



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

INFLUENCIA DE LA CANTIDAD DE NUTRIENTES EN LA VIALIDAD  
CELULAR DE CÉLULAS CON TRASTORNOS ASOCIADOS AL DAÑO  
DEL ADN.

ROMERO RAMON PABLO ALEJANDRO  
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA  
2021



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

INFLUENCIA DE LA CANTIDAD DE NUTRIENTES EN LA  
VIALIDAD CELULAR DE CÉLULAS CON TRASTORNOS  
ASOCIADOS AL DAÑO DEL ADN.

ROMERO RAMON PABLO ALEJANDRO  
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA  
2021



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

INFLUENCIA DE LA CANTIDAD DE NUTRIENTES EN LA VIALIDAD CELULAR  
DE CÉLULAS CON TRASTORNOS ASOCIADOS AL DAÑO DEL ADN.

ROMERO RAMON PABLO ALEJANDRO  
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

DAVILA DAVILA KERLY ELIZABETH

MACHALA, 22 DE SEPTIEMBRE DE 2021

MACHALA  
22 de septiembre de 2021

# Influencia de la cantidad de nutrientes en la viabilidad celular de células con trastornos asociados al daño del ADN.

*por* Pablo Alejandro Romero Ramon

---

**Fecha de entrega:** 25-ago-2021 10:50p.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 1636088305

**Nombre del archivo:** Trabajo\_Titulaci\_n\_Pablo\_Romero.pdf (731.01K)

**Total de palabras:** 2944

**Total de caracteres:** 16409

## CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, ROMERO RAMON PABLO ALEJANDRO, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado Influencia de la cantidad de nutrientes en la viabilidad celular de células con trastornos asociados al daño del ADN., otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 22 de septiembre de 2021



ROMERO RAMON PABLO ALEJANDRO  
0707102794

## RESUMEN

La nutrición celular permite que nuestro organismo cumpla con las funcionalidades que biológicamente le corresponden, siempre y cuando esta sea dada en las proporciones y condiciones adecuadas. Parte de esa importancia radica en su utilidad para obtener los nutrientes y recursos necesarios para el proceso de división celular, con lo cual se mantienen o se forman nuevos tejidos y consecuentemente los órganos correspondientes. La división celular se desarrolla con normalidad mientras no haya daño en el genoma de la célula, si por el contrario hay anomalías en la estructura genética la célula detiene el proceso hasta corregir el daño. Esto ocurre por la acción de puntos de control que se encargan de regular el proceso de división celular, para garantizar que la nueva célula que se obtenga esté en condiciones idóneas. La presente investigación tuvo como objetivo analizar la influencia que tiene la cantidad de nutrientes, en la regulación del ciclo celular, mediante la revisión bibliográfica en revistas de alto impacto, para determinar la viabilidad de las células con daños en su ADN. Concluyendo que la cantidad de nutrientes influye significativamente; en altas cantidades la célula se reproduce a pesar de los daños en la estructura genética y en bajas cantidades la célula opta por corregir los daños en el genoma para luego continuar dividiéndose.

**Palabras clave:** nutrición, célula, reparación, adn, viabilidad

## **ABSTRACT**

Cellular nutrition allows our organism to fulfill the functionalities that biologically correspond to it, as long as it is provided in the adequate proportions and conditions. Part of this importance lies in its usefulness to obtain the nutrients and resources necessary for the process of cell division, with which new tissues and consequently the corresponding organs are maintained or formed. Cell division proceeds normally as long as there is no damage to the genome of the cell; if, on the contrary, there are anomalies in the genetic structure, the cell stops the process until the damage is corrected. This occurs due to the action of control points that are in charge of regulating the cell division process, to guarantee that the new cell obtained is in ideal conditions. The objective of this research was to analyze the influence that the amount of nutrients has on the regulation of the cell cycle, by means of a bibliographic review in high impact journals, to determine the viability of cells with DNA damage. The conclusion was that the amount of nutrients has a significant influence; in high amounts the cell reproduces despite the damage in the genetic structure and in low amounts the cell chooses to correct the damage in the genome and then continue dividing.

