

VARIACIONES HEMOSTÁTICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA HEMODIALIZADOS DE LA UNIDAD DE DIÁLISIS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ CUMANÁ, ESTADO SUCRE

HEMOSTATIC VARIATIONS IN HEMODIALIZED PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AT THE DIALYSIS UNIT OF THE ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ UNIVERSITY HOSPITAL CUMANÁ, SUCRE STATE

AMÉRICA BELÉN VARGAS MILANO¹, WILLIAM JOSÉ VELÁSQUEZ SANZONETTI²
CATHERINE DEL VALLE CABALLERO GUERRA¹

¹Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, Escuela de Ciencias, Departamento de Enfermería,²Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, Escuela de Ciencias, Departamento de Bioanálisis
Americabelen2@gmail.com

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) está caracterizada por la pérdida irreversible de la función renal constituyéndose en un problema de salud pública que acarrea baja calidad de vida y muerte prematura en los pacientes que la padecen. El objetivo del presente estudio fue evaluar las variaciones hemostáticas en individuos controles y pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) provenientes de la unidad de diálisis del hospital universitario Antonio Patricio de Alcalá de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. Para lograr este fin, se estudiaron 40 individuos aparentemente sanos y 18 pacientes con ERC con tratamiento hemodialítico con edades comprendidas entre 10 a 70 años de edad, de ambos sexos (masculinos y femeninos). Se analizaron muestras sanguíneas, provenientes de los dos grupos de individuos antes mencionados, en las cuales se determinaron los parámetros plasmáticos tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTP), fibrinógeno y el parámetro sérico calcio. El análisis estadístico *t-Student* arrojó diferencias significativas, en los parámetros hemostáticos TP, TTP y fibrinógeno con valores promedio aumentados en los pacientes con ERC y diferencias no significativas en la concentración del ion calcio. Estos resultados permiten señalar que la ERC y los desequilibrios hepáticos pueden ser los causantes de los alargamientos de los tiempos de coagulación y los incrementos en el fibrinógeno y en el ion calcio que experimentan los individuos nefrópatas que participaron en este estudio.

Palabras clave: Nefropatías, hemostasis, tiempos de coagulación

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by the irreversible loss of kidney function, becoming a public health problem that leads to low quality of life and premature death

in patients who suffer from it. The objective of this study was to evaluate the hemostatic variations in control individuals and patients with chronic kidney disease (CKD) from the dialysis unit of the Antonio Patricio de Alcalá university hospital in the city of Cumaná, Sucre state to achieve this end. 40 apparently healthy and 18 CKD patients with hemodialysis treatment with ages between 10 and 70 years of age, of both sexes (male and female) were studied blood samples from the two aforementioned groups of individuals were analyzed, in which the plasmatic parameters prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (PTT), fibrinogen and the serum parameter calcium were determined. The t-Student statistical analysis showed significant differences in the hemostatic parameters TP, TTP, and fibrinogen with increased mean values in CKD patients and non-significant differences in calcium ion concentration. These results allow us to point out that CKD and liver imbalances may be the cause of the lengthening of coagulation times and the increases in fibrinogen and calcium ion experienced by the nephropathic individuals who participated in this study.

Key words: Nephropathies, hemostasis, coagulation times.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la disminución de la función renal, expresada por un índice de filtración glomerular (IFG) menor de 60,00 mL/min/1,73 m² o como la presencia de daño renal durante más de 3 meses, manifestada en forma directa por alteraciones histológicas en la biopsia renal o en forma indirecta por marcadores de daño renal como albuminuria o proteinuria y alteraciones en el sedimento urinario. Esta patología se diagnostica en muchos casos de manera casual por evidencia de deterioro de la función renal en un uroanálisis. En otros, el descubrimiento de una enfermedad renal subyacente sólo se realiza en etapas muy avanzadas o cuando el paciente sufre alguna complicación, ya que hasta en etapas tardías el curso de la enfermedad es asintomático (DEHESA 2008; QUIROGA *ET AL.* 2015; BRINKKOETTER *ET AL.* 2020).

La incidencia, la prevalencia y la progresión de la ERC varían dentro de los países según el origen étnico y los determinantes sociales de la salud, posiblemente a través de la influencia epigenética (WEBSTER *ET AL.* 2017).

