

Cambios electrocardiográficos en pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria en relación con electrólitos séricos y creatinina

Eder Natanael Flores-López,¹ Maximino Miranda-García²

RESUMEN

Antecedentes: en la actualidad, los trastornos cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Objetivo: conocer si en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal continua ambulatoria o hemodiálisis existen diferencias cardiológicas significativas asociadas con los cambios electrolíticos y las concentraciones elevadas de creatinina sérica, en relación con la evolución de los cambios electrocardiográficos.

Pacientes y método: estudio retrospectivo, transversal, comparativo, efectuado entre agosto de 2010 y junio de 2011 en 75 pacientes con diálisis peritoneal continua ambulatoria del Hospital General de Zona 194, IMSS. Se registraron todas las alteraciones electrocardiográficas en relación con los electrólitos séricos y concentraciones de creatinina. Se obtuvieron los valores de: sodio, potasio, cloro y creatinina. A todos los pacientes se les realizó un electrocardiograma de 12 derivaciones. Los resultados se analizaron con SPSS, STATA y análisis de correlación de variables logísticas y χ^2 .

Resultados: la principal alteración electrocardiográfica encontrada fue la hipertrofia ventricular izquierda en 30.6% de los pacientes de uno y otro sexo. Por cada incremento de potasio en unidad mmol/L aumenta 0.0077 segundos la onda P, $p < 0.05$, IC 0.005- 0.10. Por cada incremento en el cloro en unidad mmol/L, la onda P disminuye 0.0003 segundos, $p < 0.05$ IC (-0.0006 a -0.0000062). Por cada incremento en la creatinina en unidades, la onda P disminuye .002 segundos, $p < 0.05$ IC (-0.003 a -0.001). Por cada incremento en el potasio en unidad de mmol/L se incrementa el PR en 0.014 segundos $p < 0.05$ IC (0.008 a .024). Por cada incremento en la creatinina el intervalo QT se incrementó en 0.053 segundos, $p < 0.01$ IC (0.01 a 0.09). Los incrementos en electrólitos y creatinina son por arriba de las concentraciones consideradas normales para adultos.

Conclusión: las principales alteraciones se debieron al potasio y la creatinina fue el factor para el alargamiento del segmento QT, y el hallazgo del cloro sobre la onda P.

Palabras clave: insuficiencia cardiaca, electrocardiograma, electrólitos, enfermedad renal crónica.

ABSTRACT

Background: Cardiovascular Disorders are now the leading cause of morbidity and mortality in patients with Chronic Renal Failure. We performed a retrospective, cross and comparative study between EKG changes and their relationship with serum electrolytes and creatinine levels in 75 patients on CAPD in the hospital HGZ 194, for August 2010 from June 2011. Getting sodium, potassium, chloride and creatinine levels and electrocardiogram of 12 leads. The results analyzed with SPSS, and STATA, using Variance Correlation Logistics and χ^2 . Results: The main change is the electrocardiographic left ventricular hypertrophy, with 30.67% in both sexes. For each unit increase in potassium in mmol/L 0.0077 seconds increases the P wave, $p < 0.05$ CI (0.005 to 0.10). For each unit increase in chlorine mmol / l, P wave decreases 0.0003 seconds, $p < 0.05$ CI(-0.0006 to -0.0000062). For every increase in creatinine, decreases P wave units 0.002 seconds, $p < 0.05$ CI (-0.003 to -0.001). For each one unit increase Potassium in mmol/L increase in 0.014 seconds PR, $p < 0.05$ CI (0.008-.024). For each increase in creatinine, increased QT interval 0.053 seconds, p value < 0.01 and CI (0.01 to 0.09). Increases in creatinine and electrolytes are compared to levels considered normal for adults. We conclude that: The main changes are shown due to potassium, creatinine is an elongation factor of QT interval, and the discovery of chlorine and their participation in the P wave.

Key words: Heart failure, electrocardiogram, electrolytes, and chronic renal disease.

