,9 %)	0,145
Hb ₁ g/dl	11,69 ± 2,11	11,92 ± 2,07	11,68 ± 2,12	0,330
Hb ₂ g/dl			11,99 ± 2,03	
ESA, n (%)	762 (52,4 %)	51 (60,7 %)	711 (51,9 %)	0,254
Dosis ESA ₁ (UI/semana)	9580,72 ± 6292,40	9611,22 ± 6616,32	9544,76 ± 6292,40	ns
Dosis ESA ₂ (UI/semana)			9525,56 ± 6732,70	
Warfarina, n (%)	33 (2,3%)	10 (11,9%)	23 (1,7%)	0,001

ESA: agente estimulante de la eritropoyesis, FAVI: fístula arteriovenosa interna; Hb: hemoglobina; HD: hemodiálisis; M: mujer; ns: no significativo; V: varón.

Hb₁ y ESA₁: valores medios que presentaron los pacientes de la cohorte ICTUS, tres meses antes del tiempo medio de aparición del evento y en la cohorte no-ICTUS valor medio de todo el período de observación. Hb₂ y ESA₂: valor medio en la cohorte no-ICTUS de los tres meses anteriores al tiempo medio de aparición del ictus en la cohorte ICTUS (5,15 años).

hay datos de incidencia durante el primer año. Murray et al.¹² observaron en pacientes tanto intra como extrahospitalarios que el número de ictus en el primer mes en HD incrementaba su incidencia hasta siete veces. No están claras las razones de este aumento de incidencia en los primeros momentos de la HD, habiéndose señalado como posibles factores la disminución de la perfusión cerebral y la velocidad del flujo sanguíneo^{19,20} o el incremento, en pacientes tratados con ESA, de la viscosidad y la resistencia vascular que pueden originar incrementos de la presión sanguínea²¹. Esta precocidad y los factores relacionados con el inicio de la HD deben ser clarificados con nuevos datos. Sin embargo, nosotros no hemos encontrado tal precocidad y la aparición de ictus en nuestros pacientes no está relacionada con el tiempo de tratamiento con diálisis. Así, la incidencia en el primer año fue de 1803 ictus por 100 000 pacientes-año y en años sucesivos, salvo excepciones de ausencia de ictus en algunos, osciló entre 356 y 1626 ictus por 10 000 pacientes-año. La diferencia con la serie de Murray et al.¹² es que el número de diabéticos es superior en su serie (alrededor del 53 %) y que se trataba de pacien-

tes de edad media superior (≥ 67 años). A pesar de que en nuestra serie, como hemos comentado, no se aprecia esa precocidad inmediata de la aparición de ictus tras el inicio de HD, son necesarios estudios que aclaren esta diferencia con nuestros datos, ya que pueden aportar luz sobre aspectos que considerar para una mejor prevención como técnicas de diálisis, flujos de sangre y de dializado, duración y frecuencia de las sesiones durante el primer mes de tratamiento, técnicas de anticoagulación, etc.

La media de edad de inicio en HD fue de 61,89 ± 13,97 años en la cohorte ICTUS, frente a 58,07 ± 16,49 años en la cohorte no-ICTUS, lo que refleja que, al igual que en la población general, en la sometida a HD la incidencia de ictus aumenta con la edad¹⁰.

En nuestra serie el período medio en HD de la población general fue de 3,43 ± 5,65 años, si bien la cohorte ICTUS estuvo en HD un período medio de 5,53 ± 5,71 años. Ello se explica, lógicamente, porque una de las causas de salida del estudio es el trasplante renal, que

Tabla 2. Tasas anuales de incidencia de ictus

Año																			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	18	20
Ictus (n)																			
22	10	4	7	3	3	4	3	2	5	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0
Pérdidas (n)																			
405	199	134	84	73	66	50	36	25	28	20	18	13	17	9	10	7	7	7	7
Período medio de seguimiento																			
0,455	0,511	0,531	0,521	0,550	0,570	0,522	0,590	0,549	0,529	0,556	0,554	0,503	0,568	0,510	0,465	0,656	0,719	0,503	0,454
Tasa de incidencia, n por 100 000 pacientes/año																			
1803	1082	532	1102	542	622	959	804	592	1626	356	384	411	438	0	492	0	0	555	0

Tras finalizar el año 20, perduraban en el estudio 169 pacientes, de los cuales 15 sufrieron ictus.

obviamente es superior en pacientes con menos comorbilidad vascular.

