



Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social
ISSN: 0443-5117
ISSN: 2448-5667
revista.medica@imss.gob.mx
Instituto Mexicano del Seguro Social
México

Correlación y concordancia entre el filtrado glomerular primario MDRD-6 y la depuración de creatinina por el método convencional

Aveitua-Guerrero, Apolonio; Ballesteros-Angeles, Leonor; López-Parra, María del Carmen; Santos-Barajas, Rosario

Correlación y concordancia entre el filtrado glomerular primario MDRD-6 y la depuración de creatinina por el método convencional

Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, vol. 56, núm. 2, 2018

Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457754717008>

Correlación y concordancia entre el filtrado glomerular primario MDRD-6 y la depuración de creatinina por el método convencional

Correlation and concordance between the primary glomerular filtration MDRD-6 and creatinine clearance by the conventional method

Apolonio Aveitua-Guerrero
Instituto Mexicano del Seguro Social, México
aaveitua@yahoo.com.mx

Redalyc: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457754717008>

Leonor Ballesteros-Angeles
Instituto Mexicano del Seguro Social, México

María del Carmen López-Parra
Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Rosario Santos-Barajas
Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Recepción: 29 Agosto 2016
Aprobación: 03 Enero 2017

RESUMEN:

Introducción: El objetivo del presente trabajo fue determinar la correlación y concordancia entre el filtrado glomerular primario estimado por la ecuación MDRD-6 (Modification of Diet in Renal Disease, mL/min/1.73 m²) y la depuración de creatinina en orina de 24 horas (DCr.mL/min) por método convencional.

Métodos: estudio retrospectivo, observacional y comparativo. Se estudiaron 180 pacientes, se les cuantificó en suero: creatinina (Cr), nitrógeno de urea (BUN) y albumina (Alb), y en orina de 24 horas: creatinina (Cr). El cálculo del filtrado glomerular primario se realizó con la ecuación MDRD-6 (mL/min/1.73 m²), y para la depuración de creatinina en orina en 24 horas la ecuación del método convencional (mL/min). La comparación de métodos se calculó con el coeficiente de correlación de Person y la concordancia con la prueba de Kappa no ponderada, utilizando la clasificación de Landis y Koch.

Resultados: la correlación obtenida entre ambos métodos fue de $r_2 = 0.4238$ con un valor $p = < 0.0001$, la fuerza de concordancia entre ambos métodos de Kappa = 0.1631.

Conclusiones: el filtrado glomerular primario estimado por la ecuación MDRD-6 (mL/min/1.73 m²) y la depuración de creatinina en orina de 24 horas estimada por la ecuación del método convencional (mL/min) guardan una pobre correlación y escasa concordancia.

PALABRAS CLAVE: Insuficiencia Renal Crónica, Tasa de Filtración Glomerular, Creatinina.

ABSTRACT:

Background: The aim of the study was to determine the correlation and concordance between the primary glomerular filtration rate estimated by the MDRD-6 (Modification of Diet in Renal Disease, (mL/min/1.73 m²) equation and the creatinine clearance in 24-hour urine (DCr.mL/min) by conventional method.

Methods: Retrospective, observational and comparative study. We studied 180 patients, were quantified in serum: creatinine (Cr), urea nitrogen (BUN) albumin (Alb) and, in urine for 24 hours: creatinine (Cr). The calculation of the primary glomerular filtration was made with the equation MDRD-6 (mL/min/1.73 m²) and for the creatinine clearance in urine and 24 hours the equation of the conventional method (mL/min). The comparison of methods was calculated with the correlation coefficient of Person and the agreement with the unweighted Kappa test using the Landis and Koch classification.

Results: The correlation obtained between both methods was $r_2 = 0.4238$ with a value $p = < 0.0001$, the strength of agreement between both Kappa methods = 0.1631.

Conclusions: The primary glomerular filtration estimated by the MDRD-6 equation (mL/min/1.73 m²) and the creatinine clearance in urine of 24 hours estimated by the conventional method equation (mL/min) have a poor correlation and poor agreement.