**Keywords:** Nutrition, cell repair, DNA, Viability

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>4</b>
<b>ÍNDICE</b>	<b>5</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>6</b>
<b>2. DESARROLLO</b>	<b>7</b>
2.1 La división celular	7
2.2 Importancia del ciclo celular	7
2.3 Regulación del ciclo celular	7
2.4 Nutrición en la división celular	8
2.5 TOR (Target Of Rapamycin, o diana de la rapamicina)	9
<b>3. METODOLOGÍA</b>	<b>10</b>
<b>4. REACTIVO PRÁCTICO</b>	<b>11</b>
4.1 Adaptación	11
4.2 Factores de daño a la estructura genética	11
4.3 La nutrición y la viabilidad de células con daños en el ADN	11
4.3.1 ¿Qué puede preservar la viabilidad celular en los trastornos asociados con el daño del ADN y la inestabilidad del genoma?	11
<b>5. CONCLUSIONES</b>	<b>14</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>15</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

La reproducción, parte del ciclo celular, es indispensable para garantizar la continuidad de las funciones de los diferentes órganos. Por ello, la célula genera procesos bien estructurados con la finalidad de obtener una nueva célula con las condiciones idóneas y óptimas.

Las células de nuestro organismo, para efectos de la reproducción o división celular, necesitan de recursos energéticos y otras sustancias. Estos recursos son adquiridos mediante procesos bioquímicos desde la alimentación de la persona, siendo el proceso conocido como nutrición celular<sup>1</sup>. La ingesta de alimentos, o de los componentes contenidos o derivados de los mismos, es uno de los factores del entorno más importantes a los que está expuesto un individuo a lo largo de su vida, puesto que es capaz de condicionar positiva o negativamente el estado de salud<sup>2</sup>.

Conforme la formación de una nueva célula avanza, éstas utilizan información de su interior, así como del exterior, para determinar el progreso del proceso. Sin embargo, la continuidad de la división celular estará siempre regulada por puntos de control, donde se evaluará el estado de la célula para permitir o no la división.

Los mecanismos de punto de control son procesos que se desarrollan a nivel molecular, cuyo objetivo central es verificar las condiciones idóneas de la estructura genética de una célula, y también consideran si existe aún espacio suficiente para más células en un tejido u órgano determinado. Si las condiciones son las correctas, sin daños en el ADN de la célula, la división prosigue. Si en cambio hay daños en la estructura genética, el proceso se paraliza hasta que la célula arregle los daños<sup>2</sup>.

Las células tienen la capacidad de reparar el daño en su material genético. Sin embargo, ese proceso no es perfecto, siendo así que los daños llegan a transmitirse a las células hijas. La cantidad de nutrientes que posee la célula durante el ciclo celular puede ser determinante en los mecanismos de reparación del material genético, y con ello en la calidad del ADN del nuevo producto<sup>3</sup>. En esta investigación, se busca conocer cuál es la influencia de la cantidad de nutrientes que se consumen, en la viabilidad celular de células con trastornos asociados al daño del ADN. Y dar solución al problema: ¿Qué puede preservar la viabilidad celular en los trastornos asociados con el daño del ADN y la inestabilidad del genoma?

## **2. DESARROLLO**

### **2.1 La división celular**

En los organismos la división celular es indispensable para la formación y desarrollo de los distintos órganos y tejidos que lo componen. La división celular comprende la producción de nuevas células con las mismas características de su célula madre. El cumplimiento de estas exigencias biológicas se logra en base a complejos procesos bioquímicos que garantizan la integridad del material genético. El ciclo celular corresponde al crecimiento y división de la célula; con fines de obtención de una nueva copia de sí mismo, para que esta nuevamente vuelva a crecer y sustituyan a las células anteriores que han sufrido deterioros. Dependiendo del tipo de célula, cumplen el ciclo celular constantemente, cada 24 horas, e incluso hay células que no se dividen o lo hacen de forma muy limitada<sup>3</sup>.

### **2.2 Importancia del ciclo celular**

El ciclo celular es el ciclo fundamental de reproducción de las células, que permite el crecimiento de los organismos pluricelulares y la reparación de los tejidos. Además, provoca la proliferación necesaria para, por ejemplo, generar la masa celular crítica para formar embriones de futuros individuos nuevos de la especie<sup>7</sup>.

Es un proceso que se lleva a cabo de manera constante. Está codificado en nuestro ADN mismo, por lo que se trata de uno de los ciclos fundamentales y originarios de la vida celular eucariota<sup>7</sup>.

### **2.3 Regulación del ciclo celular**

En el control de la división celular intervienen dos tipos de moléculas:

**CICLINAS:** llamadas así porque alternan períodos de síntesis con períodos de degradación.

**QUINASAS (CDK) dependientes de las ciclinas:** actúan cuando son activadas por la ciclinas fosforilando moléculas cruciales para la división celular. En los seres superiores se identificaron dos principales: cdc2 (cell division cycle), cdk2 (quinasa dependiente de la ciclina)<sup>12</sup>.

