

## Eritrocitosis secundaria a cardiopatía congénita como causa de pseudohipercalemia

### *Secondary erythrocytosis from congenital heart disease as a cause of pseudohyperkalemia*

José M. Gloria-Escobar<sup>1</sup>, Laura Duque-González<sup>1</sup>, Jorge A. Díaz-Ruiz<sup>2</sup> y Mauricio Duque-Ramírez<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad CES; <sup>2</sup>Departamento de Nefrología, Hospital General de Medellín; <sup>3</sup>Departamento de Electrofisiología, CES Cardiología. Medellín, Colombia

### Resumen

El potasio es, sin lugar a duda, uno de los componentes más importantes del balance hidroelectrolítico, además de ser uno de los exámenes de laboratorio más solicitados en el ámbito clínico. La hipercalemia se define por un valor sérico mayor a 5.5 mEq/L y su principal diagnóstico diferencial es la pseudohipercalemia o hipercalemia espuria. Esta se define como elevación del potasio solo en componente sérico y no plasmático con una diferencia mínima de 0.5 mEq/L. Entre las causas de pseudohipercalemia se encuentran factores mecánicos, químicos, contaminantes, temperatura y tiempo de procesamiento de la muestra. Se reporta el caso de un paciente masculino de 22 años de edad, con antecedentes de cardiopatía cianótica, que cursa con elevación espuria de potasio en suero, con aumento aislado severo del hematocrito y trombocitopenia concomitante, que luego mostraría valores normales en plasma.

**Palabras clave:** Policitemia. Cardiopatía congénita. Trombocitopenia.

### Abstract

Potassium is, without a doubt, one of the most important components of hydroelectrolytic balance, as well as being one of the most requested laboratory exams in the clinical setting. Hyperkalemia is defined as serum value above 5.5 mEq/L, and its main differential diagnosis is pseudohyperkalemia or spurious hyperkalemia. This conditioned is defined as an elevation of potassium levels exclusively in serum and not in plasma, with a minimal difference of 0.5 mEq/L between these measurements. Some of the causes of pseudohyperkalemia include mechanical factors, chemicals, contaminants, temperature and the time of sample processing. It is reported the case of a 22-year-old male with history of cyanotic heart disease that presented with a spurious elevation of serum potassium, with a severe increment in hematocrit and concomitant thrombocytopenia, that would later show normal levels in plasma.

**Key words:** Polycythemia. Congenital heart disease. Thrombocytopenia.

### Correspondencia:

\*Mauricio Duque-Ramírez

E-mail: mauricioduquemd@gmail.com

Fecha de recepción: 24-11-2018

Fecha de aceptación: 21-04-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M21000012