Este padecimiento se presenta a medida que el daño renal progresa hasta que la función de los riñones es menor al 10,00% de su capacidad normal. La ERC es de tal gravedad que requiere un tratamiento de reemplazo para mantener la vida del paciente, siendo la diálisis y el trasplante renal los tratamientos posibles (KAPLAN Y PESCE, 1991). Esta patología renal está emergiendo como problema de salud pública en países en vías de desarrollo y desarrollados, es una enfermedad que impone una carga económica enorme a los pacientes, sus familiares y a la sociedad y además suele causar mortalidad y morbilidad prematura y baja calidad de vida (GARLA *ET AL.* 2019).

El IFG es un parámetro que permite cuantificar la función renal y varía según la edad, sexo y masa corporal. La valoración de la filtración glomerular se considera una óptima medición de la capacidad filtradora del riñón y es uno de los mejores indicadores para caracterizar el estadio de la ERC. La disminución del filtrado glomerular es capaz de predecir la aparición de enfermedades renales en las primeras fases (PÉREZ *ET AL.* 2014; WEBSTER *ET AL.* 2017; AMMIRATI *ET AL.* 2020; XIAO *ET AL.* 2020).

La hemostasia es el proceso que mantiene la integridad de un sistema circulatorio cerrado y de alta presión después de un daño vascular. El daño de la pared vascular y la extravasación de sangre inician rápidamente los eventos necesarios para la reparación del daño (FLORES *ET AL.* 2014) y la coagulación es el resultado de una interacción coordinada de las proteínas sanguíneas, las células circulantes, células de la vasculatura y las proteínas de la matriz extracelular en la pared de los vasos (DALMAU 2005; FLORES *ET AL.* 2014; LÓPEZ 2016; KUMAR *ET AL.* 2019).

Las alteraciones de la hemostasia relacionadas con un riesgo trombótico pueden ser evaluadas a través del tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), las cuales son pruebas, generalmente, utilizadas como escrutinio para evaluar la mayoría de los factores de la coagulación (LÓPEZ 2016) y el fibrinógeno (factor I de la coagulación), que es una proteína soluble del plasma de síntesis hepática, precursor de la fibrina (CORTES *ET AL.* 2013). En presencia de trombina, el fibrinógeno es convertido en fibrina, por lo que la intervención del factor XIIa e iones calcio, transforman la fibrina en una red tridimensional estable y elástica que origina la formación del coágulo (CMAEP 2015; KOUPENOVA *ET AL.* 2017; WU *ET AL.* 2020).

El desequilibrio en la actividad entre moléculas procoagulantes y anticoagulantes es el primer responsable del desarrollo del estado de hipercoagulabilidad observado en pacientes nefróticos y se explica por tres eventos: aumento en la actividad de moléculas procoagulantes, disminución de la actividad de moléculas anticoagulantes y disminución de la capacidad fibrinolítica plasmática (CERDA *ET AL.* 2006). Los pacientes con patologías renales tienen un incremento de hasta un 40,00% del riesgo de desarrollar fenómenos trombóticos (CAMELO *ET AL.* 2001). Se ha descrito actividad aumentada de los factores

de coagulación V, VII, VIII, IX, X, XIII y fibrinógeno mayor a 350,00 mg/dL, elevándose la síntesis proteica de este último en respuesta a la pérdida urinaria de factores procoagulantes de baja masa molecular, mientras que la tromboplastina suele ser normal o acortada (GASTELBONDO *ET AL.* 2004; CERDA *ET AL.* 2006; SPARKENBAUGH *ET AL.* 2020).

La aparición de una diátesis hemorrágica como complicación importante en la ERC es difícil de establecer y han sido diversas las causas de hemorragia que se pueden mencionar: trombocitopenia, alteración plaquetaria funcional cualitativa, así como la combinación de defectos de la función plaquetaria y factores de coagulación (SÁNCHEZ 2016). Han sido numerosas las publicaciones que han demostrado altas concentraciones de ácido guanidinsuccínico y sus efectos en la producción de alteraciones de la coagulación, en estos pacientes (HOROWITZ *ET AL.* 1970). Asimismo, los niveles sanguíneos de fenol y ácido hidroxifenolacético se han hallado igualmente elevados en estos pacientes, lo que conlleva a la producción de anomalías plaquetarias (HAMED 2019).

