



any vitamin D supplementation. Only one variable was statistically significant (human race). We must consider that it can be attributed to our limited sample size.

**Conclusions:** 94.14% of patients have low vitamin D levels and pharmacological supplementation seems necessary.

**KEYWORDS:** vitamin D; hemodialysis; prevalence; Risk factors.

## Introducción

Es conocida la importancia de la vitamina D (VD) en el metabolismo óseo-mineral, así como su asociación establecida en los últimos años con la diabetes mellitus (DM), enfermedades inmunológicas, procesos tumorales, el sistema cardiovascular, anemia, mortalidad, etc.<sup>1,2</sup>. También se conoce que su déficit o insuficiencia acontece en todo el planeta variando su prevalencia según los grupos estudiados<sup>3,4</sup>.

La VD se forma a partir de 7-dehidrocolesterol en la piel por irradiación UVB. En el hígado la VD se hidroxila para formar 25-(OH)D (calcidiol), que se metaboliza a su metabolito activo 1,25(OH)2D (calcitriol), por la enzima CYP27B1, preferentemente en el riñón. La vitamina D también puede ser aportada por la dieta, principalmente a través de pescado azul, rico en VD, o de otros alimentos fortificados. La presencia de la enzima CYP27B1 y del receptor de la VD, distribuidos en las células y tejidos del organismo<sup>5</sup> de modo casi universal y que alrededor del 3% del genoma humano está regulado por la hormona 1,25(OH)2VD<sup>6</sup>, le confieren a la VD importancia no sólo en la regulación del calcio y el metabolismo óseo, sino también en la inmunomodulación innata o adquirida, la regulación del crecimiento celular, la resistencia a la insulina, etc. En pacientes con enfermedad renal crónica, los niveles bajos de VD se relacionan con aumento de riesgo de diálisis y de mortalidad<sup>1,5,7,8</sup>. Existe un consenso universal en que la medición en sangre de los niveles del metabolito 25(OH)D es el marcador del estatus corporal de VD, sea cual sea su procedencia<sup>7,9</sup>. Si bien no se sabe con certeza el nivel de normalidad, de los estudios realizados se sugiere que como mínimo deberían ser de 20 ng/ml<sup>10</sup>, que el 37,3% de la población no los alcanzan y que incluso deberían ser más altos<sup>6,7,9,11</sup>.

El documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de VD de la Sociedad Española de Inves-

tigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines sugiere que los niveles séricos de 25(OH)D entre 30 y 75 ng/ml parecen los más fisiológicos, y por tanto recomendables; que no se ha evidenciado toxicidad en pacientes con niveles de 25(OH)D por debajo de 100 ng/ml habiéndose propuesto que el umbral mínimo de toxicidad está por encima de los 150 ng/ml (375 nmol/l)<sup>11</sup>.

De los distintos estudios realizados en España, se extrae que del 41 al 87% de las personas tienen niveles inferiores a 20 ng/ml<sup>2</sup> y que cuando se comparan las prevalencias de deficiencia de vitamina D entre población sana y población con enfermedad renal crónica (ERC) en hemodiálisis (HD) la hipovitaminosis D se acentúa en esta última población (30-44% vs 69-78% respectivamente)<sup>3,7</sup>.

Los niveles bajos de VD se han relacionado con localidades en latitudes superiores a 35°, mayor edad, ser mujer, menor exposición a la radiación UVB, filtros solares, escasa ingesta de VD, obesidad, diabetes mellitus, enfermedades intestinales que comprometan la absorción, enfermedades hepáticas que disminuyan la 25-hidroxilación y la insuficiencia renal<sup>2,9,12</sup>. Además, en el enfermo renal, la disminuida fotobiosíntesis en la uremia, la proteinuria, la diálisis peritoneal, la reducción de la 1-alfa-hidroxilación y de la reabsorción tubular de 25(OH)VD, los inhibidores de la calcineurina y la disminución de la hidroxilación hepática de la VD asociada al hiperparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal, son causas y factores de riesgo de niveles bajos de VD<sup>1,13</sup>.

