

## Hipercloremia asociada con lesión renal aguda en sepsis

### Hyperchloremia associated with acute renal injury in sepsis.

Alejandra Elizabeth León-Miranda,<sup>1</sup> José Juan Lozano-Nuevo,<sup>1</sup> Jorge Alejandro Ayala-San Pedro,<sup>1</sup> Elizabeth Mendoza-Portillo,<sup>2</sup> Tania Alejandra Sánchez-Avilés,<sup>1</sup> Karen Esmeralda Velázquez-Navarrete<sup>1</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La lesión renal aguda se produce con frecuencia en pacientes con sepsis, por lo que identificar factores de riesgo puede ser útil para evitar esta complicación. Uno de estos factores que ha cobrado interés es la concentración de cloro.

**OBJETIVO:** Determinar la asociación entre hipercloremia y la aparición de lesión renal aguda mediante el uso de delta cloro negativo y de delta creatinina.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio de casos y controles, observacional, retrospectivo, transversal y analítico de pacientes ingresados en el Hospital General de Ticomán y Hospital General de Tláhuac de la Ciudad de México de enero de 2018 a marzo de 2019. Se establecieron dos grupos: pacientes con insuficiencia renal y sin ella.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 56 pacientes con sepsis (qSOFA  $\geq 2$ ), 28 con cloro  $\geq 110$  (al ingreso a urgencias o a las 72 horas) y 28 con cloro  $< 110$ . Mediante la correlación de Pearson se observó asociación entre la hipercloremia y la aparición de insuficiencia renal ( $p = 0.04$ ). En la correlación de Pearson entre delta cloro y delta creatinina negativa se obtuvo significación bilateral de 0.024 con R de -0.3.

**CONCLUSIONES:** La lesión renal aguda se asocia de manera estadísticamente significativa con la hipercloremia en pacientes con sepsis en comparación con la normocloremia.

**PALABRAS CLAVE:** Lesión renal aguda; sepsis; qSOFA.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Acute kidney injury occurs frequently in patients with sepsis, so identifying risk factors may be useful to avoid this complication. One of factors that have charged interest is the level of chlorine.

**OBJECTIVE:** To determine the association between hyperchloremia and the development of acute renal injury using negative chlorine delta as well as creatinine delta.

**MATERIALS AND METHODS:** Fifty-six patients with sepsis (qSOFA  $\geq 2$ ), 28 with chlorine  $\geq 110$  (when admitted to the emergency room or at 72 h) and 28 with chlorine  $< 110$  were included. The chlorine delta and creatinine delta were analyzed establishing an improvement in the creatinine level with a negative creatinine delta  $< 0.04$  mg/dL. Two groups were established: patients with renal failure and without renal failure.

**RESULTS:** An association was detected between the patients who observed hyperchloremia with the development of renal failure ( $p = 0.04$ ). We obtained an OR of 7 with a 95%CI of 0.8 to 65. In Pearson's correlation between delta chlorine and delta creatinine negative, a bilateral significance of 0.024 was obtained with an R of -0.3.

**CONCLUSIONS:** Acute renal injury is statistically significant associated with hyperchloremia in patients with sepsis compared with normochloremia.

**KEYWORDS:** Acute kidney injury; Sepsis; qSOFA.

<sup>1</sup> Hospital General de Ticomán, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Hospital General Dr. Rubén Leñero, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

**Recibido:** 30 de junio 2020

**Aceptado:** 10 de enero 2021

#### Correspondencia

Alejandra Elizabeth León Miranda  
azmariahendric6@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:**  
León-Miranda AE, Lozano-Nuevo JJ, Ayala-San Pedro JA, Mendoza-Portillo E, Sánchez-Avilés TA, Velázquez-Navarrete KE. Hipercloremia asociada con lesión renal aguda en sepsis. Med Int Méx. 2021; 37 (6): 938-945.