LUTZ *ET AL.* (2014) realizaron estudios en pacientes con ERC y demostraron que los pacientes tienen niveles elevados de fibrinógeno que contribuyen directamente a un estado de hipercoagulabilidad, esto debido a una asociación de marcadores proinflamatorios en niveles incrementados, tales como, proteína C reactiva e interleucina 6. Además, existe un incremento del factor tisular plasmático. En estos pacientes se ha demostrado que las concentraciones de los factores de coagulación XIIa y VIIa, así como el complejo de proteína C activada y los complejos de trombina-antitrombina aumentan en estos pacientes.

El calcio representa el 2,24% del peso corporal libre de grasa y está involucrado en numerosos procesos biológicos en los que se requiere un nivel constante y preciso de calcio. En

tre estos procesos se encuentran la permeabilidad de membranas, excitabilidad y conducción nerviosa, contracción muscular, actividad de enzimas celulares, equilibrio de líquidos, minerales y pH corporal, mecanismos de secreción glandular y hormonal, coagulación y formación de hueso y dientes (FERNÁNDEZ ET AL. 2011; PIRKLBAUER ET AL. 2020).

Todo lo antes señalado representa el fundamento teórico para la implementación de la presente investigación cuyo objetivo es evaluar las variaciones hemostáticas en pacientes con ERC hemodializados que acuden a la unidad de diálisis del hospital universitario Antonio Patricio de Alcalá Cumaná, estado Sucre.

METODOLOGÍA

Muestra de estudio

La presente investigación se realizó en una población de 18 pacientes con ERC adultos con edades comprendidas entre 10 a 70 años de edad, de ambos sexos (11 masculinos y 7 femeninos), que acudieron a la unidad de diálisis del hospital universitario Antonio Patricio de Alcalá con diagnóstico de ERC. Simultáneamente se analizaron 40 individuos aparentemente sanos, de ambos sexos (20 masculinos y 20 femeninos) sin antecedentes, ni sintomatología de enfermedades renales o cualquier otra patología en el momento de la toma de muestra, que sirvieron como grupo control.

Recolección de muestras

A cada uno de los pacientes que participó en este estudio se le extrajeron 5,00 mL de sangre, previa asepsia, por la técnica de venopunción con jeringas descartables, las cuales se dividieron en dos porciones, una porción se depositó en tubos de ensayo estériles con el anticoagulante citrato de sodio al 3,80%, en proporción 1:9, se centrifugaron, a 3000 rpm durante 10 minutos, para separar los

respectivos plasmas sanguíneos y se colaron en tubos de ensayo plásticos estériles, para la inmediata determinación de los parámetros hemostáticos tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial (TTP) y fibrinógeno. Las muestras de la otra alícuota, se colocaron en tubos de ensayo estériles sin anticoagulantes, se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 minutos, para separar los respectivos sueros sanguíneos que fueron depositados en tubos de ensayo estériles sin anticoagulante para la determinación del ion calcio sérico.

Determinación de tiempo de protrombina (TP)

El TP fue cuantificado por el procedimiento coagulimétrico, que se fundamenta en la combinación del plasma del paciente con un reactivo que contiene factor tisular o tromboplastina y calcio. Este reactivo actúa como un cofactor en la activación catalizada del factor X por el factor VIIa, desencadenando la activación de la vía extrínseca de la coagulación, que comprende los factores VIIa, X, V y II. El factor II es la protrombina que, una vez activado, se convierte en trombina, la cual actúa sobre el fibrinógeno para originar fibrina. El tiempo normal de esta prueba oscila entre 11,00 a 14,00 seg. Valores de referencia en razón: (0,80-1,20) (LÓPEZ 2016).

Determinación de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA)

El TTPA evalúa la vía intrínseca de la coagulación, por medio del método coagulimétrico, que está basado en valorar el tiempo requerido para la formación del coágulo, el plasma del paciente provee todos los factores de coagulación, excepto el ion calcio y las plaquetas, al recalificar el plasma del paciente y al agregar un sustituto plaquetario (tromboplastina parcial), se desencadena la coagulación por la vía intrínseca hasta formarse el coágulo. Valores de referencia: (25,00 a 45,00) seg. Valo-

res de referencia de la diferencia: ($\pm 6,00$) seg. (LÓPEZ 2016).