## Objetivos

Determinar la prevalencia de déficit e insuficiencia de VD y los factores de riesgo asociados en pacientes en HD.

## Material y Método

Estudio descriptivo observacional de corte transversal, realizado en abril de 2017, coincidiendo con la determinación de los niveles sanguíneos de VD, mediante una entrevista oral sobre hábitos de adquisición de vitamina D.

La población a estudio fueron los pacientes en tratamiento con HD en la clínica Fresenius Medical Care de Reus. Como criterios de inclusión se establecieron cualquier paciente, mayor de edad, que tuviese deter-

minación analítica de la vitamina D (días 5-6 de abril de 2017) y quisieran responder a las preguntas. Se excluyeron los pacientes con dificultad idiomática y/o cognitiva, que no pudiesen colaborar en el estudio. Durante la fase de entrevistas hubo una mejoría del tiempo climático, soleado y con ascenso de las temperaturas, que invitaba a mayor exposición solar que la acontecida en meses previos. Consideramos que este hecho podría sesgar las respuestas por mayor exposición solar que la acontecida previa a la extracción de los niveles de VD obtenidos y paramos el estudio, quedando excluidos los pacientes no entrevistados.

Se diseñó un cuestionario ad hoc, que incluía las siguientes variables: edad, sexo, minutos de estancia al aire libre así como de exposición al sol, el uso de protección solar y factor de protección UV, superficie corporal expuesta, contaminación ambiental, ingesta de cualquier forma de alimentos enriquecidos con VD o alimentos ricos en VD como pescados grasos o aceite de hígado de bacalao. Dada la dificultad de cada paciente para cuantificar los gramos de VD de los alimentos ingeridos, se realizó una estimación aproximada de 50 o 100 g. en función de la cantidad apreciada por él mismo. Los minutos de exposición reflejados son una estimación subjetiva del encuestado. Se documentó además la raza (asiática, blanca, negra) y el fototipo cutáneo (de 1 a 6 según la escala de Fitzpatrick)<sup>14</sup>. Como variables clínicas se recogieron enfermedades relacionadas, diabetes, malabsorción intestinal, insuficiencia hepática, tratamiento con estatinas, tratamiento con suplementación con VD, índice de masa corporal (IMC) y niveles séricos de VD.

Todos los pacientes incluidos en el estudio dieron su consentimiento informado por escrito para la inclusión y posible uso de sus datos médicos para fines científicos de forma anónima desde su historia clínica electrónica (EuClid)<sup>15</sup>.

Para el análisis de la población se definieron grupos de pacientes en función de sus niveles séricos de VD, clasificados como normales (niveles séricos de VD  $\geq 30$  ng/ml); insuficiencia (niveles séricos de VD entre 15 y 30 ng/ml) y déficit (niveles séricos de VD  $< 15$  ng/ml). Sin embargo, dada la controversia actual con estudios que consideran deficitarios niveles inferiores a 30 ng/ml, se decidió categorizar a los pacientes utilizando este punto de corte. De este modo, se plantearon dos análisis estadísticos al mismo tiempo comparando los cuatro grupos resultantes (Grupo A1: VD  $< 15$  ng/ml, Grupo A2: VD  $\geq 15$  y  $< 19$  ng/ml, Grupo A3: VD  $\geq 20$

y  $< 29$  ng/ml y Grupo B: VD  $\geq 30$  ng/ml) o tan solo dos de ellos (Grupo A total: VD  $< 30$  ng/ml y Grupo B: VD  $\geq 30$  ng/ml).

Todos los análisis estadísticos se realizaron con SPSS (23.0). Se contrastó la normalidad de las variables continuas con la prueba de Shapiro-Wilk. Para analizar estas variables se utilizaron los análisis estadísticos de Kruskal-Wallis o U de Mann-Whitney al comparar los cuatro o los dos grupos respectivamente. Por otro lado se utilizó el test Fisher para el análisis de las variables categóricas. Se consideraron como significativos aquellos valores de p inferiores a 0.05.