## 2.4 Nutrición en la división celular

La nutrición es imprescindible en todo organismo vivo, puesto que con esta acción se obtienen los recursos necesarios para el crecimiento, desarrollo y salud. La nutrición le sirve al organismo a través del desarrollo de reacciones que permiten absorber sustancias como proteínas, minerales, vitaminas, carbohidratos, etc., indispensables para la buena salud.

El bienestar nutricional está altamente relacionado con el tipo de alimentos que se consumen, y las necesidades de cada individuo en consideración de factores como la edad, sexo, metabolismo, crecimiento, etc <sup>6</sup>.

Los nutrientes, en sus distintos tipos son necesarios para el organismo, en cantidades controladas y reguladas, para asegurarle al organismo una correcta funcionalidad, crecimiento y desarrollo<sup>9</sup>.

Los nutrientes juegan un papel fundamental en los mecanismos celulares. Para que estos tengan un funcionamiento adecuado, es necesario un nivel óptimo de nutrientes en el organismo. Y una de las razones elementales es la utilización de los mismos en la división y diferenciación celular<sup>10</sup> . Tal es así que las enfermedades están estrechamente relacionadas con la calidad de nutrición que el individuo posea.

Los nutrientes y/o compuestos bioactivos pueden, directa e indirectamente, de forma individual o sinérgica, modificar la estructura de la cromatina, fragmentar el DNA, suprimir o promover la expresión de los genes modulando la transcripción y transducción, bloquear o activar distintas vías de señalización intra y extracelular involucradas en la proliferación, diferenciación y muerte celular, y contrarrestar los efectos de algunas moléculas del entorno intra y extracelular. Uno de los efectos más contraproducentes producto de la inadecuada nutrición, es justamente el cáncer. El cáncer es una enfermedad que ocurre como resultado de la inestabilidad celular, ya sea por su falta de regulación o falta de control en las distintas etapas de su proceso biológico; provocado, específicamente, por interacciones con factores de riesgo alimentario<sup>11</sup>.

Para la salud, es imprescindible el estado de la nutrición de nuestro organismo. Por ejemplo, a nivel de tejidos, y entendiendo que estos se forman a partir de procesos celulares, los tejidos que necesitan una considerable y aumentada proporción de energía para efectuar sus acciones metabólicas, son más propensos a sufrir alteraciones; en un eventual escenario de déficit nutricional. Precisamente porque las

células responsables de mantener el equilibrio en la formación y conservación de estos tejidos, no pueden desarrollar sus procesos de crecimiento y división celular de forma controlada y adecuada.

## **2.5 TOR (Target Of Rapamycin, o diana de la rapamicina)**

TOR, o proteína diana de rapamicina, es una proteína cinasa de alta sensibilidad en presencia de nutrientes y tiene una función elemental de regular el crecimiento y metabolismo en las células. Es responsable de procesos como el metabolismo, crecimiento, autofagia, proliferación y traducción del ARNm en las células.<sup>12</sup>

Las células usan el subtipo TORC1, para regular la cantidad y calidad que obtiene el organismo. Se conoce que puede ser inhibida al existir mediante la supresión de aminoácidos<sup>12</sup>. La familia de proteínas TOR tiene funciones pleiotrópicas y participa en la regulación del inicio de la transcripción del ARNm y la traducción a proteína en respuesta a concentraciones intracelulares de aminoácidos y otros nutrientes esenciales<sup>16</sup>

El crecimiento y envejecimiento de una célula, son estimulados por MTOR, un subtipo de TOR y vía de señalización sensible de nutrientes. La sobreactividad de estas puede afectar la respuesta de crecimiento en la célula<sup>12</sup>.

### **3. METODOLOGÍA**

Para el desarrollo de la presente investigación se efectuó mediante el método descriptivo, con el cual se realizó una investigación exhaustiva en revistas de alto impacto, obteniéndose artículos de Scielo, Redalyc y Scopus. Y con ello se hizo el análisis para dar solución al problema propuesto.

## 4. REACTIVO PRÁCTICO

Se efectuó una investigación exhaustiva en revistas de alto impacto, obteniéndose artículos de Scielo, Redalyc y Scopus, con lo cual se concluyó que los nutrientes en cantidades altas, arrastra a la célula a crecer y dividirse; aún con daños en la estructura genética de la célula.