Disponible en internet: 19-03-2021

Rev Colomb Cardiol. 2021;28(1):74-79

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2020 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El potasio es, sin lugar a duda, uno de los componentes más importantes del balance hidroelectrolítico corporal, además de ser uno de los exámenes de laboratorio más solicitados en el ámbito clínico<sup>1</sup>. Para empezar, es importante entender que la elevación patológica de potasio o hipercalemia se define por un valor sérico mayor a 5.5 mEq/L, y cuando nos enfrentamos a un paciente con esta condición debemos considerar no solamente sus diferentes causales, como la reducción de su eliminación por vía renal, dada ya sea por la disminución del flujo tubular, la resistencia tubular o el hipoaldosteronismo, y la salida de potasio intracelular causada por las acidosis metabólicas, algunos medicamentos (por ejemplo digoxina, succinilcolina) o el ejercicio, entre otros, sino también la pseudohipercalemia o hipercalemia espuria como su principal diagnóstico diferencial, en especial cuando el paciente no tiene manifestaciones clínicas claras de hiperpotasemia<sup>2,3</sup>. La pseudohipercalemia es una entidad caracterizada por la elevación del potasio exclusivamente en el suero (sobrenadante de la sangre coagulada) debido a la liberación de potasio del componente celular en el coágulo, sin que se presente esta alteración cuando el potasio se determina en muestras plasmáticas (sangre centrifugada, con estudio del potasio en el sobrenadante plasmático)<sup>4,5</sup>. Tradicionalmente, se ha establecido un punto de corte de 0.5 mEq/L de potasio de diferencia entre mediciones séricas y plasmáticas para definir la pseudohipercalemia<sup>6</sup>. Entre las causas de pseudohipercalemia se encuentran factores mecánicos, como contraer la extremidad durante venopunción, venopunción traumática, uso de torniquetes por más de un minuto, fuerza excesiva al aspirar la sangre o diámetro inadecuado de la jeringa, que inducen la liberación de potasio de los eritrocitos; también, hay otros factores importantes a tener en cuenta, como el uso de etanol como antiséptico, bajas temperaturas en el transporte (en climas fríos, denominada pseudohipercalemia estacional), demoras en el procesamiento de la muestra, contaminación por ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), hemólisis *in vitro* o *in vivo*, elevación de componentes celulares (leucocitos  $>15 \times 10^9/l$ ; plaquetas  $>700 \times 10^9/l$ ), disminución del volumen plasmático por hemocomponente, e incluso pseudohipercalemia familiar. Es importante destacar que si la muestra de sangre se deja a temperatura ambiente, es posible que en las primeras horas, mientras todavía hay adenosín trifosfato (ATP), las células consuman el potasio y pueda presentarse un fenómeno de pseudohipercalemia, especialmente si hay elevación concomitante de los leucocitos<sup>1,7,8</sup>. En

este artículo se presenta un caso de pseudohipercalemia en el contexto de eritrocitosis secundaria a cardiopatía cianósante.

## Caso

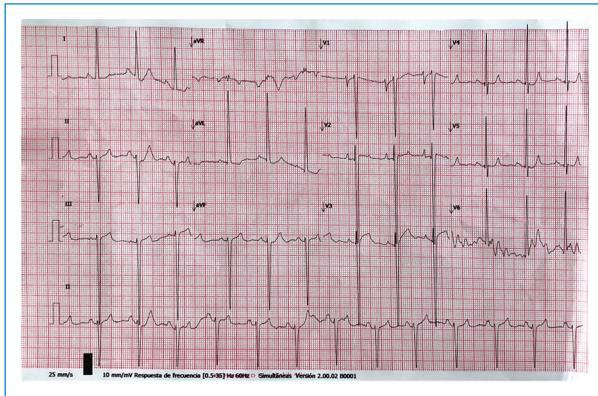
Paciente masculino de 22 años de edad, con antecedentes de cardiopatía congénita cianósante por atresia tricuspídea, comunicación interauricular, ductus arterioso persistente que desarrolla síndrome de Eisenmenger, disfunción biventricular e hipertensión pulmonar severa del grupo I. El tratamiento ambulatorio consistía en ASA 100 mg cada día, digoxina 0.1 mg cada día y carvedilol 6.25 mg cada 12 horas. El paciente consultó a revisión por cardiología con resultados de paraclínicos de control, entre los que se encontraba potasio en 7.56 mmol/l, magnesio en 2.23 mg/dl, calcio en 8.9 mg/dl y creatinina de 1.02 mg/dl. Al interrogatorio solo reportó dolor moderado en región dorsolumbar, astenia y adinamia. Al examen físico se le encontró en regulares condiciones generales, cianótico, con frecuencia cardíaca de 93 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 25 respiraciones por minuto, presión arterial 136/93 mm Hg y saturación de oxígeno con oxígeno suplementario a 3 L/min en 77%; ruidos cardíacos rítmicos, con S3 y soplo holosistólico entre el segundo y cuarto espacio intercostal izquierdo, precordio hiperdinámico, hipoventilación pulmonar generalizada sin ruidos patológicos, extremidades sin edema, atrofia muscular marcada, acrocianosis e hipocratismo digital. Cardiología remitió al servicio de urgencias por hipercalemia severa.

Al ingreso se realizaron los siguientes paraclínicos:

- Electrocardiograma (ECG): ritmo sinusal, eje izquierdo, frecuencia cardíaca 90 latidos por minuto, anomalía auricular izquierda e hipertrofia ventricular izquierda (Fig 1).