## Resultados

Se analizaron 85 pacientes. En la **tabla 1** se muestran la comparación de los resultados según niveles de VD. Solo el 5,88% tuvieron niveles normales en un rango comprendido entre 33 y 48 ng/ml con un promedio de 38 ng/ml. Resultaron pacientes más jóvenes, con menor porcentaje de mujeres, mayor exposición solar, sin uso de protectores, mayor ingesta de VD no farmacológica, mayor porcentaje de tratamiento con estatinas, pero también con mayor porcentaje de DM y obesidad-sobrepeso. Los mayores niveles de VD, 48 ng/ml los presentaba el único paciente asiático encuestado, que además de ser varón presentaba mayor ingesta de alimentos ricos en VD, normopeso, toma de rosuvastatina, no era diabético y no utilizaba protección.

El 94,14% de los pacientes presentaron niveles inferiores a 30 ng/ml (10,59% insuficiencia y 83,53% déficit), con rango entre 4,10 y 20,27 ng/ml con un promedio de 9,64 ng/ml. Estos pacientes resultaron ser más mayores, con mayor presencia de mujeres, menos expuestos al sol e incluso utilizan protección, menor ingesta de alimentos enriquecidos o ricos en VD, menos tratados con estatinas y presentan un porcentaje inferior de DM. Se encontraban en normopeso en mayor porcentaje, pese a contener los tres pacientes de la muestra con peso insuficiente. Los dos pacientes de raza negra tuvieron niveles séricos de VD  $< 10$  ng/ml.

## Discusión/Conclusiones

En nuestra población, los niveles bajos de VD afectan al 94,14% de los pacientes en HD, siendo mayor de lo esperado por estar situada en una zona de turismo de sol.

**Tabla 1.** Resultados según niveles de vitamina D (VD).

Variable	Grupo A1	Grupo A2	Grupo A3	Grupo A total	Grupo B	p1	p2
Nivel sérico de VD (ng/ml)	<15	15-20	20-30	<30	≥30	4 grupos	2 grupos
Número de pacientes	71	7	2	80	5		
% de la muestra	83,53%	8,24%	2,35%	94,12%	5,88%		
Edad (años)	71,23 (35-91)	65 (42-76)	57 (39-75)	70 (35-91)	66 (53-75)	0,162	0,181
Sexo (% mujeres)	45,07%	14,29%	0,00%	41,25%	20,00%	0,183	0,347
Exposición en espacios abiertos (minutos/ semana)	649,01 (0-4200)	523 (0-1680)	427 (14-840)	632 (0-4200)	784 (180-1428)	0,725	0,316
Exposición en espacios abiertos al sol (minutos/ semana)	269,86 (0-2520)	347 (0-1260)	315 (0-630)	278 (0-2520)	342 (120-840)	0,876	0,441
Uso de protector solar (% SI)	12,68%	42,86%	0,00%	15,00%	0,00%	0,110	0,350
Factor protector solar usado (FPS)	2,69 (0-509)	10,71 (0-30)	0	3,36 (0-50)	0	0,028	0,448
Superficie corporal que recibe sol (% expuesta)	11,03 (0-64)	12,86 (0-21)	6	11,06 (0-64)	13 (9-18)	0,350	0,434
Ingesta alimentos enriquecidos con VD (% ingesta positiva)	12,68%	14,29%	0,00%	12,50%	20,00%	0,911	0,628
Ingesta alimentos ricos en VD (gr/semana)	103,59 (0-300)	85,71 (0-200)	75 (50-100)	101,31 (0-300)	130 (50-200)	0,625	0,299
Contaminación ambiental (% expuestos)	0	0	0	0	0	-	-
Malabsorción (% SI)	0	0	0	0	0	-	-
Tratamiento con estatinas (% SI)	35,71%	57,14%	0,00%	36,71%	60,00%	0,322	0,298
Ingesta VD oral (% SI)	14,08%	14,29%	50,00%	15,00%	0,00%	0,400	0,350
Fototipo (puntuación)	3,1 (1-6)	3,29 (3-4)	3,5 (3-4)	3,14 (1-6)	3,6 (3-4)	0,321	0,119
Raza blanca (% SI)	84,15%	8,54%	2,44%	95,12%	4,88%	0,011	<0,001
Raza negra (% SI)	100,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%		
Raza asiática (% SI)	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%		
Diabetes (% SI)	36,62%	28,57%	0,00%	35,00%	60,00%	0,470	0,260
Insuficiencia hepática (% SI)	0	0	0	0	0	-	-
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,79 (12,66-38)	24,99 (21,56-30,41)	29,94 (24,88-35)	25,8 (12,7-38,4)	29,1 (24-35,5)	0,305	0,142
Peso insuficiente IMC <18,5 (% SI)	100,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,528	0,601
Normopeso IMC 18,5-24,9 (% SI)	83,78%	13,51%	0,00%	97,30%	2,70%		
Sobrepeso IMC 25-29,9 (% SI)	88,89%	0,00%	3,70%	92,59%	7,41%		
Obesidad IMC =>30 (% SI)	72,22%	11,11%	5,56%	88,89%	11,11%		
Niveles VD (ng/ml)	8,6 (4,1-14,7)	16,3 (15-18,1)	24,35 (21,5-27,2)	9,64 (4,1-27,2)	38 (33-48)	<0,001	<0,001