Determinación de la concentración plasmática de fibrinógeno

El fibrinógeno fue cuantificado por el método de Clauss, que se fundamenta en provocar la formación de fibrina a partir de la mayoría de los monómeros de fibrina polimerizables de la muestra de plasma diluida del paciente, por medio de una gran cantidad de trombina exógena. Se realizó una curva de calibración contra la que se interpoló el tiempo en segundos que se toma en coagular el plasma en estudio. Valores de referencia: suero: (200,00-400,00) mg/dL (CORTINA 2016).

Determinación de la concentración sérica de calcio

El procedimiento utilizado para cuantificar este cation se fundamentó en la reacción del ion calcio con el compuesto O-cresolftaleína complexona, el cual reacciona con los iones calcio, a pH alcalino, originando un complejo coloreado que se mide fotolorimétricamente a 570 nm. La intensidad cromática del complejo formado es directamente proporcional a la concentración de calcio presente en la muestra. Valores de referencia: suero: (8,50-10,50) mg/dL (JIMÉNEZ 2015).

Análisis estadístico

Los datos obtenidos en esta investigación cumplieron con los criterios de homogeneidad, (prueba de Levene) y normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov Lilliefors) lo que permitió aplicarles la prueba estadística t-Student, con el propósito de establecer las posibles diferencias significativas entre los valores promedio de los parámetros hemostáticos en individuos controles y pacientes con ERC. La toma de decisiones se realizó a un nivel de confiabilidad de 95 % (SOKAL Y ROHLF 1979). Todas estas pruebas estadísticas fueron realizadas empleando el programa

estadístico IBM SPSS statistics 20.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la **tabla 1**, se muestra el resumen estadístico de la prueba estadística t-Student, aplicada a los valores promedio de los parámetros hemostáticos tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, fibrinógeno y calcio, medidos en individuos controles y pacientes con ERC provenientes de la unidad de diálisis del hospital universitario Antonio Patricio de Alcalá Cumaná, estado Sucre. Se observan diferencias altamente significativas al evaluar los parámetros hemostáticos tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial, diferencias significativas en el análisis del fibrinógeno y diferencias no significativas en la evaluación del ion calcio en individuos controles y pacientes con ERC.

Las diferencias altamente significativas encontradas en la evaluación estadística del parámetro TP en individuos controles y con ERC, con valores promedio aumentados en los pacientes nefróticos, pueden ser debidas, probablemente, a que el sistema hepático en los pacientes renales se ve comprometido, y se produce un desbalance en la capacidad del hígado de brindar apoyo homeostático metabólico, conllevando a una disminución de la capacidad sintetizadora de proteínas, por lo que se genera hipoalbuminemia, alteración en los factores II, V, VII y X, los cuales son dependientes de la vía extrínseca de la cascada de la coagulación, de las plaquetas y déficit en la respuesta inmunofisiológica normal (VILAR ET AL. 2004). Además, debe acotarse que en la infancia y en la senectud la mayoría de las proteínas pro y anticoagulantes que participan en el sistema de la coagulación se encuentran en concentraciones inferiores debido a la inmadurez o el envejecimiento (ZHANG 2019).

El parámetro hemostático TTP, cuantificado

Tabla 1. Resumen de la prueba estadística t-Student, aplicado a los valores promedio de los parámetros hemostáticos tiempo de protrombina (seg), tiempo de tromboplastina parcial (seg), fibrinógeno (mg/dl) y calcio (mg/dl)), medidos en individuos controles y pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) provenientes de la unidad de Nefrología del servicio autónomo hospital universitario "Antonio Patricio de Alcalá" Cumaná, estado Sucre

Grupos	n	Intervalo	$\bar{X}$	DE	t
tiempo de protrombina					
C	40	0,93 - 1,40	0,96	0,03	5,07***
ERC	18	0,93 - 1,34	1,17	0,14	
tiempo de tromboplastina parcial					
C	40	-2,13 - 1,95	1,20	0,78	4,43***
ERC	18	0,20 - 38,80	12,70	10,87	
fibrinógeno					
C	40	250,00 - 335,00	298,38	14,13	2,33*
ERC	18	214,00 - 488,00	355,58	84,70	
Calcio					
C	40	6,92 - 8,92	7,99	0,61	0,97ns
ERC	18	2,20 - 10,10	8,37	1,32	
ERC: enfermedad renal crónica; C: controles; n: número de muestras; $\bar{X}$: media; DE: desviación estándar; t: prueba de t-Student; ns: diferencias no significativas ($p > 0,05$); *: diferencias significativas ($p < 0,05$); ***: diferencias altamente significativas ($p < 0,001$)					