KEYWORDS: Renal Insufficiency, Chronic, Glomerular Filtration Rate, Creatinine.

El alarmante panorama nacional al que se enfrenta el país en materia de salud queda en evidencia con el informe de los resultados de la Encuesta Nacional en Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT), las enfermedades no transmisibles (ENT) ocupan el primer lugar de muertes en el país con un 75% del total. La diabetes, las enfermedades cardiovasculares y la insuficiencia renal han superado al cáncer como principales entidades causales de defunción; tan solo la hipertensión arterial (HTA) presenta una prevalencia de 30.8% y una mortalidad del 17%, si se asocia a diabetes, la mortalidad se eleva hasta en un 45%.^{1,2,3} En el caso de la insuficiencia renal crónica (IRC) se ha presentado un aumento continuo de casos a nivel nacional, identificándose para el año 2010 a 402 pacientes por millón de habitantes a nivel nacional (ppmh), lo que sitúa a nuestro país dentro de los primeros 5 a nivel mundial.^{3,4,5} El costo de la enfermedad renal (ER), tanto crónica (IRC) como temprana (IRCT), es cada vez más alto, y tan solo al IMSS le genera un gasto de poco más del 20% del presupuesto global del Seguro de Enfermedades y Maternidad. El panorama presente en el país es que la población, al ir envejeciendo, pueda iniciar en alguna etapa de la vida un tratamiento renal sustitutivo, puesto que la mayoría de los pacientes con función renal disminuida no son identificados de manera oportuna. Habitualmente, los pacientes llegan a los servicios de Nefrología de manera tardía, debido a que durante la génesis de la ER la mayoría de los pacientes evolucionan de manera asintomática, este hecho pone de manifiesto el interés fundamental de un buen diagnóstico y la temprana identificación de este padecimiento.

Para poder identificar cualquier alteración de la función renal existen algunas metodologías complejas y muy costosas como para poder ser ocupadas de manera rutinaria, por lo que los métodos más frecuentemente utilizados en la práctica clínica son aquellos que ocupan a la creatinina (Cr) como compuesto para calcular de la función renal.^{6,7,8,9,10}

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y comparativo para determinar la correlación y la concordancia existente entre el filtrado glomerular primario estimado por la ecuación MDRD-6 (Modification of Diet in Renal Disease, mL/min/1.73 m²) y la depuración de creatinina en orina de 24 horas (DCr mL/min) por el método convencional. Se estudiaron a 180 pacientes adscritos a una Unidad de Medicina Familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Delegación Estado de México Oriente, con estudio solicitado para la determinación de la DCr, que fueron atendidos en el laboratorio clínico de la Unidad durante los meses de octubre del 2015 a marzo del 2016. Después de informar a cada paciente de forma verbal y escrita sobre cómo recolectar la orina de 24 horas en el periodo de tiempo comprendido de 7:00 a.m. del día previo al estudio a 7:00 a.m. del día del estudio, y darles la cita para presentarse al laboratorio con la orina recolectada y un ayuno de 8 a 12 horas, se les tomó una muestra matutina (7:00 a 8:00 a.m.) de sangre periférica en un tubo BD Vacutainer Serum para química clínica, y se dejó reposar la muestra de 15 a 20 minutos, posteriormente fue centrifugada a 3200 rpm por 10 minutos para obtener el suero y determinar los niveles de Cr sérica, nitrógeno de urea (BUN) y albúmina (Alb). Se pidió la muestra de orina de 24 horas recolectada un día antes del estudio, se interrogó al paciente sobre la forma en que recolectó la muestra de orina para posteriormente medir el volumen total, del cual se tomó una alícuota de 10 mL que fue centrifugada a 2500 rpm por 5 minutos para cuantificar en el sobrenadante los niveles de Cr. Las muestras fueron procesadas en un equipo automatizado de química clínica I-Lab 300 plus[®] con reactivos IL Test Creatinine 0018255540, IL Test Urea Nitrogen 0018255440, IL Test Albumin 0018250040,