- Laboratorios: potasio 8.41 mmol/l, sodio 133 mmol/l, cloro 96 mmol/l, magnesio 2.05 mg/dl, calcio 7.6 mg/dl, creatinina 0.87 mg/dl, recuento de glóbulos rojos  $10.76 \times 10^6/uL$ , hemoglobina 20.4 g/dl, leucocitos 5.200, neutrófilos 48%, linfocitos 46% y plaquetas en 42.000/uL.

Se inició manejo con gluconato de calcio y solución polarizante. El potasio de control fue 11.09 mmol/l, por lo que solicitaron valoración por nefrología para inicio de diálisis urgente como medida para disminuir valores de potasio. Primero, se recomendó toma de niveles de potasio plasmático, obteniendo los siguientes resultados:



**Figura 1.** Electrocardiograma de 12 derivaciones con ritmo sinusal, eje izquierdo y frecuencia cardíaca de 90 latidos por minuto. Se observa negatividad terminal de la onda P en V1, que es compatible con atresia tricuspídea e hipertrofia ventricular izquierda. No se observan ondas P pulmonares (“Himalayan”), lo cual es un hallazgo frecuente en los pacientes con atresia tricuspídea.

– Potasio 4.59 mmol/l, sodio 136 mmol/l, cloro 97 mmol/l, recuento de glóbulos rojos  $9.99 \times 10^6/\mu\text{L}$ , hemoglobina 19.5 g/dl, hematocrito 67.9%, leucocitos 5.700, neutrófilos 69%, linfocitos 25% y plaquetas en  $35.000/\mu\text{L}$ .

El paciente fue dado de alta sin modificaciones en el tratamiento, sin alteraciones hemodinámicas ni electrocardiográficas diferentes a las basales y asintomático.

## Discusión

En este caso en particular, no solo llama la atención la eritrocitosis severa con la que cursa el paciente (hematocrito de 67.9% y hemoglobina de 19.5 mg/dl) sino la existencia de trombocitopenia concomitante, ya que el aumento del componente de plaquetas en sangre ha sido atribuido, la mayoría de veces, como el principal factor precipitante del aumento falso del potasio en suero. La razón de este fenómeno es que, en su fase de degranulación, las plaquetas liberan potasio de forma fisiológica, e incluso se ha llegado a establecer una relación de diferencia normal de  $0.36 \pm 0.18 \text{ mmol/L}$  y una relación lineal de incremento de 0.15 mmol en el potasio sérico vs. el potasio plasmático por cada  $100 \times 10^9$  plaquetas en sangre<sup>6,9,10</sup>. Por un lado, se piensa que la trombocitopenia del paciente es real y es atribuible a la cardiopatía cianósante de base, dado que estos pacientes con cortocircuito de derecha a izquierda se saltan el paso de la sangre por el lecho pulmonar vascular, en donde los megacariocitos se fragmentan

en plaquetas, obteniendo una disminución en el número de estas, que es inversamente proporcional al hematocrito y la severidad del cortocircuito<sup>11,12</sup>. Esta condición en especial, solo deja, teniendo en cuenta parámetros leucocitarios normales, la opción de que la falsa elevación de potasio sérico sea causada por la elevación severa del hematocrito. En un estudio se demostró una correlación directa entre elevaciones de potasio falsas en suero y aumento del hemocomponente en sangre, dando como explicación plausible una dilución de suero liberado en el proceso de coagulación fisiológico en un disminuido componente de fluido extracelular *in vitro*, además de pensar que la hemólisis en el proceso de flebotomía y subsecuente liberación de potasio eritrocitario, dados ciertos factores mecánicos, puede ser un agravante<sup>6</sup>.

