

P prevalencia de anemia moderada a severa en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis

Prevalence of moderate to severe anemia in patients with chronic renal disease in hemodialysis

29

Ana Cristina Garófalo Espinel, MD¹, Laura Katerine Morán Espinel, MD², Santiago Fernando Villamarin Naranjo, MD¹, Pablo Natanael Quizhpi López, MD³, Víctor Hugo Uribe Campaña, MD⁴, Ligia Grimesa Espinel Ramos, MD⁴, Inés Patricia Hernández Avilés, MD¹, Hugo Guillermo Guerrero Espinosa, MD⁵

¹Médico General. Universidad Técnica de Ambato. Ciudad de Ambato. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador.

²Médico General. Universidad Católica de Quito. República del Ecuador.

³Médico General. Universidad Politécnica de Chimborazo. Ciudad de Riobamba. Provincia de Chimborazo. República del Ecuador.

⁴Médico ocupacional. Universidad Central del Ecuador. Provincia de Pichincha. Provincia de Cotopaxi. República del Ecuador.

⁵Médico General. Instituto Ecuatoriano De Seguridad Social. Hospital del IESS Latacunga. Provincia de Cotopaxi. República del Ecuador.

*Autor de Correspondencia: Ana Cristina Garófalo Espinel, MD. Médico General. Universidad Técnica de Ambato. Ciudad de Ambato. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador. Teléfono: 0980516012; e-mail: cristinintro@hotmail.com

Resumen

Introducción: Un hallazgo frecuente en la enfermedad renal crónica es la anemia, debido principalmente al déficit en la producción de eritropoyetina. Otros factores como el déficit de hierro, de vitamina B12 y de ácido fólico pueden intervenir en su fisiopatología. Un gran porcentaje de los pacientes con enfermedad renal crónica que se encuentran en hemodiálisis sufren de anemia, siendo necesario considerar qué otras comorbilidades se pueden asociar a esta manifestación.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo en 43 pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis que acudieron a la Clínica Menydia de los Riñones de Riobamba-Ecuador en el año 2011. Se examinaron las historias clínicas para recolectar información referente a las cifras de hemoglobina para evaluar la prevalencia de anemia moderada a severa. Se realizó un modelo de regresión logística múltiple ajustado por: sexo, edad, urea, creatinina, BUN, hiperpotasemia y glicemia. Se consideraron resultados estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$

Resultados: El 53,5% de la población estudiada presentó anemia moderada a severa, siendo más prevalente en mujeres, con un 80% comparado a un 39,3% en los hombres. Se observó que valores elevados de urea, así como los niveles de BUN mostraron asociación estadísticamente significativa con la anemia moderada a severa ($\chi^2=5,58$; $p=0,018$ y $\chi^2=5,43$; $p=0,020$ respectivamente). Las variables que mostraron mayor influencia para la anemia fueron el sexo femenino (OR=37,62; IC95%: 2,41-58,51) y la urea elevada (OR=28,73; IC95%: 28,73-45,34).

Conclusión: La mitad de la población estudiada presentó anemia moderada a severa, lo cual se considera una prevalencia elevada, teniendo un impacto negativo en estos pacientes ya que es un factor de riesgo para mortalidad. Asimismo, se observó una asociación entre uremia y anemia en enfermos renales crónicos en hemodiálisis, lo cual implica un riesgo aumentado para mortalidad por enfermedad cardiovascular en estos pacientes.

Palabras clave: Anemia, enfermedad renal crónica, hemodiálisis, uremia.

Introduction: Anemia is a frequent find in chronic kidney disease, mainly due to a deficit in erythropoietin production. Other factors such as iron, B12 vitamin and folic acid deficit can intervene in its physiopathology. A great percentage of patients with chronic kidney disease that undergo hemodialysis suffer from anemia and it is necessary to consider what other comorbidities might be associated to this pathology.