en pacientes con ERC e individuos controles, muestra valores promedio significativamente aumentados en el grupo de nefrópatas que pueden tener su origen en patologías simultáneas a la ERC, no conocidas al momento de la toma de muestra, tales como coagulación intravascular diseminada, enfermedad de Von Willebrand, hemofilia, cirrosis hepática, hepatitis, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, hipofibrinogenemia congénita, síndrome de malabsorción, disfibrinogenemia congénita y enfermedad hemorrágica del recién nacido, las pérdidas u otros cuadros clínicos como el catabolismo alterado y la síntesis hepática alterada. Además, los valores de TTP pueden incrementarse debido a deficiencia de vitamina K, medicamentos, anticoagulantes, argatroban, dabigatran, desirudina, heparina, lepirudina, rivaroxaban, warfarina

(Cumarina), antipsicóticos, clorpromazina, estreptoquinasa y uroquinasa (CONCISE BOOK OF MEDICAL LABORATORY TECHNOLOGY METHODS AND INTERPRETATIONS 2015; GUERRERO *ET AL.* 2015; KICKERT *ET AL.* 2016).

Los aumentos significativos de fibrinógeno que se observan en los pacientes con ERC hemodializados, en relación con los individuos controles, pueden tener su origen en una combinación de síntesis aumentada y posiblemente distribución intravascular contraída de esta proteína frente a su pérdida urinaria. En cuanto a las consecuencias que acarrea el incremento del fibrinógeno en los pacientes analizados en este estudio, se tiene que los mismos provocan que los pacientes con este tipo de nefropatías pueden presentar disminución de la permeabilidad glomerular provocando así la disminución de la pérdida de proteínas

por la orina. Los pacientes con ERC manifiestan una coagulopatía que consiste en retraso en la formación de coágulos, mayor fortaleza del coágulo y disminución de su degradación, además, se evidencia una fuerza elevada del coágulo que está mediada por niveles elevados de fibrinógeno en estos pacientes nefróticos (NUNNS ET AL. 2017; CHEN ET AL. 2019).

Los niveles de calcio aumentados encontrados en los pacientes con ERC hemodializados estudiados en esta investigación, pueden ser debido a que las disfunciones renales cursan con una disminución del IFG y ello causa una menor filtración de calcio, aumentando las concentraciones de este catión a nivel plasmático. Otra posible causa de los niveles elevados de calcio en estos pacientes, lo constituye la enfermedad mineral ósea causada por alteraciones del metabolismo de la vitamina D, que afecta directa y significativamente los niveles séricos de calcio y fósforo en estos pacientes nefróticos (WEBSTER ET AL. 2017; ALBALATE ET AL. 2019; TSUCHIYA Y AKIHISA 2021).

CONCLUSIONES

La falla irreversible renal y los desequilibrios hepáticos pueden ser los causantes de los alargamientos de los tiempos de coagulación y los incrementos en el fibrinógeno y en el ion calcio que experimentan los individuos nefróticos que participaron en este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBALATE M., DE SEQUERA P., IZQUIERDO E. Y RODRÍGUEZ M. 2019. Trastornos del calcio, fósforo y magnesio. *Rev. Nefrol.* 1: 1-49.
- AMMIRATI A. 2020. Chronic kidney disease. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 66(1): s03-s09. doi:

10.1590/1806-9282.66.S1.3. PMID: 31939529.

- BRINKKOETTER P., LIEBAU M., TORY K., HOYER P., BECK B., BRISMAR H., BLOM H., SCHERMER B. & BENZING T. 2020. A molecular mechanism explaining albuminuria in kidney disease. *Nat. Metab.* 2(5): 461-474. doi: 10.1038/s42255-020-0204-y. Epub 2020 May 11. PMID: 32694662.

- CARAMELO P., LLAMAS J. Y BERLANGA R. 2001. Síndrome nefrótico y coagulación: actitud preventiva. *Nefrología.* 21: 514-515.

- CERDA J., AGLONY M., LAGOMARSINO E., CAVAGNARO F., VOGEL A., SAIEH C. Y ACEVEDO F. 2006. Síndrome nefrótico y complicaciones tromboembólicas. *Rev. Chilena Pediatr.* 77: 512-517.