Para saber en qué casos es relevante considerar este fenómeno como una alternativa diagnóstica, también es importante diferenciar las causas y manifestaciones clínicas y del ECG que pueden causar una hipercalemia verdadera. Las causas de hipercalemia se pueden clasificar de acuerdo con dos grandes causas fisiopatológicas:

1. Elevación del potasio sérico como consecuencia de su liberación desde las células: en este caso, el potasio sérico se puede elevar como consecuencia de las acidosis metabólicas inorgánicas u orgánicas (en las acidosis metabólicas orgánicas causadas por ácidos tricarbónicos no cetósicos, como en la acidosis láctica, el mecanismo de hipercalemia no se relaciona directamente con la bufferización de los iones de hidrógeno, como en la acidosis inorgánica, sino, más bien, con el influjo de aniones orgánicos en cotransporte con el hidrogenión, lo cual, a su vez, estimula la salida de potasio por cotransportadores de potasio y cloro, como una respuesta celular a la baja del pH intracelular y al cúmulo de cargas positivas), la hipoinsulinemia (ya sea por diabetes, ayuno o por la administración de fármacos como el octreótide) y estados hiperosmolares, por un lado porque la insulina estimula la subunidad alfa de la Na/K ATPasa, promoviendo el ingreso de potasio por hiperfunción de la misma además del aumento de su expresión en la membrana celular, y porque el estado hiperosmolar promovido por la hiperglicemia (considerado como osmol efectivo) o hipernatremia, causa deshidratación celular, lo que, en consecuencia, estimula la salida de potasio al espacio extracelular. Por último, se reconoce de igual manera el uso de beta bloqueadores (por bloqueo de la entrada de potasio  $\beta_2$  dependiente), el ejercicio, la

parálisis muscular secundaria o la parálisis hiperpotasémica periódica familiar, sobredosis de digoxina (aunque el paciente estaba tomando digoxina, es importante considerar que este fármaco es causal de hipercalemia franca y no espuria, ya que si su mecanismo de acción bloquea la entrada de potasio por acción de la Na/K ATPasa, este se verá elevado en plasma y suero, razón por la cual se consideró poco probable teniendo en cuenta la situación clínica del paciente), administración de succinilcolina o transfusión de sangre<sup>13,14</sup>.

2. Elevación del potasio sérico como consecuencia de la disminución de su secreción renal: entre las causas de disminución de la secreción renal se encuentra la resistencia mineralocorticoide y la disminución del flujo tubular o de la secreción de potasio. La resistencia a mineralocorticoides puede darse por diversos factores, entre los que se encuentran el uso de diuréticos ahorradores de potasio, como la espironolactona, la uropatía obstructiva, el trasplante renal, la enfermedad de células falciformes, el pseudohipoaldosteronismo primario tipo 1 y 2, entre otros. La resistencia mineralocorticoide se caracteriza por la presencia de un gradiente transtubular de potasio (GTTP) menor a 5 con ausencia de respuesta a la administración exógena de corticoides con actividad mineralocorticoide como la fludrocortisona. La corrección del GTTP con la administración de este fármaco denota hipoadosteronismo, que, a su vez, puede ser hiporreninémico, causado por la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), beta-bloqueadores, diabetes mellitus (DM) y glomerulonefritis (GMN); o hiperreninémico, que por lo general resulta de la administración de heparinas o del uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina 2 (ARA2). Por último, la reducción del flujo tubular, caracterizada por un GTTP mayor a 8, generalmente es el resultado de una enfermedad renal crónica (ERC) con tasa de filtración glomerular por debajo de 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>13</sup>

Algunas de las manifestaciones clínicas de la hipercalemia son la acidosis metabólica, la debilidad muscular, las alteraciones morfológicas de onda en el ECG y alteraciones del ritmo y la conducción cardíaca<sup>13</sup>.

Como ya se había mencionado anteriormente, las acidosis metabólicas orgánicas e inorgánicas, aunque por mecanismos diferentes, pueden causar elevación franca del potasio en plasma. Sin embargo, la elevación

del potasio por sí misma, también es capaz de causar acidosis metabólica sin aumento de la brecha aniónica. Este fenómeno se explica por la competencia que ejerce el potasio sobre el amonio (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) para su absorción en la rama ascendente del asa de Henle y su subsecuente reciclaje, lo que impide la secreción de aniones no titulables con el amonio y luego como cloruro de amonio, siendo este la forma más importante de eliminación de ácidos en el cuerpo. Es relevante destacar que, aunque el paciente tenía taquipnea (25 respiraciones por minuto), la probabilidad de que esta se deba a una acidosis metabólica es baja ya que para que esto suceda el aumento del potasio en plasma debe ser franco<sup>15</sup>.