SeraChem Control Level 1 0018162412, SeraChem Control Level 2 0018162512 y Referril G 001825700. La ecuación utilizada para la determinación de la **DCr mL/min** por el método convencional fue: ^{4,10,11,12,13}

$$\frac{\text{Volumen urinario (mL)} \times \text{Creatinina urinaria (mg/dL)}}{\text{Creatinina sérica (mg/dL)} \times 1440 \text{ minutos}}$$

La ecuación utilizada para la determinación del filtrado glomerular primario estimado por la ecuación **MDRD-6** (mL/min/1.73 m²) fue: ^{2,7,10,13,14,15,16,17}

$$(170 \times \text{Cr}^{-0.999} \times \text{edad}^{-0.176} \times \text{GN}_f \times \text{ET}_f \times \text{BUN}^{-0.17} \times \text{Alb}^{0.318})$$

GN_F: factor general (hombre = 1.0; mujer = 0.762); ET_F= factor étnico (blanco, no negro = 1.0; raza negra = 1.18); Cr: Creatinina en suero (mg/dL); BUN: Nitrógeno de urea en suero (mg/dL); Alb: Albúmina sérica (gr/dL)

Para los cálculos de la DCr se utilizó el valor reportado directo de la calculadora integrada al campo del resultado para la depuración del sistema Modulab® y para el cálculo del filtrado glomerular primario (MDRD-6) se ocupó el programa libre de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) para función renal.⁶ El análisis estadístico de los datos fue realizado en hoja de cálculo OpenOffice.org Calc.

RESULTADOS

Del total de 180 pacientes atendidos, 103 fueron mujeres (57.2%) y 77 fueron hombres (42.8%). En el **cuadro I** se muestra la distribución de los pacientes por grupo de edad, donde el grupo predominante es el comprendido en el rango de los 56 a los 65 años con un 31.6%. El resumen de resultados del total de pacientes atendido se muestra en el **cuadro II**, donde los únicos resultados que obtuvieron una diferencia significativa entre la media y la mediana fueron la Cr sérica y el nitrógeno de urea. Al comparar los resultados obtenidos del filtrado glomerular primario (MDRD-6) con un valor medio de 71.65 +/- 29.91 mL/min/1.73 m² y la determinación de la DCr con un valor medio de 58.86 +/- 32.63 mL/min, por medio de la prueba *t*, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos con un valor de $p = < 0.0001$ al 95% (**figura 1**). La correlación entre ambos métodos fue pobre con un valor de $r^2 = 0.4238$ y un valor de $p = < 0.0001$ (**figura 2**), la fuerza de concordancia para los dos métodos de acuerdo a la clasificación de Landis y Koch por medio de la prueba de kappa no ponderada fue escasa, con un valor kappa de 0.1631. Al efectuar un corte en los resultados de ambos métodos para obtener una correlación con una $r^2 = 0.990$, esta se obtuvo solo en el 18.3% del total de los resultados (**figura 3**), en este caso la fuerza de concordancia para los dos métodos fue casi perfecta con un valor de kappa de 0.9525. Cuando se relacionaron los estadios para la clasificación de la enfermedad renal crónica ^{7,16} con el total de valores del filtrado glomerular primario (MDRD-6) y la DCr, se obtuvo una correlación mayor en el estadio 5, con una $r^2 = 0.3447$ (**cuadro III**), la mayor frecuencia en la que se encontró una correlación de $r^2 = 0.990$ fue en el estadio 4 con un 41.6% (**cuadro IV**). La relación del volumen de orina de 24 horas con el filtrado glomerular primario (MDRD-6) y la DCr, tuvo la mayor frecuencia con una de $r^2 = 0.990$ fue para el intervalo de volumen de 2000-2999 mL/24 horas con una frecuencia de 21.7% (**cuadro V**).