Materials and methods: A retrospective and descriptive study was conducted in 43 patients with chronic kidney disease on hemodialysis who attended the Kidney Clinic of Riombamba-Ecuador in 2011. The medical records were examined to collect information regarding hemoglobin levels to evaluate the prevalence of moderate to severe anemia. We performed a multiple logistic regression model adjusted for: sex, age, urea, creatinine, BUN, hyperkalemia and glycaemia. Statistically significant results were considered when $p < 0.05$

Results: 53.5% of the studied population had anemia and it was more prevalent amongst women with 80% vs. 39.3% of the men. High urea and BUN levels had statistically significant association with anemia ($\chi^2=5.58$; $p=0.018$ and $\chi^2=5.43$; $p=0.020$ respectively). The variables that showed the greatest influence for anemia were the female sex (OR=37.62, 95%CI: 2.41-58.51) and high urea levels (OR=28.73, 95%CI: 28.73-45.34).

Conclusion: 50% of our population had anemia, which is considered a high prevalence, especially considering that anemia is an independent mortality risk factor. Likewise, an association between uremia and anemia in chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis was observed, which implies an increased mortality risk for cardiovascular disease amongst these patients.

Key words: Anemia, chronic kidney disease, hemodialysis, uremia.

Al determinar la presencia de anemia en pacientes con ERC en hemodiálisis, es importante considerar la probable presencia de otras comorbilidades. En efecto, se ha reportado una estrecha relación entre anemia, malnutrición e inflamación en dichos pacientes, viéndose que la inflamación crónica puede jugar un rol importante en la inhibición de la eritropoyesis, perpetuando así la anemia³.

La Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) define a la anemia en pacientes con ERC como niveles de hemoglobina menores a 13gr/dl en hombres y 12gr/dl en mujeres, recomendando niveles entre 10,5 y 12 g/dl, determinando como exámenes complementarios un hemograma completo, recuento de reticulocitos, ferrocínica y niveles de vitamina B12 y ácido fólico⁴. Según la Organización Mundial de la Salud la anemia moderada se considera cuando la hemoglobina es menor a 10 gr/dl y severa cuando es menor a 8 gr/dl.

En estos pacientes, la anemia suele ser normocítica y normocrómica sin alteraciones en el metabolismo del hierro. En caso de haber variaciones en esto, otras causas de anemia deben estudiarse. Se ha establecido que en pacientes con hemodiálisis las valoraciones de hemoglobina deben realizarse de manera mensual⁵. En lo referente al tratamiento, se ha estudiado a profundidad el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, entre estos se encuentran las eritropoyetinas alfa y beta obteniendo resultados mixtos con respecto a su eficacia⁶. Se ha reportado mejoría clínica y una mejor prognosis en 90% de los pacientes, sin embargo, para el 10% de los pacientes que no responden a dicho tratamiento, la falla en respuesta a estos agentes, incluso a altas dosis, implica un riesgo independiente de mortalidad cardiovascular⁷. Asimismo se está evaluando si los agentes estimulantes por sí mismos pueden ser un factor de riesgo de mortalidad o complicaciones cardiovasculares⁸.

Se ha determinado una asociación entre la anemia moderada a severa y aumento de la mortalidad en pacientes en hemodiálisis⁹. Es por ello que se hace imperativa la determinación de la prevalencia de anemia moderada a severa en pacientes enfermos renales crónicos en hemodiálisis, conocer los factores y comorbilidades con los cuales puede asociarse en nuestra población y así determinar el tratamiento a seguir de manera temprana, para evitar las posibles complicaciones o incluso prevenir un desenlace fatal para nuestros pacientes.

La anemia es un hallazgo común en la enfermedad renal crónica (ERC) y tiene un origen multifactorial, con la disminución en la producción de eritropoyetina siendo uno de los principales agentes etiológicos a los cuales se suman la deficiencia de hierro, ácido fólico y vitamina B12, así como la hiperuremia y el hiperparatiroidismo. Se estima que en pacientes que requieren diálisis, la prevalencia de la anemia es del 100%¹. Ésta ha sido estudiada como un factor de riesgo que influye en la mortalidad, el deterioro cognitivo y el desarrollo de enfermedad cardiovascular².