## ANTECEDENTES

La lesión renal aguda se produce con frecuencia en pacientes con sepsis y choque séptico.<sup>1</sup> Un pequeño aumento en la creatinina sérica en pacientes críticamente enfermos se asocia con una mayor mortalidad, duración de la estancia hospitalaria, necesidad de vasopresor y de apoyo mecánico ventilatorio. La identificación de factores de riesgo de lesión renal aguda en sepsis puede ser útil para entender y evitar esta complicación.<sup>1-4</sup>

Uno de estos factores que ha cobrado interés es la concentración de cloro sérico, ya que puede estar aumentado en el tratamiento de la sepsis como parte de la reanimación inicial.<sup>5</sup> La solución salina normal (solución salina al 0.9%) es la solución que más se ha usado en todo el mundo en los últimos años, principalmente en las unidades de cuidados intensivos; sin embargo, el uso frecuente en grandes cantidades, como en el caso de reanimación en sepsis y choque séptico, puede asociarse con la aparición de hipercloremia.<sup>6</sup>

El cloruro es el anión más abundante en el líquido extracelular y el segundo más importante contribuyente a la tonicidad plasmática. La probabilidad de que se produzca daño por hipercloremia, principalmente en el contexto de la reposición de líquidos con soluciones de cloruro, ganó recientemente el interés en la investigación de la comunidad científica. Estudios observacionales recientes han mostrado aumento de la mortalidad con soluciones ricas en cloruro, cargas de cloruro e hipercloremia.<sup>7-10</sup>

Experimentos en humanos y animales también han sugerido que las soluciones ricas en cloruro pueden tener un efecto perjudicial en la función renal. Explicaciones propuestas de esta asociación incluyen vasoconstricción renal que conduce a la reducción en la perfusión del teji-

do cortical renal y edema intersticial renal que conduce a la hipertensión intracapsular.<sup>11,12,13</sup> Un estudio reciente investigó la asociación de hipercloremia en la unidad de cuidados intensivos y la aparición de lesión renal aguda en las primeras 72 horas en pacientes críticamente enfermos con sepsis o choque; sin embargo, su estudio no mostró una asociación entre hipercloremia y la incidencia de lesión renal aguda.<sup>14</sup> Un estudio previo concluyó que la hipercloremia, definida como la medida máxima de las concentraciones de cloruro de suero en las primeras 48 horas, se asocia con la aparición de lesión renal aguda en pacientes con sepsis severa y choque séptico.<sup>15,16</sup>

Este estudio pretende determinar si existe asociación entre hipercloremia y la aparición de lesión renal aguda mediante el uso de delta cloro negativo, que definimos como la disminución entre cloro inicial y cloro a las 72 horas, así como del delta creatinina, mismo que definimos como la diferencia entre creatinina inicial y creatinina a las 72 horas; el delta cloro podría sugerir un factor pronóstico o factor de riesgo que pudiera ser prevenible durante la estancia intrahospitalaria, lo anterior para conducir nuevos estudios que permitan mejorar el manejo de la sepsis previniendo la aparición de lesión renal aguda.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de casos y controles, observacional, retrospectivo, transversal y analítico de pacientes ingresados en el Hospital General de Ticomán y Hospital General de Tláhuac de la Ciudad de México de enero de 2018 a marzo de 2019. El tipo de muestreo fue de conveniencia.

### Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron: sepsis, edad mayor de 18 años, medición de cloro sérico inicial, medición de cloro sérico a las 72 horas, medición de creatinina sérica inicial, medición

de creatinina sérica a las 72 horas, medición ácido base sérico a las 72 horas y puntaje de qSOFA mayor a dos.

Los criterios de exclusión fueron: creatinina sérica inicial no medida, cloro sérico inicial no medido, cloro sérico a las 72 horas no medido, creatinina sérica inicial no medida, creatinina sérica a las 72 horas no medida, acidosis tubular previa, inestabilidad hemodinámica (choque séptico) y pacientes con enfermedad renal crónica conocida. Los criterios de eliminación fueron: administración previa de antiinflamatorios no esteroides, diuréticos, medios de contraste y aminoglucósidos.