Las enfermedades cardiovasculares son uno de los problemas clínicos más frecuentes en los paciente con insuficiencia renal crónica, sobre todo los que están en la fase más avanzada, en terapia de depuración mediante diálisis. Alrededor de 45% de las muertes de pacientes en diálisis tienen una causa cardiológica. En estos pacientes la morbilidad de origen cardíaco también es muy elevada: se calcula que 10% de ellos tiene infarto agudo de miocardio o angina que requiere hospitalización; un porcentaje similar resulta con edema agudo de pulmón.¹

A partir del inicio de la terapia de reemplazo, la carga de la enfermedad cardiovascular es evidente. El 40% de los pacientes que inician diálisis ya tiene evidencia de enfermedad coronaria y sólo 15% tiene la estructura normal y función ventricular izquierda de acuerdo con criterios ecocardiográficos.²

El tratamiento sustitutivo de la función renal ha logrado mejorar las condiciones de vida de estos pacientes. En México, la tasa de pacientes tratados con diálisis peritoneal es una de las más elevadas; en el año de 1992 se estimaba que 200 individuos por cada millón de habitantes estaban en diálisis peritoneal. Ante la falta de estudios pertinentes, se creía que ese mismo número era el de pacientes con insuficiencia renal crónica.³

Posteriormente, de acuerdo con el Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplantes, la incidencia de pacientes con tratamiento sustitutivo de la función renal en México tuvo una tasa de 275 por millón de habitantes. En el año 2007 Cueto-Manzano y su grupo reportaron una incidencia de 377 por millón de habitantes en tratamiento sustitutivo de la función renal.^{4,5}

¹ Médico pasante del servicio Social, adscrito al Hospital General de Zona y Unidad de Medicina Familiar 58 Gral. Manuel Ávila Camacho, Coordinación de Educación e Investigación en Salud.

² Médico epidemiólogo, adscrito al servicio de Epidemiología y Salud Pública, Hospital General de Zona 194, IMSS Estado de México.

Correspondencia: Dr. Eder Natanael Flores-López. Correo electrónico: dr.eder.natanael@msn.com
Recibido: 28 de octubre 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: Flores-López EN, Miranda-García M. Cambios electrocardiográficos en pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria en relación con electrolitos séricos y creatinina. *Med Int Mex* 2013;29:129-134.

www.nietoeditores.com.mx

En el más reciente informe del *Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood pressure* (JNC VII) y en definiciones de la American Heart Association, la enfermedad renal está incluida como un factor de riesgo independiente de la enfermedad cardiovascular. De hecho, el porcentaje de pacientes con enfermedad renal crónica que durante el seguimiento fallecen de complicaciones cardiovasculares, es mayor que el de quienes evolucionan a tratamiento sustitutivo renal. Los estudios HOPE y HOT demuestran que los pacientes con creatinina plasmática de 1.3 a 1.4 mg/dL con respecto a los que tenían función renal normal tienen una incidencia significativamente aumentada de eventos cardiovasculares primarios, y mortalidad cardiovascular y global; esto le confiere a la insuficiencia renal crónica moderada la categoría de factor de riesgo cardiovascular.^{6,7}

La despolarización y repolarización del miocito depende de los cambios intra y extracelulares de los gradientes iónicos; las concentraciones anormales de electrolitos séricos pueden tener profundos efectos en la conducción cardíaca y el electrocardiograma. Los cambios en el potasio extracelular, calcio y magnesio pueden cambiar los gradientes de potencial de membrana y alterar el potencial de acción cardíaco. Estos cambios pueden dar lugar a un hallazgo en el electrocardiograma de 12 derivaciones o precipitar, potencialmente, arritmias severas.^{8,9}

Los pacientes con insuficiencia renal aguda y crónica son vulnerables a una amplia variedad de trastornos ácido-base y electrolíticos. La variedad se relaciona no sólo con las perturbaciones previsibles que surgen como consecuencia del deterioro de la excreción urinaria, sino también de los factores asociados, como los procesos de enfermedades intercurrentes, medicaciones crónicas y la terapia de reemplazo renal. Los principales, como la acidosis metabólica, hiponatremia, hipernatremia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia y gestión dialítica se relacionan con morbilidad asociada con la enfermedad cardíaca.^{2,10}

La relación entre insuficiencia renal crónica y enfermedad cardiovascular es patente y creciente conforme evoluciona el deterioro de la función renal, hasta el punto de que la mortalidad cardiovascular de los pacientes en diálisis es 500 veces superior a la de la población con función renal normal. El estudio Framingham demostró cómo la insuficiencia renal leve (creatinina de 1.4-3.0 mg/dL) se asocia con mayor riesgo cardiovascular. Posteriormente,