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo en 43 pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica en hemodiálisis que recibieron terapia dialítica en la Clínica Menydia de los Riñones de Riobamba-Ecuador durante el año 2011. Se examinaron todas las historias clínicas que contaran con controles de laboratorio: hemoglobina, glucosa en ayunas, creatinina, urea y BUN. Se incluyeron a pacientes de ambos sexos, con diagnóstico de enfermedad renal crónica terminal, con edades comprendidas entre los 31 a 65 años de edad que se controlaran mediante terapia dialítica. Se excluyeron las historias clínicas que no presentaran datos de laboratorio.

La presencia de anemia moderada a severa se estableció cuando las cifras de hemoglobina estuvieron por debajo de 10 g/dl⁹. Las variables de funcionalismo renal fueron reclasificadas en elevadas tomando en consideración su comportamiento en el grupo de pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis, estableciendo a los pacientes con urea elevada (≥ 150 mg/dl); creatinina elevada (≥ 10 mg/dl); BUN elevado (≥ 350 mg/dl); potasio elevado ($\geq 5,5$ mEq/l) y glicemia elevada (≥ 100 mg/dl).

Los datos recolectados se transcribieron a una base de datos en el programa estadístico para las ciencias sociales SPSS versión 15, donde se realizaron los análisis estadísticos. Las variables fueron representadas como frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Se realizó un modelo de regresión logística múltiple ajustado por: sexo, edad, urea, creatinina, BUN, hiperpotasemia y glicemia. Se consideraron resultados estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$

Del total de 43 pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis, el 46,5% presentó anemia moderada a severa. Las mujeres tuvieron una frecuencia mayor de anemia moderada a severa del 80,0% comparado a un 39,3% en los hombres, mostrando una asociación estadísticamente significativa. Los pacientes con 50 años y más tuvieron una mayor frecuencia de anemia (60,0%) comparado a los pacientes con edad menor a 50 años (38,5%), sin mostrar diferencias significativas. La urea elevada se asoció estadísticamente con la anemia moderada a severa ($\chi^2=5,58$;

$p=0,018$); presentando una mayor frecuencia de anemia de 73,7% comparado a 37,5% en aquellos sin urea elevada. De manera similar, se observó una asociación entre el BUN y la anemia ($\chi^2=5,43$; $p=0,020$); donde los pacientes con BUN elevado tuvieron mayor frecuencia de anemia moderada a severa de 64,5% comparado a 25,0% en los pacientes sin BUN elevado. La glucemia mostró un comportamiento inverso, siendo más alta la frecuencia de anemia moderada a severa (68,2%) en los pacientes con glicemia menor a 100 mg/dl, comparado con los pacientes con glicemia mayor o igual a 100 mg/dl; mostrando una asociación significativa con la anemia ($\chi^2=3,909$; $p=0,048$). La creatinina y la hiperpotasemia no mostraron una asociación significativa con la anemia, Tabla 1. De las variables estudiadas, se observó que el sexo femenino (OR=37,62; IC95%: 2,41-58,51; $p=0,010$) y la urea elevada (OR=28,73; IC95%: 1,79-45,34; $p=0,018$) fueron los determinantes más influyentes para la presencia de anemia moderada a severa, Tabla 2.

Tabla 1. Frecuencia de anemia moderada a severa según las variables de estudio.

	Anemia moderada a severa						χ^2 (p)*
	Si		No		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							6,508 (0,011)
Femenino	12	80,0	3	20,0	15	100,0	
Masculino	11	39,3	17	60,7	28	100,0	
Edad							1,691 (0,193)
Menos de 50 años	5	38,5	8	61,5	13	100,0	
50 años y más	18	60,0	12	40,0	30	100,0	
Urea elevada							5,581 (0,018)
Si	14	73,7	5	26,3	19	100,0	
No	9	37,5	15	62,5	24	100,0	
Creatinina elevada							0,111 (0,739)
Si	8	57,1	6	42,9	14	100,0	
No	15	51,7	14	48,3	29	100,0	
BUN elevado							5,430 (0,020)
Si	20	64,5	11	35,5	31	100,0	
No	3	25,0	9	75,0	12	100,0	
Hiperpotasemia							2,652 (0,130)
Si	16	64,0	9	36,0	25	100,0	
No	7	38,9	11	61,1	18	100,0	
Glicemia							3,909 (0,048)
≥ 100 mg/dl	8	38,1	13	61,9	21	100,0	
< 100 mg/dl	15	68,2	7	31,8	22	100,0	
Total	20	46,5	23	53,5	43	100,0	