### Procedimiento

Mediante la revisión de expedientes clínicos se recolectaron 90 expedientes de pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Ticomán y el Hospital General de Tláhuac con diagnóstico de sepsis mediante la puntuación de qSOFA (*quick Sepsis Related Organ Failure*),<sup>5</sup> de los cuales se incluyeron 56 pacientes para el estudio, 28 pacientes con cloro igual o mayor a 110 (al ingreso a urgencias o a las 72 horas) y 28 pacientes con cloro menor a 110. Se excluyeron los pacientes con qSOFA de 1 y pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica.

Se analizaron los datos de los pacientes de acuerdo con los criterios de inclusión a partir del 1 de enero de 2018 al 30 de marzo de 2019. Se analizaron las concentraciones de creatinina al ingresar a urgencias y a las 72 horas, las concentraciones de lactato, albúmina, anión gap, acidosis hiperclorémica, bicarbonato, sodio, exceso de base, así como los delta cloro y delta creatinina, estableciendo mejoría de la concentración de creatinina con un delta creatinina negativo  $< 0.04$  mg/dL. Se realizó un estudio de asociación entre hipercloremia e insuficiencia renal mediante el programa SPSS versión 25.

### Análisis estadístico

Los datos demográficos y clínicos se compararon entre pacientes con hipercloremia y sin hipercloremia. Las variables categóricas se representaron en porcentaje y frecuencia. Las variables numéricas se describieron mediante el uso de la media  $\pm$  desviación estándar o la mediana (rango intercuartil). Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney o prueba  $t^1$  según correspondía para el análisis de las variables numéricas. Para las variables categóricas, se utilizó la prueba  $\chi^2$ .<sup>1</sup> Se establecieron dos grupos (pacientes con insuficiencia renal y sin insuficiencia renal) y se realizó la prueba exacta de Fischer para la asociación entre estas dos variables. Un valor de p igual o menor a 0.05 se consideró estadísticamente significativo. Como medida de asociación se usó razón de momios.<sup>17</sup> Todos los análisis se realizaron mediante el programa SPSS versión 25.

### Principios éticos

Este estudio se ajustó a las normas éticas institucionales, la Ley General de Salud en materia de investigación,<sup>18</sup> así como a la declaración de Helsinki en la décima octava Asamblea Mundial en 1964,<sup>19</sup> ratificada y perfeccionada en el Congreso de Tokio, Japón, en 1975,<sup>20</sup> en Venecia en 1983, en Hong Kong en 1989, en Sudáfrica 1996 y en la 52ª Asamblea General en Edimburgo.<sup>21</sup> Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México con el número de registro 208-010-16-19.

### RESULTADOS

Se obtuvieron 90 expedientes de los que 56 cumplían con los criterios descritos, del total 19 eran mujeres y 37 hombres. De cada paciente se capturaron los valores de cloro y creatinina al ingreso a urgencias y a las 72 horas. Las características demográficas y clínicas de las variables categóricas y numéricas de los pacientes con

hipercloremia y normocloremia se muestran en los **Cuadros 1 y 2**, respectivamente.

Se observó que el foco séptico con mayor prevalencia en pacientes normoclorémicos fue el pulmonar; en cambio, en pacientes hiperclorémicos el principal foco infeccioso fue el urinario. Se observó mayor prevalencia de qSOFA 2 en normoclorémicos y qSOFA 3 en hiperclorémicos. En cuanto a los pacientes que tuvieron insuficiencia renal, solo se clasificaron como AKI 1 ya que no mostraron concentraciones de creatinina superiores. El lactato, el delta cloro y el delta creatinina no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos. La creatinina sérica basal tampoco fue significativamente

diferente entre ambos grupos. Sin embargo, sí se observó significación en la albúmina entre ambos grupos.