Go y su grupo, en una gran base de datos de la región norte de California, con más de un millón cien mil adultos, estudiaron la relación entre el filtrado glomerular por MDRD y el riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y hospitalización. Luego de ajustar por edad, sexo, raza y comorbilidad y situación socioeconómica, hubo un claro incremento del riesgo de cualquiera de estos tres eventos conforme disminuye el filtrado glomerular.^{11,12}

Los cambios hidroelectrolíticos en pacientes renales, sobre todo en etapas terminales, en diálisis peritoneal, repercuten en el potencial de acción cardiaco que genera cambios significativos en el electrocardiograma que pueden ser indicativos de riesgo aumentado de cardiopatía isquémica, arritmias mortales y muerte súbita.¹³

El objetivo de este estudio es conocer si en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal continua ambulatoria o hemodiálisis existen diferencias cardiológicas significativas asociadas con los cambios electrolíticos y las concentraciones elevadas de creatinina sérica, en relación con la evolución de los cambios electrocardiográficos.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, transversal, efectuado entre agosto de 2010 y junio 2011 en el Hospital General de zona 194 del Instituto Mexicano del Seguro Social, con apoyo de los servicios de Medicina interna y Nefrología. Se midieron las concentraciones de electrólitos séricos: sodio, potasio, cloro y creatinina y se relacionaron con las alteraciones electrocardiográficas encontradas en 75 pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria, con al menos seis meses en tratamiento sustitutivo, entre 18 y 80 años de edad, hombres y mujeres, sin importar la causa de la insuficiencia renal crónica. Se analizaron los expedientes de pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria, que acudían mes a mes a la consulta externa del servicio de Nefrología del Hospital General de Zona 194 con resultados de laboratorio de la propia clínica; los electrólitos se midieron en mmol/L y la creatinina en unidades.

Se consideraron concentraciones normales:⁸ sodio: 135-145 mmol/L; potasio: 3.5-5 mmol/L; cloro: 98-106 mmol/L; creatinina: 0.5-1.2 unidades (mg/dL).

Los electrocardiogramas se tomaron durante la consulta de Nefrología con el dispositivo Kenzo, como electrocardiógrafo de 12 derivaciones a una velocidad de

25 milisegundos, hasta obtener un trazo adecuado. Las alteraciones electrocardiográficas se analizaron con los siguientes criterios de normalidad:^{8,9}

Onda P: amplitud normal menor de 2.5 en DII mini volts, duración normal menor de 0.12 segundos en DII.

Intervalo PR: desde el inicio de la onda P al inicio del complejo QRS. Lo forman la onda P y el segmento PR. Su duración normal es menor de 0.2 segundos y mayor de 0.12 segundos.

Intervalo QT: desde el inicio del QRS hasta el final de la onda T. Es proporcional a la frecuencia cardiaca, cuando ésta se incrementa se acelera la repolarización y se acorta el intervalo QT. En frecuencias cardiacas entre 60 y 90 latidos por minuto se considera que el intervalo QT para ser normal debe tener valores inferiores a 0.44 segundos.

Onda T: no debe ser mayor de un tercio del QRS. En adultos siempre es positiva en derivaciones precordiales.

Los datos se analizaron mediante tablas de reporte en Excel, y se obtuvo el análisis mediante el programa STATA y SPSS 17.0, mediante dos sistemas de correlación, relación χ^2 y método de varianza logística. La c^2 se utilizó para las variables no numéricas, y la varianza logística para la correlación de las variables numéricas. Se obtuvieron, además, los valores máximos, mínimos, la desviación estándar y media estadística. Para mejor comprensión los resultados se asientan en los cuadros 1, 2 y 3.

RESULTADOS

El total de la muestra fue de 75 pacientes, 56% (42) de sexo femenino y 44% (33) del masculino. La media de edad fue de 57 años, con límites de 29 y 78 años. El promedio de tiempo en diálisis peritoneal continua ambulatoria fue de 2.7 años.