Edad	Total de pacientes	Pacientes (%)
29-35 años	3	1.6%
36-45 años	10	5.5%
46-55 años	35	19.4%
56-65 años	57	31.6%
66-75 años	51	28.3%
79-88 años	24	13.3%

CUADRO I
Distribución del total de pacientes por grupo de edad

	Vol. de orina en 24 horas	Creat. en orina	Creat. en suero	Nitrógeno de urea	Albúmina	Dep. en orina de 24 horas mL/min	MDRD-6 mL/min/1.73 m ²
Media	1495.84 mL	63.4 mg/dL	1.30 mg/dL	22.5 mg/dL	3.76 gr/dL	58.86	71.65
Mediana	1300.00 mL	54.0 mg/dL	0.90 mg/dL	16.0 mg/dL	3.8 gr/dL	56.29	77.45
Des. Est.	815.49 mL	34.32 mg/dL	1.31 mg/dL	20.2 mg/dL	0.44 gr/dL	32.63	29.9
Val. Máx.	4250.00 mL	188.83 mg/dl	11.08 mg/dL	176 mg/dL	5.5 gr/dL	146	151.18
Val. Mín.	100.00 mL	8.03 mg/dL	0.40 mg/dL	5.0 mg/dL	2.0 gr/dL	1.42	4.48

CUADRO II
Resumen de resultados

F.G.P.-MDRD-6/DEP.CRAT.

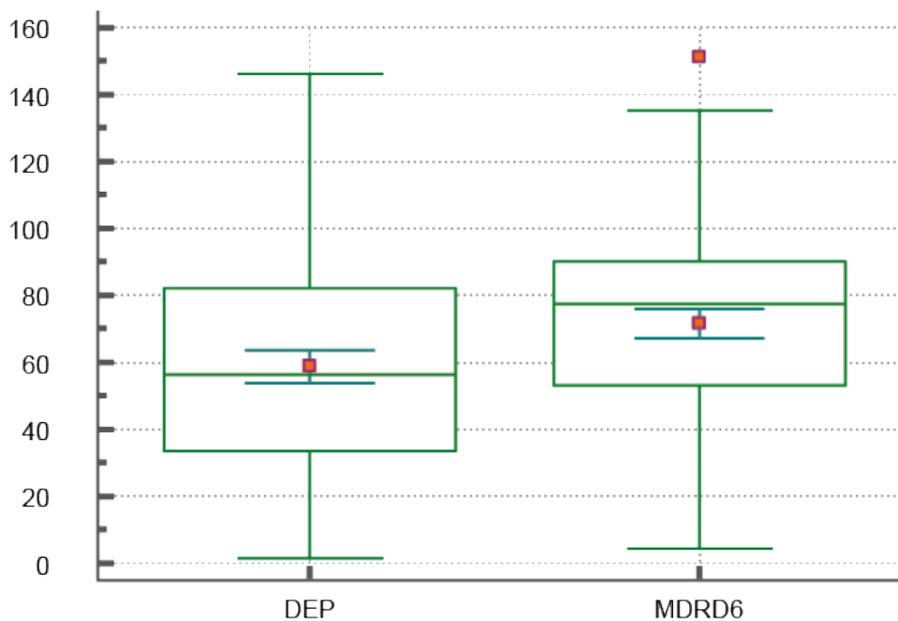


FIGURA 1
Comparativo del total de resultados de filtrado glomerular primario (MDRD-6) y depuración de creatinina en orina de 24 horas