Respecto a la asociación entre hipercloremia e insuficiencia renal se usó la prueba exacta de Fisher. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes que manifestaron hipercloremia con la aparición de insuficiencia renal con valor  $p = 0.04$ . **Figura 1**

Obtuvimos una razón de momios de 7 con intervalo de confianza del 95% de (0.8 a 65). **Figura 2**

Se observó que en la correlación de Pearson entre delta cloro y delta creatinina negativo se

**Cuadro 1.** Variables clínicas y demográficas de la muestra por grupo

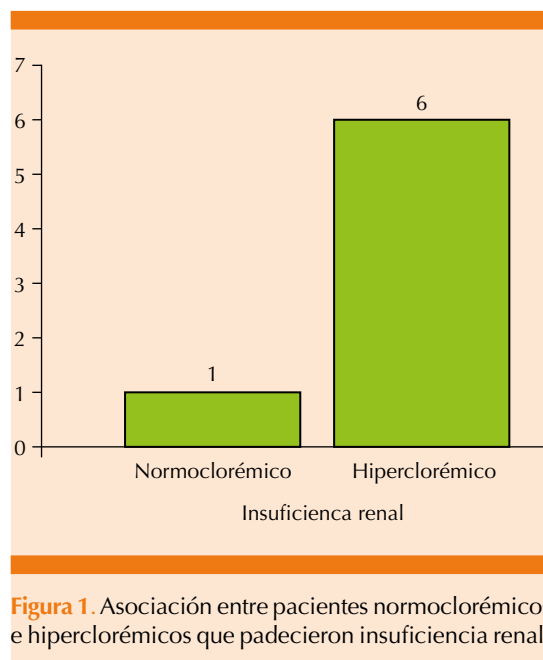
Variable nominal	Normocloremia	Hipercloremia	p
	Frecuencia	Frecuencia	
<b>Sexo</b>			0.023
Masculino	22	15	
Femenino	6	13	
<b>Edad*</b>	55	56	0.2
Hipertensión	7	7	0.0001
Diabetes mellitus	7	12	0.023
<b>Foco séptico</b>			0.0001
Pulmonar	15	8	
Urinario	6	15	
Tejidos blandos	4	4	
Neurológico	1	1	
Abdominal	2	0	
<b>qSOFA</b>			0.0001
2	25	19	
3	3	9	
<b>AKIN</b>			0.0001
0	27	22	
1	1	6	
Acidosis hiperclorémica	0	7	0.0001
Insuficiencia renal	1	6	0.0001

\* Se reporta como media y desviación estándar.

**Cuadro 2.** Variables bioquímicas de los grupos

Variable numérica	Normocloremia		Hipercloremia		p
	Media	DE	Media	DE	
Creatinina inicial*	1.2	0.71-1.8	1.36	0.95-2.3	*0.42
Creatinina 72 horas*	0.65	0.46-1.3	1.09	0.56-1.88	*0.21
Delta creatinina*	0.43	0.20-0.7	0.49	0.27-0.6	*0.76
Delta creatinina negativo*	-0.4	-0.68 - -0.12	- 0.2	-0.57-0.02	*0.12
Cloro inicial	98	1.3	104	2	0.006
Cloro 72 horas*	102	98-104	112	110-116	0.0001
Delta cloro*	6	1-8	8	3.3-16.5	*0.25
Delta cloro negativo*	2	0.25-7.7	7	1-14.5	0.14
Anión gap*	13.5	9-18.8	17.5	9.3-21	*0.38
Exceso de base*	-6	1.3	-6	1	0.92
Lactato*	1.8	1.4-3.5	2.3	1.3-3.5	*0.55
Sodio	133	6	136	1	0.051
Bicarbonato*	19.5	12.5-24	17	13-20	0.24
Albúmina*	2.3	1.8-3	2.1	1.5-2.5	0.04

\* Variable no paramétrica, se reporta mediana y p 25 p 75.