*Prueba de chi cuadrado de Pearson, asociación estadísticamente significativa cuando $p < 0,05$

Tabla 2. Regresión logística múltiple para anemia moderada a severa

	Odds Ratio ajustado ^b (IC 95%)	p
Sexo		
Masculino	1,00	-
Femenino	37,62 (2,41-58,51)	0,010
Edad		
Menos de 50 años	1,00	-
50 años y más	9,82 (0,81-21,02)	0,073
Urea elevada		
No	1,00	-
Si	28,73 (1,79-45,34)	0,018
Creatinina elevada		
No	1,00	-
Si	3,76 (0,42-13,00)	0,232
BUN elevado		
No	1,00	-
Si	1,08 (0,09-12,45)	0,948
Hiperpotasemia		
No	1,00	-
Si	1,13 (0,17-7,27)	0,898
Glicemia		
<100 mg/dl	1,00	-
≥100 mg/dl	0,13 (0,16-1,15)	0,068

^a Modelo de regresión logística múltiple ajustado por: sexo, edad, urea, creatinina, BUN, hiperpotasemia y glicemia.

La anemia es un hallazgo frecuente en pacientes con ERC, encontrándose usualmente desde el estadio 2 según la clasificación de la National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative y siendo prácticamente una constante en pacientes en estadio 5 que requieren hemodiálisis⁵. Asimismo, estudios han identificado valores de hemoglobina menores a 9gr/dl como un factor de riesgo independiente para mortalidad cardiovascular, resaltando la importancia de conocer la prevalencia de anemia en nuestra población en hemodiálisis y los factores que se asocian a la misma.

Considerando esto, se observó que en el presente estudio la prevalencia de anemia moderada a severa fue del 53,5%, correspondiéndose con lo reportado por el primer reporte de la SLANH, quienes publicaron que un 46,3% de los pacientes estudiados presentaron niveles de hemoglobina menores a los recomendados por esta misma sociedad¹⁰. Valores muy similares a los encontrados en este estudio se observaron como resultado del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) en el cual se reportó que de los pacientes estadounidenses en grado 5 de ERC, el 53,4% fue diagnosticado como anémico¹¹.

En un estudio realizado por Herrera-Añazco y colaboradores en el año 2015 en una población de 216 pacientes peruanos en hemodiálisis, se estableció que la mayor parte de los pacientes cursó con anemia severa. Se observó que no hubo diferencias significativas en los niveles de hemoglobina entre los pacientes con desenlaces fatales y los pacientes sobrevivientes¹², a diferencia de lo reportado por Madore y colaboradores en el año 1997, quienes en un estudio realizado en una población estadounidense de 21.899 pacientes, reportaron que los pacientes con anemia severa tuvieron un riesgo aumentado de mortalidad¹³.

En este mismo estudio se reportó que los niveles de hemoglobina fueron menores en pacientes del sexo femenino, encontrando que el género puede ser un factor predictor para padecer anemia en pacientes en hemodiálisis. Esto puede correlacionarse con nuestro estudio, en el cual se reporta una diferencia estadísticamente significativa entre sexo, observándose que el 80% de las mujeres en hemodiálisis con ERC presentaron anemia, comparado con un 39,3% de los hombres. Sin embargo, esto contrasta con el estudio referido previamente, el NHANES, en el cual se reportó que independientemente del nivel de falla renal, la disminución en los niveles de hemoglobina era mayor en los hombres¹⁴.