A medida que aumenta el potasio en plasma, es posible encontrar diferentes alteraciones en el ECG. Las primeras en aparecer son las ondas T picudas (5.5-6.5 mEq/L), seguidas del aplanamiento de la onda P (6.5-7.5 mEq/L), el ensanchamiento del QRS (7-8 mEq/L) y la aparición de un patrón sinusoidal o incluso un patrón de Brugada tipo 1 (pseudobloqueo de rama derecha del haz de His con elevación persistente del ST en dos derivaciones precordiales) cuando el potasio se encuentra por encima de 8 mEq/L. Este último puede diferenciarse del verdadero síndrome de Brugada por la ausencia de ondas P, el ensanchamiento del QRS y/o desviación del eje del QRS. De igual forma, no es infrecuente encontrar prolongación del intervalo PR o acortamiento del QTc. En cuanto a las alteraciones del ritmo, se han llegado a describir bradicardia sinusal, fibrilación ventricular y asistolia<sup>13</sup>.

Por último, la debilidad o parálisis muscular secundaria se caracteriza por tener un patrón ascendente que comienza en las extremidades inferiores y progresa a los músculos respiratorios causando una parálisis flácida, preservándose el tono del esfínter anal. Esta alteración simula un síndrome de Guillain-Barré y se diferencia de la parálisis periódica hiperpotasémica familiar, causada por una mutación inactivante de canales de sodio en el músculo estriado esquelético en el gen SCN4A, en que esta es inducida por la ingesta exagerada de potasio o por el ejercicio<sup>13</sup>.

En la [tabla 1](#) se diferencian todas las causas y manifestaciones tanto de la hipercalemia franca como de la hipercalemia espuria.

Hasta la fecha, los autores no encontraron casos de eritrocitosis secundaria a cardiopatía congénita como causal de pseudohipercalemia; sin embargo, como se mencionó previamente, sí se han descrito casos de pseudohipercalemia por eritrocitosis secundaria<sup>8</sup>.

**Tabla 1.** Causas y manifestaciones clínicas de la pseudohipercalemia y la hipercalemia franca

Hipercalemia franca	Pseudohipercalemia
Causas	
Por desplazamiento transcelular: acidosis metabólicas orgánicas e inorgánicas, hipoinsulinemia, estados hiperosmolares, betabloqueadores, digoxina, succinilcolina, transfusiones sanguíneas, ejercicio y parálisis muscular secundaria o hiperpotasémica periódica familiar.	Causas mecánicas: contraer la extremidad durante la venopunción, venopunción traumática, uso de torniquetes por más de un minuto, fuerza excesiva al aspirar la sangre o diámetro inadecuado de la jeringa
Por disminución en la secreción renal: resistencia mineralocorticoide (ejemplo: diuréticos ahorradores de potasio, trasplante renal, enfermedad de células falciformes, etc.) (ejemplo: disminución del flujo tubular (ejemplo: ERC avanzada) o hipoadosteronismo hiperreninémico (ejemplo: heparinas, IECA, ARA2, etc.) o hiporreninémico (AINE, betabloqueadores, DM, GMN, etc.)	Causas químicas: uso de etanol como antiséptico o contaminación con EDTA
	Causas biológicas: elevación de componentes celulares (leucocitos >15×10 <sup>9</sup> /l; plaquetas >700×10 <sup>9</sup> /l) y disminución del volumen plasmático por hemocomponente
	Otros: pseudohipercalemia estacional (temperaturas frías) y pseudohipercalemia familiar.
Manifestaciones clínicas	
Alteraciones morfológicas de onda: aplanamiento de onda P, intervalo PR prolongado, ensanchamiento del QRS, intervalo QTc corto, ondas T picudas y patrón de Brugada tipo 1 (pseudobloqueo de rama derecha del haz de His con elevación persistente del ST en dos derivaciones precordiales)	Asintomático
Alteraciones del ritmo: bradicardia sinusal, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y asistolia	
Otras: debilidad muscular ascendente, acidosis metabólica	