Grupo A1: niveles séricos de VD < 15 ng/ml. Grupo A2: niveles séricos de VD ≥ 15 y < 20 ng/ml. Grupo A3: niveles séricos de VD ≥ 20 y < 30 ng/ml. Grupo A total: niveles séricos de VD < 30 ng/ml. Grupo B: niveles séricos de VD ≥ 30 ng/ml. Para las variables cuantitativas se muestran los valores medios y el rango. p1: análisis según grupos A1, A2, A3 y B (Kruskal-Wallis/Test de Fisher). p2: análisis según grupos A total y B (U de Mann-Whitney/Test de Fisher).

Considerar el nivel normal como ≥ 30 ng/ml, en vez de cifras inferiores, realizar la determinación de la VD al finalizar el invierno<sup>16</sup>, la localización y que solo el 15% de los encuestados tuviesen pautados suplementos de VD, favorecen cifras inferiores de VD a otros estudios<sup>2,9,17,18,19</sup>. No obstante prevalencias de 96% ya han sido descritas<sup>2,17</sup>.

Además de que por nuestra situación geográfica, Latitud: 41°09'22" N, en invierno la fotobiosíntesis de VD sea escasa, la falta de exposición solar (reclusión en la propia casa o residencias, o por la evitación del

calor) la concienciación del daño que produce a nivel cutáneo con el consecuente rechazo del sol y protección mediante cremas, la ingesta pobre en VD (desaconsejada además por su elevado contenido en fósforo, restringido en nuestros pacientes)<sup>17</sup>, la edad y ser mujer parecen relacionarse con los niveles bajos. La toma de estatinas parece proteger la deficiencia de VD, concordando con el incremento de VD que puede aparecer con estatinas<sup>12,20</sup>. No se observó una relación negativa entre niveles de VD y obesidad o DM<sup>17</sup>. Tanto hay estudios con administración de VD muestran mejoría del control glucémico como que no, siendo difícil

discernir el efecto entre VD y DM y no se encuentran pruebas suficientes para recomendarlas<sup>6,8</sup>.

Sólo el 14,12% de los pacientes tenían prescrito alguna suplementación de VD. Todos ellos tenían niveles < 30ng/ml, lo que puede explicarse por la inferior respuesta al tratamiento, la necesidad de dosis más altas en pacientes en HD<sup>19</sup> y por falta de cumplimiento terapéutico que se favorece si la VD se administra en diálisis<sup>21,22</sup>. No hemos podido observar que respondan mejor lo sujetos deficientes que insuficientes como se ha mencionado<sup>6</sup>.