La fortaleza de este trabajo se basa fundamentalmente en que pertenece a un solo centro y en que el tiempo de observación es de 40 años. Su debilidad es que se trata de un estudio observacional retrospectivo y que el pequeño número de ictus a lo largo de la evolución dificulta un estudio basado en índice de propensión (*propensity match score*).

En resumen, la incidencia de ictus en HD resulta 7-10 veces superior a la de la población general. Encontramos como fac-

tores de riesgo de ictus en pacientes en HD la mayor edad, la diabetes, la patología cardiovascular, la hipertensión arterial y los antecedentes de ictus previos al inicio de la HD. No encontramos como factores asociados a ictus los niveles de Hb ni dosis elevadas de ESA. Contrariamente a otras series, no detectamos precocidad en la aparición de ictus al inicio de la HD.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

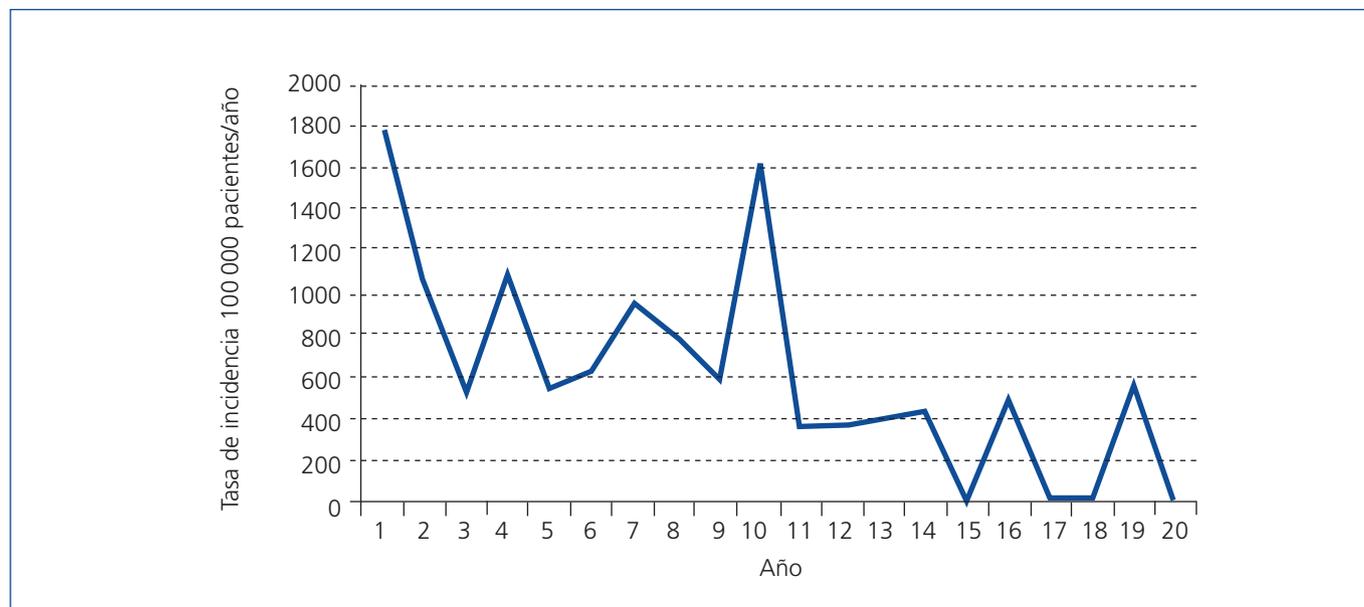


Figura 1. Evolución de la tasa anual de incidencia de ictus.