- CHEN Q., SHOU W., WU W., WANG G. & CUI W. 2019. Performance evaluation of thrombomodulin, thrombin-antithrombin complex, plasmin- α 2-antiplasmin complex, and t-PA: PAI-1 complex. *J. Clin. Lab. Anal.* 33(6): e22913. doi: 10.1002/jcla.22913. Epub 2019 May 15. PMID: 31090232; PMCID: PMC6642299.

- COMITÉ DE MEDICAMENTOS DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA (CMAEP). 2015. *Pediamécum. Fibrinógeno humano.*

- CONCISE BOOK OF MEDICAL LABORATORY TECHNOLOGY METHODS AND INTERPRETATIONS. 2015. 2nd edition. Ramnik Sood. EEUU. 293 pp.

- CORTÉS L., GONZÁLEZ D., ELIZALDE C. Y FLORES G. 2013. Elevación del fibrinógeno como marcador de riesgo de peritonitis en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 K_{do}QI en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal.

- Med. Inter. Mex.* 29: 581-586.
- CORTINA E. 2016. Evaluación del fibrinógeno en la clínica. *Rev. Mex. de Anesthesiol.* 39: S305-S308.
- DALMAU A. 2005. Fisiología de la hemostasia. *BMJ Cardiovascular Disorders.* 5: 1-17.
- DEHESA E. 2008. Enfermedad renal crónica; definición y clasificación. *Artemisa.* 3: 73-78.
- FERNÁNDEZ A., SOSA P., SETTON D., DESANTADINA V., FABEIRO M., MARTINEZ M., PIAZZA N., CASAVALLE P., TONIETI M., VACAREZZA V., DE GRANDIS S., GRANADOS N. Y HERNÁNDEZ J. 2011. Calcio y nutrición. Sociedad Argentina de Pediatría, Buenos Aires.
- FLORES O., RAMÍREZ K., MEZA J. Y NAVA J. 2014. Fisiología de la coagulación. *Rev. Mex. Anesthesiol.* 37: S382-S386.
- GARLA V., KANDURI S., YANES-CARDOZO., L. & LIÉN L. 2019. Management of diabetes mellitus in chronic kidney disease. *Minerva Endocrinol.* 44(3): 273-287. doi: 10.23736/S0391-1977.19.03015-3. Epub 2019 May 15. PMID: 31112029.
- GASTELBONDO R., GRANADILLO T., GUTIÉRREZ C. Y FLÓREZ C. 2004. Síndrome nefrítico agudo. *Precop.* 2: 32-46.
- GUERRERO B. Y LÓPEZ M. 2015. Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. *Invest. Clin.* 56: 432-454.
- HAMED S. 2019. Neurologic conditions and disorders of uremic syndrome of chronic kidney disease: presentations, causes, and treatment strategies. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 12(1): 61-90. doi: 10.1080/17512433.2019.1555468. Epub., Jan 11. PMID: 30501441.
- HOROWITZ H., STEIN I., COHEN B. & WITH J. 1970. Further studies on the platelet-inhibitory effect of guanidosuccinic acid and its role in uremic bleeding. *Am. J. Med.* 49: 336-345.
- JIMÉNEZ H. 2015. Comparación entre el calcio sérico total corregido para la albúmina y el calcio iónico en el diagnóstico de hipocalcemia en pacientes ancianos hospitalizados. [Trabajo de postgrado. Facultad de Medicina Humana], Universidad de San Martín de Porres, Lima.
- KAPLAN L. Y PESCE, A. 1991. Química Clínica. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 1739 pp.
- KIKKERT W., VAN BRUSSEL P., DAMMAN P., CLAESSEN B., VAN STRAALLEN J., VIS M., BAAN J., KOCH K., PETERS R., DE WINTER R., PIEK J., TIJSSEN J. & HENRIQUES J. 2016. Influence of chronic kidney disease on anticoagulation levels and bleeding after primary percutaneous coronary intervention in patients treated with unfractionated heparin. *J Thromb. Thrombolysis.* 41(3): 441-451. doi:10.1007/s11239-015-1255-x. PMID: 26238770; PMCID: PMC4799790.
- KOUPENOVA M., KEHREL B., CORKREY H. & FREEDMAN J. 2017. Thrombosis and platelets: an update. *Eur. Heart J.* 38(11): 785-791. doi: 10.1093/eurheartj/ehw550. PMID: 28039338.
- KUMAR S., LIM E., COVIC A., VERHAMM P. GALE C., CAMM A. & GOLDSMITH D. 2019. Anticoagulation in concomitant chronic kidney disease and atrial fibrillation: JACC review topic of the week. *J. Am. Coll. Cardiol.* 74(17): 2204-2215. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1031. PMID: 31648714.