El factor de protección solar utilizado se encontró como variable significativa entre grupos ( $p=0.028$ ). Su uso disminuye el aumento de VD tras la exposición solar<sup>9</sup> Para los pacientes con riesgo incrementado de cáncer de piel como los pacientes en diálisis y trasplantados se ha recomendado el uso de protectores solares y por ello también monitorización regular de los niveles de VD<sup>23</sup>.

Ninguna de las otras variables a estudio resultó tener una relación estadísticamente significativa, a excepción de la raza negra ( $p=0.011$ , 2 pacientes, ambos deficientes de VD). Las diferencias étnicas ya han sido descritas previamente<sup>9</sup>, aunque podrían ser atenuadas en localizaciones continuamente soleadas, sin diferencias estacionales, y aun así, no se aseguran niveles normales<sup>18</sup>.

Debemos tomar con precaución no encontrar otras variables significativas, debido al pequeño tamaño muestral de los grupos analizados y a que solo 5 de los pacientes (5,88% de los encuestados) tuvieron niveles suficientes de VD. En un grupo de 58 pacientes, solo las restricciones dietéticas contribuyeron a la hipovitaminosis<sup>17</sup>, en otro grupo, de 47 pacientes, fueron la exposición solar y la actividad al aire libre<sup>24</sup>.

La fortaleza de nuestro estudio se encuentra en que al tratarse de un solo centro y al realizarse las determinaciones de VD en el mismo momento, la población ha sido uniforme y el análisis de los datos congruentes.

Dado que los niveles bajos de VD en la población con enfermedad renal crónica y en diálisis ha sido asociada con hiperparatiroidismo secundario y marcadores de alto turnover óseo, baja densidad ósea, debilidad muscular y riesgo de caídas, síndrome metabólico, obesidad y resistencia a la insulina, hipertrofia ventri-

cular izquierda y aterosclerosis, calcificación vascular y rigidez arterial, deterioro cognitivo, progresión de la enfermedad renal y mortalidad, y que la suplementación con VD puede mejorar los niveles de PTH, la proteinuria, los niveles de 1,25(OH)D, los marcadores endoteliales cardiovasculares y los parámetros inflamatorios<sup>1,9,13</sup>, y teniendo en cuenta que puede ser administrada con seguridad<sup>8,19,21,25,26</sup>, debería ampliarse la suplementación en estos pacientes.

A la vista de estos resultados encontramos que el 94,14% de la población en HD en Reus presenta niveles bajos de VD, finalizado el invierno. Los datos estudiados muestran la necesidad de la suplementación con VD farmacológica si queremos normalizar los niveles de VD tal como sugieren las recomendaciones<sup>27,28</sup> y proteger a nuestros pacientes de los efectos adversos relacionados con niveles séricos de VD bajos.

**El autor declara que no hay conflicto de interés.**

Recibido: 21 julio 2017  
Revisado: 15 agosto 2017  
Modificado: 25 septiembre 2017  
Aceptado: 15 diciembre 2017

## Bibliografía

1. Dusso AS. Kidney disease and vitamin D levels: 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, and VDR activation. *Kidney Int.* 2011;1(4): 136-141.
2. Marinelli A, Pistolesi V, Rossi V, Battista M, Buono A, Della Grotta F et al. Severe 25-OH vitamin D deficiency in patients on chronic hemodialysis. *G Ital Nefrol.* 2014;31(5): 1-8.
3. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014; 111(1): 23-45.
4. Navarro C, Quesada JM. Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito? *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2014; 6 (Supl 1):85-10.