En lo referente a la edad, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre menores de 50 años y aquellos con 50 años o más, a pesar de que la anemia moderada a severa fue más frecuentemente diagnosticada en los individuos mayores, similar a lo reportado por McClellan y colaboradores en una población de 5222 individuos, observando que la prevalencia de anemia tenía una distribución similar en todos los grupos etarios, aunque la mayor cantidad de individuos se encontraba en los grupos mayores a 50 años¹⁵.

La urea elevada mostró una asociación estadísticamente significativa con un riesgo elevado para presentar anemia moderada a severa. Las toxinas urémicas pueden acumularse a pesar de que el paciente con ERC se encuentre en diálisis, en el presente estudio se encontró una asociación significativa entre anemia y niveles elevados de urea, lo cual puede tener graves implicaciones para los pacientes ya que ambos son factores independientes de riesgo cardiovascular y, al presentarse de manera conjunta, esto puede aumentar dicho riesgo, implicando por tanto una mayor mortalidad para los pacientes¹⁶.

En lo referente a la creatinina, no hubo relación entre ésta y la anemia en pacientes en hemodiálisis, sin embargo, no se puede considerar de forma aislada la creatinina, sino de acuerdo a la composición corporal, ya que sujetos con muy bajo peso podrán presentar bajos niveles de creatinina, incluso una reducción de la creatinina ajustada por el bajo peso puede aumentar el riesgo de mortalidad, tal como fue reportado por Kalantar-Zadeh y colaboradores, quie-

nes hallaron que la disminución de los niveles de creatinina era un fuerte predictor de mortalidad cuando se estaba en presencia de una pérdida de peso y masa muscular¹⁷.

Por otra parte, el BUN puede ser considerado un factor de riesgo para mortalidad, tal como se observa en el estudio realizado por Beier y colaboradores en 26.228 pacientes, quienes determinaron que niveles elevados de BUN se asocian a un aumento en la mortalidad¹⁸. En el presente estudio, el BUN se asoció con mayor presencia de anemia moderada a severa, lo cual puede traducir mayor morbimortalidad. Esto requeriría mayores análisis que permitan tomar en cuenta al BUN como un predictor de anemia y mortalidad en los pacientes de nuestra región.

Los niveles elevados de potasio hallados en el presente estudio pueden ser un indicador del daño renal, teoría que se fortalece al observar que hay mayor prevalencia de anemia moderada a severa en pacientes con niveles altos de potasio. Es por ello que Matsumoto y colaboradores proponen el uso agregado de la espironolactona para el manejo de los niveles de potasio, obteniendo una mejor supervivencia en una población estudiada durante 3 años¹⁹.

El manejo de la glicemia es un tema ampliamente estudiado en pacientes en hemodiálisis, en el presente estudio se observa que los niveles bajos de glicemia se asocian con anemia moderada a severa, sin embargo, existen factores inherentes a la ERC que pueden llevar a esto, como lo es la menor depuración de insulina, así como la toxicidad hepática que se da por el acúmulo de productos urémicos lo cual predispone a un estado que tiende hacia la hipoglicemia. Esto podría explicar cómo en pacientes con mayor anemia los niveles de glicemia eran menores, sugestivo de un peor perfil de funcionalismo renal y de depuración²⁰.

La detección de anemia moderada a severa es de suma importancia ya que su corrección precoz mejora supervivencia en los pacientes con ERC en hemodiálisis, siendo necesario seguir un protocolo diagnóstico estandarizado que permita una detección y tratamiento oportuno para la reposición de hierro, vitamina B12 y ácido fólico, así como la administración de eritropoyetina en caso de ser necesario. Todo esto junto a un seguimiento integral y buena adherencia a la terapia dialítica permite reducir la morbimortalidad de los pacientes con ERC en hemodiálisis. Por otra parte, es importante señalar que se deben realizar mayor cantidad de estudios prospectivos longitudinales que estudien los factores asociados a la supervivencia en estos pacientes y el impacto que tienen la anemia en su evolución.