- LÓPEZ N. 2016. Pruebas de coagulación. *Acta Pediatr. Mex.* 37: 241-245.
- LUTZ J., MENKE J., SOLLINGER D., SCHINZEL H. & THÜRMEK K. 2014. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transpl.* 29: 29-40.
- NUNNS G., MOORE E., CHAPMAN M., MOORE H., STETTLER G., PELTZ E., BURLEW C., SILLIMAN C., BANERJEE A. & SAUAIA A. 2017. The hypercoagulability paradox of chronic kidney disease: The role of fibrinogen. *Am. J. Surg.* 214(6): 1215-1218. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.08.039. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28951066; PMCID: PMC5693753.
- PÉREZ-DURILLO F., VILLAREJO-VILLAR A., PÉREZ-DURILLO J., RIBES-BAUTISTA A. & MACÍAS-ORTIZ DE GALISTEO C. 2014. Occult kidney disease determined using glomerular filtration rate equations in primary care. *Nefrologia.* 34(5): 676-678. English, Spanish. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014. Jun.12604. PMID: 25259822.
- PIRKLBAUER M., FUCHS L., HEISS R. & RATSCHILLER T. 2020. Mayer G. Intradialytic calcium kinetics and cardiovascular disease in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif.* 49(6): 723-732. doi: 10.1159/000508060. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32712610; PMCID: PMC7677992.
- QUIROGA B., RODRÍGUEZ J. Y DE ARRIBA R. 2015. Insuficiencia renal crónica. *Medicine.* 11: 4860-4867.
- SÁNCHEZ A. 2016. Alteraciones hematológicas en la insuficiencia renal crónica. *Rev. Med. Univ. Navarra.* 297-304.
- SOKAL R. Y ROHLF F. 1979. Biometría. Principios y métodos estadísticos en la investigación biológica. Ed. H. Blume Ediciones. Madrid. España.
- SPARKENBAUGH E., KASZTAN M., HENDERSON M., ELLSWORTH P., DAVIS P., WILSON K., REEVES B., KEY N., STRICKLAND S., MCCRAE K., POLLOCK D. & PAWLINSKI R. 2020. High molecular weight kininogen contributes to early mortality and kidney dysfunction in a mouse model of sickle cell disease. *J. Thromb. Haemost.* 18(9): 2329-2340. doi: 10.1111/jth.14972. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32573897; PMCID: PMC8043232.
- TSUCHIYA K. & AKIHISA T. 2021. The importance of phosphate control in chronic kidney disease. *Nutrients.* 13(5): 1670. doi: 10.3390/nu13051670. PMID: 34069053; PMCID: PMC8156430.
- VILAR E., GRÁ B., LLANIO R. Y ARÚS E. 2004. Bases fisiopatológicas de la insuficiencia hepática aguda. *Rev. Cub. Med.* 43: 1-5.
- WEBSTER A., NAGLER E., MORTON R. & MASSON P. 2017. Chronic kidney disease. *Lancet.* 389(10075): 1238-1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27887750.
- WU S., YUAN H., ZHOU Y. LONG Z., PENG Y. & PENG F. 2020. Thromboelastography-based assessment of coagulation function in patients with chronic kidney disease and the risk factors of hypercoagulability. *Nan. Fang. Yi Ke. Da. Xue. Xue. Bao.* 40(4): 556-561. Chinese. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.04.17. PMID: 32895144; PMCID: PMC7225118.
- XIAO Y., CHENG W., WU X., YAN P., FENG L., ZHANG N., LI X., DUAN X., WANG H., PENG J., LIU Q., ZHAO F., DENG Y., YANG, S., FENG S. & DUAN S. 2020. Novel risk models to

predict acute kidney disease and its outcomes in a Chinese hospitalized population with acute kidney injury. *Sci. Rep.* 10(1): 15636. doi: 10.1038/s41598-020-72651-x. PMID: 32973230; PMCID: PMC7519048.

ZHANG H., LI J., CHEN H. & WU X. 2019. Establishing reference intervals of coagulation indices based on the ACL Top 700 system for children in Southwestern Fujian, China. *Clin. Biochem.* 75: 78-82.