### 4.1 Adaptación

Las células albergan material genético en forma de ADN, que contiene toda la información necesaria para que la célula funcione. Cada vez que una celda se divide, esta información debe copiarse con precisión para que la celda recién creada reciba una réplica perfecta para que también pueda funcionar correctamente. Sin embargo, se debe inhibir la herencia del ADN dañado. Para reconocer el ADN alterado y evitar que se transmita a las células hijas, las células han desarrollado mecanismos de vigilancia o puntos de control. Los puntos de control impiden que las células se dividan; permitiendo así más tiempo para que la célula repare el material genético dañado. En algunos casos, sin embargo, el ADN no se puede reparar de manera eficiente a pesar de que se han activado los puntos de control. Si el daño al ADN persiste durante mucho tiempo, las células pueden eventualmente desactivar los puntos de control sin esperar a que se repare el ADN<sup>9</sup>.

### 4.2 Factores de daño a la estructura genética

Los daños en la estructura genética de una célula pueden ocasionar un anormal crecimiento celular llegando a producir el desarrollo de tumores. La gran mayoría de estos daños en la célula tienen su origen en condiciones metabólicas endógenas que producen radicales libres y nitrógeno extremadamente reactivos, alterando las bases y afectando directamente el ADN. Tenemos así entre los más comunes factores de daño: la luz ultravioleta y otros tipos de radiación. Las aminas aromáticas, los hidrocarburos de arilo, cloruro de vinilo y determinados metales<sup>7</sup>.

### 4.3 La nutrición y la viabilidad de células con daños en el ADN

#### 4.3.1 *¿Qué puede preservar la viabilidad celular en los trastornos asociados con el daño del ADN y la inestabilidad del genoma?*

El proceso de división celular contempla la actividad de puntos de control, mismos que se encargan de regular la continuidad de la división. Esta regulación es considerada

en razón de la estabilidad del genoma o material genético de la célula. Si el material genético está estable, los puntos de control dejan que el proceso continúe, sin embargo, si el genoma de la célula presenta anomalías, los puntos de control intervienen bloqueando la división celular hasta que la célula arregle la estructura dañada <sup>10</sup>.

Por otro lado, la adaptación, es un fenómeno muy recurrente durante el proceso de división celular. Y contempla la inactivación de los puntos de control, evitando de ese modo la muerte celular debido a la gran cantidad de daños en la estructura genética. Pero, es de considerar también, que debido a la inactivación de los puntos de control; esos daños en el genoma se traducen en la nueva célula, obteniendo así una alta probabilidad de generar tejido u órganos defectuosos, que a su vez se conocen como cáncer<sup>3</sup>.

La señalización nutricional a través de la diana del complejo de rapamicina 1 (TORC1) influye significativamente en el resultado. Por otro lado, la inhibición de TORC1 mediada por rapamicina evita la adaptación del punto de control mediante la inactivación de Cdc5 y la inducción de autofagia. Se conoció que la prevención de la adaptación da como resultado una mayor viabilidad celular.

Una cantidad elevada de nutrientes empuja a las células a crecer y proliferar, incluso en condiciones en las que no deberían hacerlo, como por ejemplo cuando su ADN está dañado. Las condiciones que poseen altos niveles de nutrientes, arrastran a las células a dividirse y con ello proliferar, sin considerar la afectación o daño que pueda tener su estructura genética <sup>3</sup>.

En cuanto a la rapamicina, considerando el punto de control y el tipo de daño en la estructura genómica; la molécula es capaz de aumentar significativamente la vida celular. La relación entre el complejo de rapamicina y el punto de control del daño de la estructura genética, es de suma importancia puesto que puede ser considerado como terapia para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el daño del ADN <sup>3</sup>.

Por el contrario, las condiciones que poseen altos niveles de nutrientes, arrastran a las células a dividirse y con ello proliferar, sin considerar la afectación o daño que pueda tener su estructura genética.

En cuanto a la rapamicina, considerando el punto de control y el tipo de daño en la estructura genómica; la molécula es capaz de aumentar significativamente la vida celular. La relación entre el complejo de rapamicina y el punto de control del daño de la

estructura genética, es de suma importancia puesto que puede ser considerado como terapia para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el daño del ADN .

## **5. CONCLUSIONES**

Por todo lo anterior expuesto, se puede concluir que:

En condiciones de un ambiente rico en nutrientes y la TORC1 activada, la célula con daños en la estructura genómica opta por la continuidad del proceso de división celular, a pesar de los daños.