Por lo que se refiere a los electrólitos séricos, el sodio tuvo una media de 135.1 con mínimo de 123.2 y máxima de 145.6 mmol/L; el potasio una media de 4.8 mmol/L, con mínimo de 2.78 y máximo de 12.5 mmol/L; el cloro una media de 98.2 mmol/L, con mínimo de 86.6 y máximo de 120 mmol/L.

La creatinina se encontró con una media de 8.35 unidades con mínima de 2 y máxima de 22.5.

La onda P con un promedio de .046 segundos, con mínimo de 0.02 y máximo de 0.1 segundos.

El intervalo PR con promedio de 0.14 segundos, mínimo 0.08 y máximo 0.28 segundos.

El intervalo QRS se encontró con una media de 0.099 segundos, mínimo 0.08 y máximo 0.24 segundos. La media del voltaje de la onda T fue de 1.57 MV, con mínimo de 1 MV y máximo de 5 MV.

Por lo que se refiere a las alteraciones, 25 pacientes no tuvieron electrocardiograma pero 33% de la muestra tuvo bloqueo aurículo ventricular, siete pacientes (9%) bloqueo de rama derecha e izquierda, 4 (5%) individuos hipertrofia ventricular izquierda, 23 pacientes (32%) infarto previo, ocho pacientes (11%) ondas T de hipercalemia con una frecuencia de cuatro pacientes (5%); otras alteraciones en cuatro pacientes (5%).

Con respecto a las alteraciones electrolíticas y su relación con la onda P, intervalo PR e intervalo QT del electrocardiograma, por cada incremento de potasio en unidad mmol/L, respecto a los valores normales, la onda P aumentó 0.0077 segundos, con un valor *p* de 0.05 con IC .005 a 0.10.

Por cada incremento del cloro en unidad mmol/L respecto a los valores considerados normales, la onda P disminuyó 0.0003 segundos, con un valor de *p* de 0.046 con un intervalo de confianza de -0.0006 a -0.00000062.

Por cada incremento en creatinina en unidad, respecto a los valores considerados normales, la onda *p* disminuye .002 segundos con un valor de *P* de 0.00 y un intervalo de confianza de -0.003 a -0.001.

Por cada incremento en una unidad de mmol/L en potasio respecto a los valores considerados normales, incrementa el PR en 0.014 segundos con un valor de *p* de 0.000 e intervalo de confianza de 0.008 a .024.

Al evaluar el intervalo QT por cada incremento en la creatinina, respecto a los valores normales hubo un incremento de 0.053 segundos, con un valor de *p* de 0.010 e IC de 0.01 a 0.09.

DISCUSIÓN

Las alteraciones cardíacas corresponden a las principales causas de muerte en pacientes renales. En la actualidad, la incidencia de este tipo de pacientes ha aumentado debido al crecimiento de enfermedades crónico-degenerativas, como la diabetes mellitus y la hipertensión.

Estas alteraciones se asocian con más frecuencia con la diálisis peritoneal. ElUSRDS (United States Renal Data

Cuadro 1. Relación de la onda P del electrocardiograma, respecto de los electrólitos, con potasio con *p* < 0.05 IC , creatinina con *p* < 0.001 y Cl con *P* <0.05

Onda P	Coefficiente	STD ERR	T	P (T)	IC 95%	
Edad	.0001024	.0002032	0.50	0.616	-.0003034	.0005082
Diálisis peritoneal continua ambulatoria en años	-.0000532	.0006999	-0.08	0.940	-.0014511	.0013447
NA	.0003005	.0005159	0.58	0.562	-.0007298	.0013308
K	.0084915	.0016927	5.02	0.000	.005111	.011872
Cl	-.0003594	.0001752	-2.05	0.044	-.0007094	-9.41e-06
Creatinina	-.0020019	.0005648	-3.54	0.001	-.0031299	-.0008738

Cuadro 2. Relación del segmento PR con valores de K, *p* < 0.05 IC de 0.0086284-0.0213422

PR	COEF.	STD. ERR.	T	P(t)	IC 95%	
NA	.0011617	.0011691	0.99	0.324	-.0011694	.0034928
K	.0149853	.0031881	4.70	0.000	0.086284	.0213422
Cl	-.0000107	.0004114	-0.03	0.979	-.0008311	.0008097

Cuadro 3. Relación entre el intervalo QT en milisegundos y creatinina con valor de *p* < 0.05 IC de .0132489-.0934592