5. González ML. Vitamina D en la enfermedad renal crónica. *Nefrología al día* 2012;7:0 | doi: 10.3265/Nefrologia.2010.pub1.ed80.chapter2930.
6. Navarro C, Quesada JM. Vitamina D, determinante de la salud ósea y extraósea; importancia de su suplementación en la leche y derivados. *Nutr Hosp.* 2015;3 (supl 2): 18-25.
7. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2009; 75(1): 88-95.
8. Parikh C, Gutgarts V, Eisenberg E, Melamed ML. Vitamin D and clinical outcomes in dialysis. *Semin Dial.* 2015; 28(6): 604-609.
9. Wolpowitz D, Gilchrest BA. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(2):301-17.
10. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know? *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(1): 53-58.
11. Gómez de Tejada MJ, Sosa M, Del Pino J, Jodar E, Quesada JM, Cancelo MJ. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2011; 3(1): 53-64.
12. Moyad MA. Vitamin D: A rapid review. *Dermatol Nurs.* 2009;21(1): 25-30, 55.
13. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients* 2017; 9(4):328.
14. ANEDIDIC. Procedimiento de actuación ante la exposición al sol. *Enferm Dermatol* 2012; 15: 48-49.
15. Pérez-García R, Palomares I, Merello JI, Aljama P, Bustamante J, Luño J et al; (ORD group). Epidemiological study of 7316 patients on haemodialysis treated in FME clinics in Spain, using data from the EuCliD database: results from years 2009-2010. *Nefrología.* 2012; 32:743-753.
16. Fernández A, Donnay S, Beamud M. Seasonal variation in vitamin D levels in patients attending in Basic Helathcare Center. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2012; 4(2): 63-68.
17. Krassilnikova M, Ostrow K, Bader A, Heeger P, Mehrotra A. Low dietary intake of vitamin D and vitamin D deficiency in hemodialysis patients. *J Nephrol Ther.* 2014; 4(3): 166.
18. Foucan L, Ducros J, Merault H. Vitamin D status in dark-skinned patients undergoing hemodialysis in a continually sunny country. *J Nephrol.* 2012; 25 (6): 983-8.
19. Ojeda R, Esquivias E, Carmona A, García V, Berdud I, Martí A et al. La corrección del déficit de 25-OH-vitamina D mejora el control del hiperparatiroidismo secundario y el estado inflamatorio de pacientes estables en hemodiálisis. *Nefrología.* 2018; 38(1):41-47.
20. Pérez-Castrillón JL, Abad L, Vega G, Sanz-Cantalapiedra A, García-Porrero M, Pinacho F et al. Effect of atorvastatin on bone mineral density in patients with acute coronary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2008;12(2):83-8. Abstract.
21. Subih HS, Behrens J, Burt B, Clement L, Pannell R, Macha L et al. 25 hydroxy vitamin D is higher when a renal multivitamin is given with cholecalciferol at hemodialysis. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016; 25(4):754-759.
22. Sánchez D, Pereira M, González E, Pérez MV. La enfermería pieza clave en el tratamiento del déficit de vitamina D. *Enferm Nefrol.* 2013; 16(supl 1): 83-84.
23. Ulrich C, Deegen A, Patel MJ, Stockfleth E. Sunscreens in organ transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 3(6):1805-1808.
24. Lee YJ, Oh IH, Baek HJ, Lee CH, Lee SS. Effects of sun exposure and dietary vitamin D intake on serum 25-hydroxyvitamin D status in hemodialysis patients. *Nutr Res Pract.* 2015; 9(2):158-64
25. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1765-1776.
26. Ramirez B, De Jesús M, Pulido M, Roncal D, Rodríguez P. Hiperparatiroidismo secundario. Una

puesta al día. Rev Soc Esp Enferm Nefrol 2001; 4(4): 56-61.

27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009; 76 (Suppl 113): S1-S130.
28. Vicente J, Bover J, Cannata J, Lorenzo V, Martín de Francisco AL, Martínez I et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-M.M.). *Nefrología.* 2011; 31(1); 3-32.

Este artículo se distribuye bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional.  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