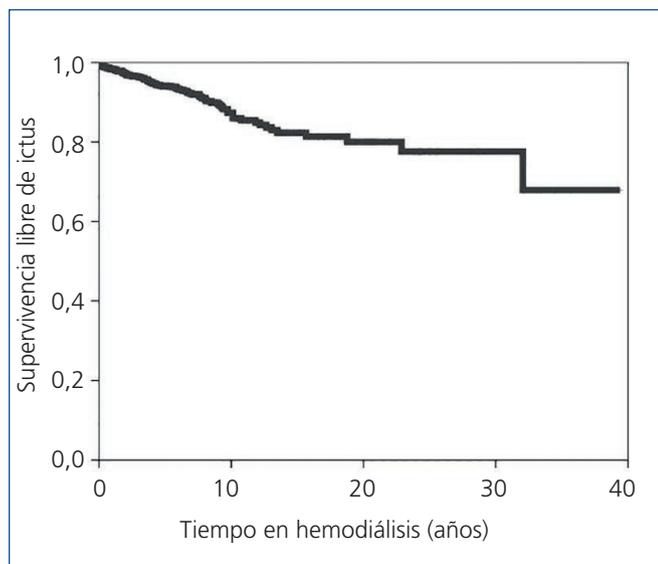


Figura 2. Curva Kaplan-Meier. Supervivencia libre de ictus a lo largo de la evolución en hemodiálisis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-63.
- Kennedy R, Case C, Fathi R, Johnson D, Isbel N, Marwick TH. Does renal failure cause an atherosclerotic milieu in patients with end-stage renal disease? *Am J Med* 2001;110(3):198-204.
- London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME, Day M, et al. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996;50(2):600-8.
- Zoungas S, Ristevski S, Lightfoot P, Liang YL, Branley P, Shiel LM, et al. Carotid artery intima-medial thickness is increased in chronic renal failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:639-41.
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478-83.
- Registros de enfermos renales (GRER). Informe de Diálisis y Trasplante 2011. Available at: <http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/reerconsen2012.pdf>
- Sánchez-Perales C, Vázquez E, García-Cortés MJ, Borrego J, Polaina M, Gutiérrez CP, et al. Ischaemic stroke in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3343-8.
- Power A, Chan K, Singh SK, Taube D, Duncan N. Appraising stroke risk in maintenance hemodialysis patients: a large single-center cohort study. *Am J Kidney Dis* 2012;59(2):249-57.
- Díaz-Guzmán J, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C; IBERICTUS Study Investigators of the Stroke Project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis* 2012;34(4):272-81.
- Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019-32.
- 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;24(7):1166-73.
- Hou F, Jiang J, Chen J, Yu X, Zhou Q, Chen P, et al. China collaborative study on dialysis: a multi-centers cohort study on cardiovascular diseases in patients on maintenance dialysis. *BMC Nephrol* 2012;13:94.
- Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(10):2223-33.
- Shimizu Y, Maeda K, Imano H, Ohira T, Kitamura A, Kiyama M, et al. Chronic kidney disease and drinking status in relation to risks of stroke and its subtypes. The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke* 2011;42:2531-7.
- Lukowsky LR, Kheifets L, Arah OA, Nissenson AR, Kalantar-Zadeh K. Patterns and predictors of early mortality in incident hemodialysis patients: new insights. *Am J Nephrol* 2012;35(6):548-58.
- Seliger SL, Gillen DL, Longstreth WT Jr, Kestenbaum B, Stehman-Breen CO. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;64:603-9.
- Skali H, Parving HH, Parfrey PS, Burdmann EA, Lewis EF, Ivanovich P, et al.; TREAT Investigators. Stroke in patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and anemia treated with darbepoetin alfa: the trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) experience. *Circulation* 2011;124(25):2903-8.
- Postiglione A, Faccenda F, Gallotta G, Rubba P, Federico S. Changes in middle cerebral artery blood velocity in uremic patients after hemodialysis. *Stroke* 1991;22:1508-11.
- Hata R, Matsumoto M, Handa N, Terakawa H, Sugitani Y, Kamada T. Effects of hemodialysis on cerebral circulation evaluated by transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1994;25:408-12.
- Raine AE. Hypertension, blood viscosity, and cardiovascular morbidity in renal failure: implications of erythropoietin therapy. *Lancet* 1988;1:97-100.