Intervalo QT	Coefficiente	STD ERR	T	P(t)	IC 95%	
K	-.0717814	.0557233	-1.29	0.202	-.1828905	.0393277
CREA	.0533541	.0201135	2.65	0.010	.0132489	.0934592

System) reportó mayor tasa de mortalidad por enfermedad coronaria y otras causas cardíacas entre los pacientes en diálisis peritoneal; sin embargo, no existen evidencias actuales de metanálisis que puedan demostrar las diferencias cardíacas significativas entre diálisis peritoneal continua ambulatoria o hemodiálisis.^{14,15}

La principal alteración electrocardiográfica que logramos encontrar en los pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria fue la hipertrofia ventricular izquierda, con 30% que guarda cierta relación con los estudios efectuados por Foley en 1998, donde encontraron que 75% de la serie de pacientes estudiados tenía, al inicio de la diálisis peritoneal continua ambulatoria, hipertrofia ventricular izquierda.¹⁶

En la regulación de la repolarización del miocardio participan varios factores cuya interacción es compleja y no completamente entendida. Existen pruebas de que la inestabilidad del ritmo cardíaco suscita, en la célula individual, explicaciones como: las corrientes de repolarización alteradas, el ciclismo iónico intracelular anormal y la enfermedad inducida por los cambios por acoplamiento, que son algunas de las hipótesis propuestas.¹⁷

Las alteraciones hidroelectrolíticas más conocidas en pacientes con insuficiencia renal crónica son las inherentes al potasio, elemento con alta importancia en la segunda fase del potencial de acción cardíaco, que muestra cambios electrocardiográficos en la onda T, en el segmento PR y la onda P, además de mostrar datos de bloqueos aurículo-ventriculares, bloqueos de rama derecha e izquierda de reciente aparición, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. En nuestro estudio esas anomalías se corroboraron ampliamente y fueron congruentes con lo encontrado en la bibliografía actual.^{8,9,18,19}

En nuestro estudio, las concentraciones de creatinina tuvieron participación en la prolongación del intervalo QT, que se relacionó directamente con los estudios efectuados por Patané en el 2008, donde parte de las alteraciones electrocardiográficas fueron la prolongación del intervalo QT, y el QTc en pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria.^{14,20}

Las arritmias ventriculares, una de las principales causas de muerte en la enfermedad renal en etapa terminal, están determinadas por la prolongación del intervalo QT corregido (QTc), que se considera uno de los factores predictivos de arritmia ventricular, según el estudio de Kim de 2008 y que se asocia con insuficiencia renal crónica

semejante a lo encontrado en nuestro estudio en relación con las concentraciones de creatinina.²¹

En el año 2004 Johansson publicó sus resultados de la medición del índice de variación del intervalo QT, en 153 pacientes de los que 43 recibían diálisis peritoneal continua ambulatoria. Este investigador encontró prolongación de este intervalo en los pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria con aumento, por tanto, de probabilidad de arritmia ventricular y muerte temprana.¹⁷

El mayor de los estudios donde se establece la relación entre la creatinina y el intervalo QT es en el de Pickham efectuado en febrero de 2012 que tuvo como propósito encontrar los factores predisponentes para la prolongación del intervalo QT, fueron significativos: el sexo femenino, hipocalcemia, hipocalcemia, accidente vascular cerebral previo, hipotiroidismo y elevación de la creatinina. Así mismo, en su estudio se identificó que esa prolongación del intervalo QT se tradujo en mayor tiempo de hospitalización y tres veces más probabilidad de mortalidad en relación con pacientes sin prolongación del mismo.¹³

Un hallazgo interesante fue el del cloro, que por cada aumento en Mmol/L de cloro disminuye la duración de la P, sin encontrar datos bibliográficos similares. Pese a eso la implicación del cloro en el potencial de acción cardíaco está dada en la primera fase del mismo. La fase 1 del potencial de acción tiene lugar con la inactivación de los canales rápidos de sodio. La corriente transitoria hacia el exterior que causa la pequeña repolarización ("notch") del potencial de acción se debe al movimiento de los iones K^+ y Cl^- , dirigidos por las corrientes *transient outward* I_{to1} y I_{to2} , respectivamente. Se ha sugerido que el movimiento de iones Cl^- a través de la membrana durante la fase 1 es el resultado del cambio en el potencial de membrana, debido a la salida de los iones K^+ , y no es un factor que contribuya a la despolarización inicial.^{22,23}