Referencias

1. Kaze FF, Kengne A-P, Mambap AT, Halle M-P, Mbanya D, Ashuntantang G. Anemia in patients on chronic hemodialysis in Cameroon: prevalence, characteristics and management in low resources setting. *Afr Health Sci.* marzo de 2015;15(1):253-60.
2. Kurella Tamura M, Larive B, Unruh ML, Stokes JB, Nissenson A, Mehta RL, et al. Prevalence and correlates of cognitive impairment in hemodialysis patients: the Frequent Hemodialysis Network trials. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* agosto de 2010;5(8):1429-38.
3. Rattanasompattikul M, Molnar MZ, Zaritsky JJ, Hatamizadeh P, Jing J, Norris KC, et al. Association of malnutrition-inflammation complex and responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in long-term hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* julio de 2013;28(7):1936-45.
4. Carlini RG, Campistrús MN, Andrade L, Blanco C, Chifflet L, Trujillo C de, et al. Recomendaciones para el estudio y tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Actualización mayo 2017. *Nefrol Latinoam.* :85-116.
5. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz JL, et al. Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología. *Nefrología.* enero de 2018;38(1):8-12.
6. Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: diagnosis and management. *Blood Rev.* enero de 2010;24(1):39-47.
7. Morales E. Introducción: Anemia en hemodiálisis. *Nefrol Sup Ext.* diciembre de 2012;3(5):47.
8. Amador-Medina LF. Anemia en enfermedad renal crónica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014;52(6): 660-5.
9. Robinson BM, Joffe MM, Berns JS, Pisoni RL, Port FK, Feldman HI. Anemia and mortality in hemodialysis patients: Accounting for morbidity and treatment variables updated over time. *Kidney Int.* noviembre de 2005;68(5):2323-30.
10. Carlini R, Obrador G, Campistrús N, Andrade L, Chifflet L, Bregman R, et al. The first report of The Latin American Society of Nephrology and Hypertension (SLANH) Anemia Committee in chronic hemodialysis patients. *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol.* 2014;34(1):96-104.
11. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. *PLoS ONE.* 2 de enero de 2014;9(1):e84943.
12. Herrera-Añazco P, Benites-Zapata VA, Hernandez AV. Factores asociados a mortalidad intrahospitalaria de una población en hemodiálisis en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* julio de 2015;32(3):479-84.
13. Madore F, Lowrie EG, Brugnara C, Lew NL, Lazarus JM, Bridges K, et al. Anemia in hemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor. *J Am Soc Nephrol JASN.* diciembre de 1997;8(12):1921-9.
14. Hsu C, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol JASN.* febrero de 2002;13(2):504-10.
15. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, Hood S, Lorber DL, Tang KL, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin.* septiembre de 2004;20(9):1501-10.
16. Itoh Y, Ezawa A, Kikuchi K, Tsuruta Y, Niwa T. Protein-bound uremic toxins in hemodialysis patients measured by liquid chromatography/tandem mass spectrometry and their effects on endothelial ROS production. *Anal Bioanal Chem.* junio de 2012;403(7):1841-50.
17. Kalantar-Zadeh K, Streja E, Molnar MZ, Lukowsky LR, Krishnan M, Kovesdy CP, et al. Mortality Prediction by Surrogates of Body Composition: An Examination of the Obesity Paradox in Hemodialysis Patients Using Composite Ranking Score Analysis. *Am J Epidemiol.* 15 de abril de 2012;175(8):793-803.
18. Beier K, Eppanapally S, Bazick HS, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, et al. Elevation of BUN is predictive of long-term mortality in critically ill patients independent of «normal» creatinine. *Crit Care Med.* febrero de 2011;39(2):305-13.
19. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, Arihara K, Sugiyama T, Ohmura H, et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol.* 18 de febrero de 2014;63(6):528-36.
20. Alsahlí M, Gerich J. Hypoglycemia in Patients with Diabetes and Renal Disease. *J Clin Med.* 13 de mayo de 2015;4(12):948-64.