En condiciones de bajas cantidades de nutrientes para la célula, ésta no continúa con el proceso de división celular, centrandose su actividad en corregir los daños en la estructura genética.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Burgués Gasión, J. P.; Pontones Moreno, J. L.; Vera Donoso, C. D.; Jiménez Cruz, J. F.; Ozonas Moragues, M. Cell Cycle and Apoptosis Mechanisms Implicated in Intravesical Chemotherapy Resistances in Superficial Bladder Cancer. *Actas Urol. Esp.* **2005**, *29* (9), 846–859. [https://doi.org/10.1016/s0210-4806\(05\)73356-8](https://doi.org/10.1016/s0210-4806(05)73356-8).
- (2) Nutrigenomics, H.; Components, F.; Expression, R. N. A. Nutrigenómica Humana: Efectos de Los Alimentos o Sus Componentes Sobre La Expresión RNA. **2016**, *64* (2), 339–349. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.51080>.
- (3) Peña-Castro, J. M.; Gregorio-Ramírez, O.; Barrera-Figueroa, B. E. Los Métodos Experimentales Que Permiten El Estudio de Las Macromoléculas de La Vida: Historia, Fundamentos y Perspectivas. *Educ. Química* **2013**, *24* (2), 237–246. [https://doi.org/10.1016/s0187-893x\(13\)72468-6](https://doi.org/10.1016/s0187-893x(13)72468-6).
- (4) Klermund, J.; Bender, K.; Luke, B. High Nutrient Levels and TORC1 Activity Reduce Cell Viability Following Prolonged Telomere Dysfunction and Cell Cycle Arrest. *Cell Rep.* **2014**, *9* (1), 324–335. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.08.053>.
- (5) López Plaza, B. Nutrición y Trastornos Del Sistema Inmune. *Nutr. Hosp.* **2017**, *34* (4), 68–71. <https://doi.org/10.20960/nh.1575>.
- (6) Rodríguez, A.; Frias, S. La Mitosis y su Regulación. *Acta Pediatr. Mex.* **2015**, *35* (1), 15.
- (7) María del Carmen Lagunas Cruz; Arturo Valle Mendiola; Isabel Soto Cruz. Ciclo Celular: Mecanismos de Regulación. *Lab. Oncol. Mol. Unidad Investig.* **2014**, *2* (Emplear técnicas cada vez más adecuadas para esta determinación es una necesidad clara, donde

se espera obtener resultados de una manera rápida, eficiente, cuantitativa, objetiva y a bajos costos.), 98–107.

- (8) Tafurt Cardona, Y.; Marin Morales, M. A. Principales Mecanismos de Reparación de Daños En La Molécula de Adn. *Biosalud* **2014**, 13 (2), 95–110.
- (9) Pedraza, D. F. Estado Nutricional Como Factor y Resultado de La Seguridad Alimentaria y Nutricional y sus Representaciones En Brasil. *Rev. Salud Pública* **2004**, 6 (2), 140–155. <https://doi.org/10.1590/s0124-00642004000200002>.
- (10) Ruíz Fernández, N. A.; Solano, L. La Inmunosenescencia y El Papel de La Nutrición . *Anales Venezolanos de Nutrición* . Scielo 2001, pp 86–98.
- (11) Nova, E.; Montero, A.; Marcos, S. G. A. La Estrecha Relación Entre La Nutrición y El Sistema Inmunitario. Soporte Nutricional En El Paciente Oncológico. *Soporte Nutr. en el Paciente Oncológico* **2004**, 9–21.
- (12) Escott-Stump, S. Nutrition and Diagnosis-Related Care: Eighth Edition. *Nutr. Diagnosis-Related Care Eighth Ed.* **2015**, 1–1038.
- (13) Enrique, P.; Argüelles, M. I.; Marisol, G.; González, P. Factores Genéticos En La Carcinogénesis Mamaria Genetic Factors for Breast Carcinogenesis. **2016**, 299–316.
- (14) Tume-farfán, L. Implicaciones Del Estudio de Inestabilidad Del Ciclo Celular En La Biología Del Cáncer. *Rev. CENIC Ciencias Biológicas* **2014**, 45 (3), 200–209.
- (15) León, J. De; Pareja, A. Inmunología Del Cáncer II: Bases Moleculares y Celulares de La Carcinogénesis Cancer Immunology II: Molecular and Cellular Bases of Carcinogenesis. **2019**, 19 (2), 84–92. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2019.v19n2.11>.

- (16) Ortiz, G. G.; Árias-Merino, E. D.; Velázquez-Brizuela, I. E.; Pacheco-Moisés, F. P.; Flores-Alvarado, L. J.; Torres-Sánchez, E. D.; Cortés-Enríquez, F.; González-Renovato, E. D.; Ortiz-Velázquez, I. G. Envejecimiento y Metabolismo: Cambios y Regulación. *Arch. Latinoam. Nutr.* **2012**, 62 (3), 249–257.
- (17) Pérez, J. C. R. Comentarios Editoriales El Papel de Los Inhibidores de MTOR En Las Enfermedades Renales. **2011**. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2011.Apr.10947>.