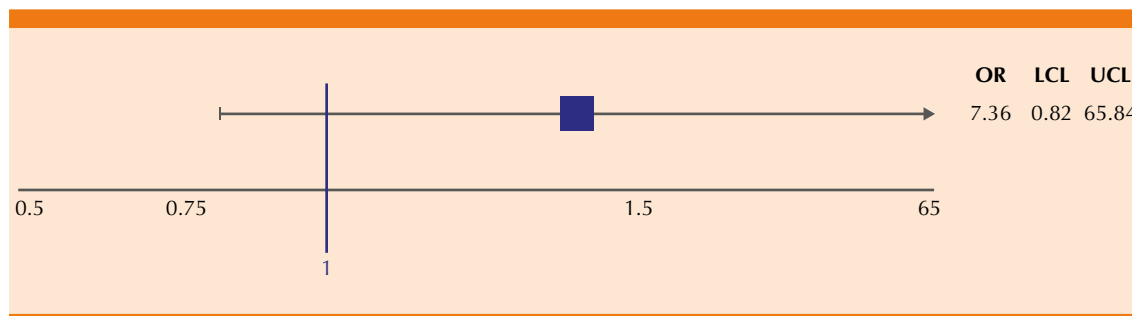
**Figura 1.** Asociación entre pacientes normoclorémicos e hiperclorémicos que padecieron insuficiencia renal.

obtuvo una significación bilateral de 0.024 con R de -0.3, es decir, una correlación negativa baja

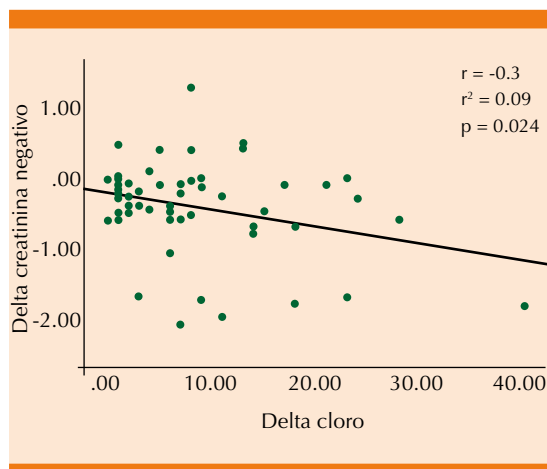
(Figura 3). En la correlación entre delta creatinina negativo y albúmina se obtuvo una significación bilateral de 0.003 con R en el coeficiente de correlación de Pearson de -0.396, es decir, una correlación negativa baja (Figura 4). El resto de los coeficientes de correlación llevados a cabo no obtuvieron significación estadística.

### DISCUSIÓN

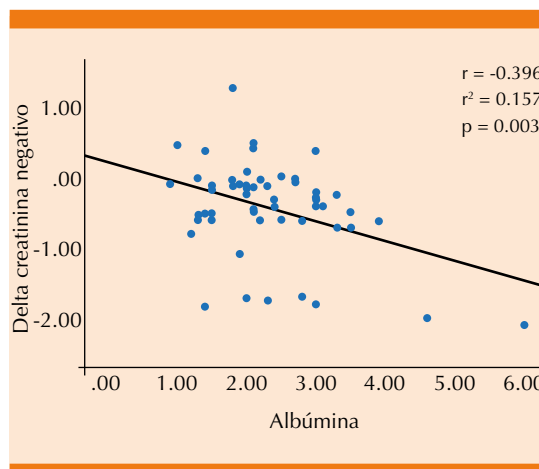
En este estudio se encontró una asociación estadísticamente significativa en función de p menor a 0.05 entre hipercloremia y la aparición de insuficiencia renal mediante la prueba exacta de Fischer. Sin embargo, el intervalo de confianza incluye al valor de 1 (0.8 a 65), lo que sugeriría que el valor de OR y de p no son concluyentes, esto muy probablemente debido a un error beta que consiste en no rechazar la hipótesis nula; en este caso por no tener suficientes pacientes en el estudio realizado (n = 56). En el futuro llevaremos a cabo este estudio teniendo como



**Figura 2.** Razón de momios entre hipercloremia y lesión renal aguda. OR: razón de momios; LCL: intervalo de confianza inferior; UCL: intervalo de confianza superior.