CONCLUSIONES

La relación entre enfermedad renal y las cardiopatías tiene diferentes causas, cada uno de los aspectos que influyen en su evolución, como las alteraciones cardiovasculares, deben analizarse a conciencia. En este estudio fue notoria la participación de los electrolitos séricos en pacientes en tratamiento sustitutivo de la función renal, sobre todo potasio en relación con los cambios electrocardiográficos. El papel de la creatinina como factor de alargamiento del

intervalo QT, sin duda, debe estudiarse más. El hallazgo del cloro y su relación con la onda P obedece a la participación del mismo en la fase I del potencial de acción cardíaca.

Limitaciones del estudio

En este estudio no se consideraron algunos aspectos, como el tratamiento farmacológico de los pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria, tampoco el tipo de bolsas de diálisis utilizadas. El apego nutricional, el estado de hidratación y la causa que originó la insuficiencia renal crónica tampoco se estudiaron. Por tanto, a futuro se necesitarán estudios que impliquen estas variables para correlacionar los resultados obtenidos.

REFERENCIAS

- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Eng J Med* 2004;351:1296-1305.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1-266.
- Paniagua R, Ramos A, Fabian R, Lagunas J, Amato D: Chronic kidney disease and dialysis in Mexico. *Perit Dial Int* 2007;27:405-409.
- Cusumano A, Garcia GG, Di Gioia C, Hermida O, Lavorato C, Latin American Registry of Dialysis and Transplantation: The Latin American Dialysis and Transplantation Registry (RLDT). Annual report 2004. *Ethn Dis* 2006;16(Suppl 2):S2-10-3.
- Cueto-Manzano AM, Rojas-Campos E. Status of renal replacement therapy and peritoneal dialysis in Mexico. *Perit Dial Int* 2007;27:142-148.
- Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, et al. HOPE Investigators Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003;42:936-942.
- Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218-225.
- El-Sherif N, Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiol J* 2011;18:233-245.
- Diercks DB, Shumaik GM, Harrigan RA, Brady WJ, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: electrolyte abnormalities. *J Emerg Med* 2004;27:153-160.
- Prough DS. Physiologic acid-base and electrolyte changes in acute and chronic renal failure patients. *Anesthesiology Clinics of North America* 2000;18:809-833.
- Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Levy D, Fox CS. Chronic kidney disease as a predictor of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2008;102:47-53.
- Levin A, Djurdev O, Barret TB, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: Getting to the heart of the matter. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1398-1407.
- Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, Chan G, Funk M, et al. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: results of the QT in Practice (QTIP) Study. *Crit Care Med* 2012;40:394-399.
- Shamseddin MK, Parfrey PS. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:145-154.
- Ritz E, Warnner C. The challenge of sudden death in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:920-929.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112-S119.
- Johansson M, Gao SA, Friberg P, Annerstedt M, Bergström G, et al. Elevated temporal QT variability index in patients with chronic renal failure. *Clin Sci (Lond)* 2004;107:583-588.
- Ettinger PO, Regan TJ, Oldewurtel HA. Hyperkalemia, cardiac conduction and the electrocardiogram: A review. *Am Heart J* 1974;88:360-371.
- Barold SS, Leonelli F, Herweg B. Hyperkalemia during cardiac pacing. *PACE*, 2007; 30:1-3.
- Patanè S. Torsade de pointes, QT interval prolongation and renal disease. *Int J Cardiol* 2011;149(2):241-242.
- Kim GB, Cho HY, Kwon BS, Bae EJ, Noh CI, et al. QT interval prolongation and ventricular fibrillation in childhood end-stage renal disease. *Int J Cardiol* 2008;127:e126-128.
- Gomis-Tena J, Saiz J. Role of Ca²⁺-dependent Cl⁻ current on delayed after depolarizations. A simulation study. *Ann Biomed Eng* 2008;36:752-761.
- Hiraoka M, Kawano S, Hirano Y, Furukawa T. Role of cardiac chloride currents in changes in action potential characteristics and arrhythmias. *Cardiovasc Res* 1998;40:23-33.