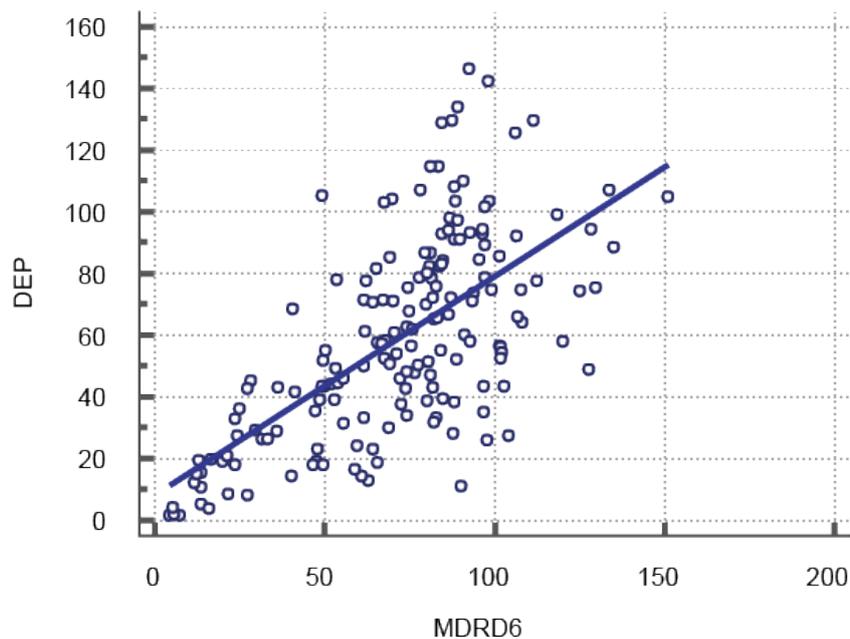


FIGURA 2

Correlación general de resultados del filtrado glomerular primaria (MDRD-6) y depuración de creatinina en orina de 24 horas con un $r^2 = 0.4238$ y una $p = < 0.0001$

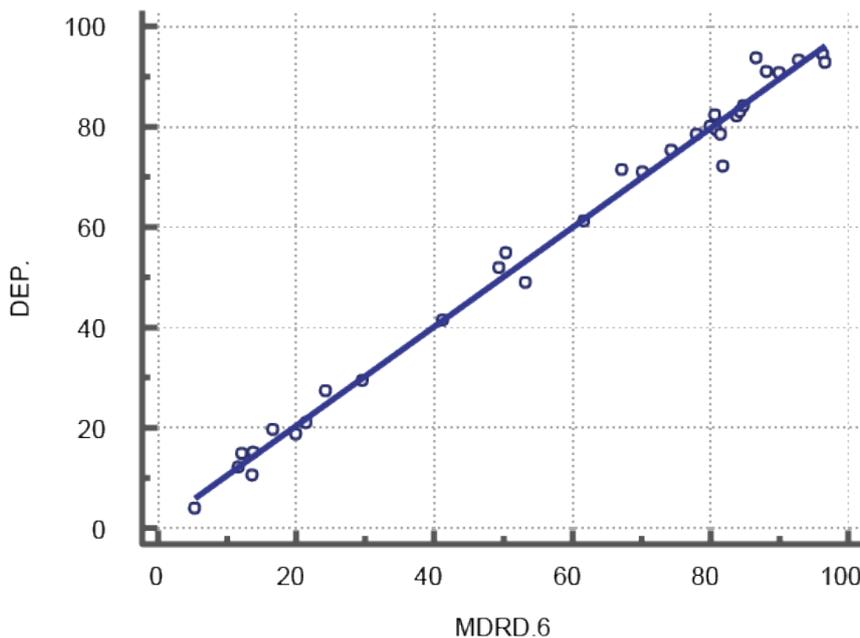


FIGURA 3

Correlación de resultados del filtrado glomerular primaria (MDRD-6) y depuración de creatinina en orina de 24 horas seleccionados con un $r^2 = 0.990$

Estadio	Filtrado (MDRD-6 mL/min/1.73 m ²)	r ² general obtenida
1	≥ 90	0.0211
2	60-89	0.1792
3	30-59	0.0451
4	15-29	0.2160
5	< 15	0.3447

CUADRO III
Correlación general de MDRD-6 y DCr frente a la clasificación de ERC

Estadio	Filtrado (MDRD-6 mL/min/1.73 m ²)	Frecuencia de correlación
1	≥ 90	6.9%
2	60-89	19.4%
3	30-59	14.8%
4	15-29	41.6%
5	< 15	22.7%

CUADRO IV
Frecuencia de correlación con una r² = 0.990 entre MDRD-6 y DCr frente a la clasificación de ERC

Estadio	Volumen de orina de 24 horas en mL	Frecuencia de correlación
1	100-999	12.5%
2	1000-1999	17.8%
3	2000-2999	21.7%
4	3000-4250	12.2%