**Figura 3.** Gráfico de dispersión para correlación entre delta creatinina negativo y delta cloro.



**Figura 4.** Gráfico de dispersión para correlación entre delta creatinina negativo y albúmina. OR: razón de momios; LCL: intervalo de confianza inferior; UCL: intervalo de confianza superior.

objetivo reunir la cantidad de pacientes suficiente que permita reafirmar las conclusiones. La muestra estuvo restringida ya que no se colectaron suficientes pacientes de cada estadio por limitaciones en los recursos, una perspectiva de este estudio será hacer esta valoración en cada uno de los estadios de la insuficiencia renal. Este estudio confirma que sí existe asociación; sin embargo, existen criterios de inclusión, no inclusión y exclusión que en los diversos estudios publicados no guardan uniformidad, lo que pudiera explicar la contradicción entre ellos.

Asimismo encontramos una correlación negativa significativa entre delta cloro y delta creatinina negativo, por lo que observamos que a mayor delta cloro, disminuye el nivel de delta creatinina negativo. En cuanto a la albúmina, también observamos significación estadística importante; sin embargo, con un coeficiente de correlación débil, por lo que a mayor concentración de albúmina, menor nivel de delta creatinina negativo. **Cuadros 3 y 4**

**Cuadro 3.** Correlación entre delta creatinina negativo y delta cloro

Correlaciones			
	Delta creatinina negativo	Delta cloro	
Delta creatinina negativo	Correlación de Pearson	1	-.300*
	Sig. (bilateral)		.024
	N	56	56
Delta cloro	Correlación de Pearson	-.300*	1
	Sig. (bilateral)	.024	
	N	56	56

\* La correlación es significativa en el nivel 0.05 (bilateral).

**Cuadro 4.** Correlación entre delta creatinina negativo y albúmina

	Delta creatinina negativo	Albúmina	
Delta creatinina negativo	Correlación de Pearson	1	-.396**
	Sig. (bilateral)		.003
	N	56	56
Albúmina	Correlación de Pearson	-.396**	1
	Sig. (bilateral)	.003	
	N	56	56

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0.01 (bilateral).

## CONCLUSIONES

La lesión renal aguda se asocia de manera estadísticamente significativa con la hipercloremia en pacientes con sepsis comparada con la normocloremia. El delta cloro negativo mostró diferencia significativa al correlacionarse con la disminución de creatinina, esto sugiere que a mayor diferencia de cloro, disminuye la concentración de creatinina. A mayor concentración de albúmina, disminuye la de creatinina, probablemente secundario al poder oncótico que ejerce la albúmina que contribuye a mantener volumen intravascular y así mantener la perfusión renal. El delta cloro y la albúmina podrían ser factores protectores contra el riesgo de insuficiencia renal, por lo que podrían determinarse asocia-

ciones con una muestra más amplia entre la concentración de albúmina e insuficiencia renal, así como las concentraciones de cloro asociadas con los diferentes estadios de insuficiencia renal, según la clasificación de AKI.

### Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: los autores declaran que para esta investigación no se realizaron 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 o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## REFERENCIAS

1. Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, Antunes F, Prata M. Acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *Int J Infect Dis* 2009; 13: 176-81. doi: 10.1016/j.ijid.2008.05.1231.
2. Vanmassenhove J, Lameire N, Dhondt A, Vanholder R, Van Biesen W. Prognostic robustness of serum creatinine based AKI definitions in patients with sepsis: a prospective cohort study. *BMC Nephrol* 2015; 16: 112. doi: 10.1186/s12882-015-0107-4.
3. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Resina C, Santos C, et al. Long-term risk of mortality after acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *BMC Nephrol* 2010; 11: 9. doi: 10.1186/1471-2369-11-9.
4. Linder A, Fjell C, Levin A, Walley KR, Russell JA, Boyd JH. Small acute increases in serum creatinine are associated with decreased long-term survival in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1075-1081. doi: 10.1164/rccm.201311-2097OC.
5. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy M, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 45: 3. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
6. Hammond NE, Taylor C, Saxena M, Liu B, et al. Resuscitation fluid use in Australian and New Zealand Intensive Care Units between 2007 and 2013. *Intensive Care Med* 2015; 41 (9): 1611-9. doi: 10.1007/s00134-015-3878.
7. Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, Sturmer T, Brookhart A, Stefan MS, et al. Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis. *Crit Care Med* 2014; 42 (7): 1585-1591. doi: 10.1097/CCM.0000000000000305.
8. Shaw AD, Raghunathan K, Peyerl FW, Munson SH, Paluszkiwicz SM, Schermer CR. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive Care Med* 2014; 40 (12): 1897-1905. doi: 10.1007/s00134-014-3505-3.
9. Boniatti MM, Cardoso PR, Castilho RK, Vieira SR. Is hyperchloremia associated with mortality in critically ill patients? A prospective cohort study. *J Crit Care* 2011; 26 (2): 175-179. doi: 10.1016/j.jcrc.2010.04.013.
10. Neyra JA, Canepa-Escaro F, Li X, Manllo J, Adams-Huet B, Yee J, et al. Association of hyperchloremia with hospital mortality in critically ill septic patients. *Care Med Crit* 2015; 43 (9): 1938-1944. doi: 10.1097/CCM.0000000000001161.
11. Wauters J, Claus P, Brosens N, McLaughlin M, Malbrain M, Wilmer A. Pathophysiology of renal hemodynamics and renal cortical microcirculation in a porcine model of elevated intra-abdominal pressure. *J Trauma* 2009; 66 (3): 713-719. doi: 10.1097/TA.0b013e31817c5594.
12. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012; 308 (15): 1566-1572. doi: 10.1001/jama.2012.13356.
13. Zhang Z, Xu X, Fan H, Li D, Deng H, et al. Higher serum chloride concentrations are associated with acute kidney injury in unselected critically ill patients. *BMC Nephrol* 2013; 14 (1): 1-6. doi: 10.1186/1471-2369-14-235.
14. Yessayan L, Neyra JA, Canepa-Escaro F, Vasquez-Rios G, et al. Effect of hyperchloremia on acute kidney injury in critically ill septic patients: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol* 2017; 18: 346. doi: 10.1186/s12882-017-0750-z.
15. Bandarn S, Pisitsak C, Boyd JH, Russell JA, Walley KR. Hyperchloremia and moderate increase in serum chloride are associated with acute kidney injury in severe sepsis and septic shock patients. *Crit Care* 2016; 20: 315. doi: 10.1186/s13054-016-1499-7.
16. Bertran EG. Manual de Metodología de la Investigación clínica. Paraguay-Buenos Aires: Akadai; 1995, pp. 70-86.
17. Downe NM, Heath RW. Métodos estadísticos aplicados. México: Harla; 1986.
18. Ley General de Salud. Última reforma publicada DOF 04-06-2014.
19. Declaration of Helsinki. 18<sup>th</sup> World Medical Assembly, Helsinki, Finland (June 1964). [https://es.wikipedia.org/wiki/Declaración\\_de\\_Helsinki](https://es.wikipedia.org/wiki/Declaración_de_Helsinki)
20. 29<sup>th</sup> World Medical Assembly, Tokyo, Japan (October 1975). [www.cirp.org/library/ethics/tokyo](http://www.cirp.org/library/ethics/tokyo)
21. 52<sup>nd</sup> World Medical Assembly, Edinburgh, Scotland (October 2000). [www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/](http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/)