## Conclusión

Es necesario siempre considerar a la pseudohipercalemia como posible diagnóstico diferencial de la hipercalemia, especialmente en pacientes que, a pesar de niveles séricos de potasio elevados, no tienen los signos clínicos que acompañan la hipercalemia verdadera. Se hace aún más importante tener en cuenta este diagnóstico diferencial en pacientes que tienen elevaciones significativas de componentes sanguíneos, incluyendo la policitemia, ya que los pacientes que cursan con condiciones patológicas, adquiridas o genéticas que eleven el hematocrito, pueden tener resultados falsos de potasio elevado, que alarmen al médico, advirtiendo la necesidad de considerar especialmente la toma de iones plasmáticos y no séricos para tener mejores abordajes y precisión diagnóstica.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Financiamiento

Los autores declaran que no existe financiamiento.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

- Asirvatham J, Bjornson L, Moses V. Errors in potassium measurement: a laboratory perspective for the clinician. *North Am J Med Sci.* 2013;5:255-9. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/1947-2714.110426>.
- Sanint MF, Manjarrés G, Restrepo CA. Prevalencia de pseudohipercalemia en pacientes con enfermedad renal crónica en terapia hemodialítica. *Acta Medica Colomb.* 2013;38:12-15.

3. Loh TP, Sethi SK. A multidisciplinary approach to reducing spurious hyperkalemia in hospital outpatient clinics. *J Clin Nurs*. 2015;24:2900-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jocn.12912>.
4. Sevastos N, Theodosiades G, Efstathiou S, Papatheodoridis GV, Manesis E, Archimandritis AJ. Pseudohyperkalemia in serum: the phenomenon and its clinical magnitude. *J Lab Clin Med*. 2006;147:139-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lab.2005.11.008>
5. Šálek T. Pseudohyperkalemia - potassium released from cells due to clotting and centrifugation - a case report. *Biochem Medica*. 2018;28:e011002. Disponible en: <https://doi.org/10.11613/BM.2018.011002>.
6. Sevastos N, Savvas SP, Archimandritis AJ, Theodosiades G, Tsilidis K, Efstathiou S. Pseudohyperkalemia in patients with increased cellular components of blood. *Am J Med Sci*. 2006;331:17-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00000441-200601000-00006>.
7. Smellie WSA. Spurious hyperkalaemia. *BMJ*. 2007;334:693-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.39119.607986.47>.
8. Meng QH, Wagar EA. Pseudohyperkalemia: a new twist on an old phenomenon. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52:45-55. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/10408363.2014.966898>.
9. Babic N, Zibrat S, Gordon IO, Lee CC, Yeo K-TJ. Effect of blood collection tubes on the incidence of artifactual hyperkalemia on patient samples from an outreach clinic. *Clin Chim Acta*. 2012;413:1454-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.06.001>.
10. Sevastos N, Theodosiades G, Archimandritis AJ. Pseudohyperkalemia in serum: a new insight into an old phenomenon. *Clin Med Res*. 2008;6:30-2. Disponible en: <https://doi.org/10.3121/cmr.2008.739>.
11. Ruiz JMO, García AEG. Síndrome hipoxémico crónico. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2009;9:13-22. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(09\)73293-5](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(09)73293-5).
12. Lill MC, Perloff JK, Child JS. Pathogenesis of thrombocytopenia in cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2006;98:254-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.01.083>.
13. Mount DB. Trastornos hidroelectrolíticos. En: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, (eds.) Harrison. Principios de Medicina Interna. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
14. Aronson PS, Giebisch G. Effects of pH on potassium: new explanations for old observations. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2011;22:1981-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1681/ASN.2011040414>.
15. Eaton DC, Pooler JP. *Vander's Renal Physiology*. 8<sup>th</sup>. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2013.