CUADRO V
Frecuencia de correlación con una r² = 0.990 entre MDRD-6 y DCr frente al volumen de orina de 24 horas

Control de calidad

Los resultados obtenidos de control de calidad interno (%CV) y control de calidad externo (PIV) en el periodo de tiempo del estudio se muestran en los cuadros VI y VII

Mes	Cr		BUN		Albúmina	
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 1	Nivel 2
Octubre	3.4	2.5	2.7	3.3	3.8	4.1
Noviembre	3.6	2.8	2.5	3.2	3.5	3.9
Diciembre	2.9	3.0	2.6	3.5	3.6	4.1
Enero	3.1	2.8	2.4	3.1	3.4	3.8
Febrero	2.9	3.0	2.5	3.4	3.6	4.1
Marzo	3.0	2.8	2.5	3.3	3.4	3.8

CUADRO VI
Control de calidad interno (%CV)
Cr = Creatinina; BUN = Nitrógeno de urea en suero

Mes	Creatinina	Nitrógeno de urea	Albúmina
Octubre	5.0	7.0	43
Noviembre	13	7.0	45
Diciembre	12	6.0	73
Enero	18	12	35
Febrero	22	6.0	71
Marzo	4.0	10	24

CUADRO VII
Control de calidad externo (PIV)*

*Resultados obtenidos en el Programa de Control Externo de la Calidad, Qualitat[®]

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio indican que la correlación y la concordancia, a nivel general, entre el filtrado glomerular primario (MDRD-6) y la DCr es pobre y muy escasa. Aun después de hacer el corte en los resultados buscando de manera intencionada una $r^2 = 0.990$, esta correlación solo se presentó con mayor frecuencia en los estadios de mayor deterioro en la función renal, situación que ha sido estudiada ampliamente y que colocan a la MDRD-6 con una sensibilidad entre un 87 a 97%, mientras que a la DCr la colocan con una sensibilidad entre un 73 a un 89%. En lo referente a la especificidad, la mayor correlación la obtenemos en el estadio 2 y los estudios al respecto de esta situación marcan la MDRD-6 con una especificidad cercana al 90%, mientras que a la DCr la marcan una especificidad menor al 37%.^{3,8,9}

Debido a las múltiples causas que los pacientes externos refieren para no recolectar el total del volumen de la orina de 24 horas, la mayoría de los estudios al respecto rechazan las muestras de orina recolectadas que presente un volumen francamente cuestionable, por lo que en su mayoría optan por incluir muestras de orina de 24 horas obtenida de pacientes internados.^{4,11,12,18} Este estudio se llevó a cabo con el total de muestras presentadas, siendo el único criterio de rechazo que el paciente respondiera durante el interrogatorio previo a la toma y a la entrega de productos, que el volumen de orina recolectado no era el real debido a que desechó algunas micciones por diversas causas, dando como resultado una frecuencia de correlación baja entre la MDRD-6 y la DCr para una $r^2 = 0.990$, lo que refuerza el hecho de que las recolecciones de orina de 24 horas no son adecuadas en cerca del 90% de los estudios practicados de DCr.

Por último, es de llamar la atención el hecho de que si desde mediados de los años 70 se ha estado trabajando en fórmulas que determinen con mayor certidumbre el dato estimado para el filtrado glomerular,^{8,9,17} actualmente se sigue practicando de manera rutinaria en los laboratorios clínicos de primer nivel la DCr, pese a que se ha demostrado su escasa sensibilidad y su pobre especificidad, además de la gran dificultad que se tiene por parte de los pacientes para obtener la muestra de orina de 24 horas con un volumen real.^{10,11,13,19}

CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio demuestran que entre el filtrado glomerular primario estimado por la ecuación MDRD-6 ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$) y la depuración de creatinina en orina de 24 horas estimada por la ecuación por el método convencional (DCr mL/min), se guarda una pobre y muy escasa correlación y concordancia. Por lo que es recomendable que la depuración de creatinina en orina de 24 horas (DCr) sea sustituida por el filtrado glomerular primario (MDRD-6), que además de ser un método fácil, práctico, confiable y de bajo costo, ofrece mayor poder diagnóstico-terapéutico de la función renal, y su uso debe promoverse en todos los laboratorios clínicos de primer nivel de atención.^{2,7,8,9,15,16, 20}

AGRADECIMIENTOS

A la Doctora Cecilia Armendáriz González, Directora de la Unidad de Medicina Familiar No. 182 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Estado de México Oriente, por su gran compromiso profesional para elevar la calidad de los servicios clínico-diagnósticos en beneficio de los derechohabientes, así como por su valioso apoyo y aportaciones a este trabajo.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. Estrategia Nacional para la Prevención y el Control del Sobrepeso, la Obesidad y la Diabetes. México, D.F.: Secretaría de Salud; 2013.
2. Norma Oficial Mexicana para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica (NOM- 0030-SSA2-2009). México, D.F.: Diario Oficial de la Federación; 2009.
3. Instituto Mexicano del Seguro Social. Programa Institucional del Instituto Mexicano del Seguro Social. (PIIMSS 2014-2018). México, D.F.: IMSS; 2013.
4. Fernández-Fresnedo G, Rodrigo-Calabia E, Piñera C, Herráez I, Ruiz JC, Arias M, de Francisco ALM. Insuficiencia renal "oculta" por valoración de la función renal mediante la creatinina sérica. *Nefrología*. 2002;22:144-151.
5. Luño JL. Prevalencia de la nefropatía diabética. *Nefrol Mex*. 2000;21:85-89.
6. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico de Salud Delegación México Oriente UMF No 182. México, D.F.: Jefatura de Prestaciones Medicas México Oriente IMSS; 2015.
7. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica Temprana. (IMSS-335-09). México, D.F.: IMSS; 2010.
8. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI). Clinical practice guidelines for chronic kidney disease work group. Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;S1:S266.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013;(3):136-150.
10. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*. 1992;38(10):1933-1953.
11. Caravaca F, Arrobas M, Luna E, Naranjo M, Pizarro JL, Sánchez-Casado E. Diferencia entre la Tasa de Filtrado Glomerular estimada por la ecuación MDRD y la media del aclaramiento de creatinina y urea en pacientes no seleccionados con insuficiencia renal terminal. *Nefrología*. 2002;27(5):432-437.
12. Leyva-Jiménez R, Álvarez-Aguilar C, López-Molina MG. Función renal en la diabetes tipo 2 determinada por la fórmula de de Cockcroft-Gault y depuración de creatinina. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2004;42(1):5-10.
13. Posadas-Ruiz MG, Ángeles-Morales G, Bernal-López A, Colín-Vergara L, Ramos-Gordillo JM. Estimación del filtrado glomerular mediante las formulas de de Cockcroft-Gault y la modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD) en pacientes diabéticos tipo 2. *Nefrol Mex*. 2007;28(1):12-16.
14. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(5):1338-1349.
15. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Primer Nivel de Atención. (IMSS-076-08). México, D.F.: IMSS; 2014.
16. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Práctica Clínica Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención. (IMSS-718-14). México, D.F.: IMSS; 2014.
17. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
18. Norma Oficial Mexicana para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. (NOM- 015-SSA2-2010). México, D.F.: Diario Oficial de la Federación; 2010.

19. Cockoft DW, Gault MD. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16(1):31-41.
20. Valenzuela-Flores AA, Solórzano-Santos F, Duran-Arenas LG. Recomendaciones de la guía de práctica clínica de hipertensión arterial en el primer nivel de atención. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016;54(2):249-260.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Declaración de conflicto de interés: Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Cómo citar este artículo: Aweitua-Guerrero A, Ballesteros-Angeles L, López-Parra MC, Santos-Barajas R. Correlación y concordancia entre el filtrado glomerular primario MDRD-6 y la depuración de creatinina por el método convencional. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2018;56(2):148-53

PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29901939>

ENLACE ALTERNATIVO

http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/547/2936 (pdf)