

ALIMENTACIÓN COMPLEMENTARIA TEMPRANA COMO FACTOR ASOCIADO A ASMA BRONQUIAL EN NIÑOS DE 5 A 14 AÑOS

EARLY COMPLEMENTARY FEEDING AS ASSOCIATED FACTOR WITH BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN 5 TO 14 YEARS

Fernando Luis Valderrama Carlín

Ex alumno de la escuela profesional de Medicina, Universidad César Vallejo.

Recibido: 14 octubre 2015 - Aceptado: 21 noviembre 2015

RESUMEN

El objetivo de esta investigación fue evaluar si la alimentación complementaria temprana es un factor asociado a asma bronquial en niños de 5 a 14 años. Se utilizó un diseño de casos y controles. Se trabajó con 88 casos y 88 controles que cumplieron los criterios de inclusión y aceptaron participar voluntariamente en el estudio. Se encontró que de los pacientes que tuvieron alimentación complementaria el 74.42% (32 niños) presentaron asma bronquial comparado con el 41.46% (51 niños) sin alimentación, a razón de 1.79, con un OR = 4.1, IC (1,90-8,9), $X^2=12,55$ y $p>0.0004$. Se concluyó que la alimentación complementaria temprana es un factor asociado a asma bronquial en los niños y condiciona un riesgo de 4,11 veces en el incremento de dicha patología.

Palabras clave: Alimentación complementaria temprana, asma bronquial, factor asociado.

ABSTRACT

The objective of this research was to evaluate whether early complementary feeding is a factor associated with bronchial asthma in children 5 to 14 years. A design of cases and controls was used. We worked with 88 cases and 88 controls who met the inclusion criteria and agreed to participate voluntarily in the study. It was found that patients whom had complementary feeding, the 74.42% (32 children) had bronchial asthma compared to 41.46% (51 children) without complementary feeding, at a rate of 1.79, with an OR of 4.1 IC (1.90 - 8,9), $X^2 = 12.55$ y $p > 0.0004$. It was concluded that early complementary feeding is a factor associated with bronchial asthma in children and affects a risk of 4.11 times the increase of this pathology.

Key words: Early complementary feeding, bronchial asthma, associated factor.

I. INTRODUCCIÓN

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia, y es la responsable de una proporción significativa de ausentismo escolar, es un problema en todo el mundo con un estimado de 300 millones de individuos afectados. Los expertos estiman que para el año 2025, cien millones más podrían sufrir la enfermedad^{1,2}. En el Perú se sabe que uno de cada cinco consultantes a los servicios de salud tiene antecedentes de asma o cuadros de obstrucción bronquial, y uno de cada 10, por lo menos tiene asma, según el estudio International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), el Perú se encuentra en el grupo de los países con prevalencias intermedias (20,7 a 28,2%) incrementándose paulatinamente año a año². Además según la Oficina General de Epidemiología del Perú entre el 10 al 15% de la población total en la ciudad de Trujillo es asmática, y la prevalencia de asma diagnosticada en la población infantil fue 11,2%³. Con respecto a la etiología, aunque no hay duda que el asma bronquial tiene una base genética, y que actualmente se hacen esfuerzos en dilucidar sus mecanismos, muchos factores han sido vinculados con su aparición. Es así que investigaciones recientes han demostrado que existe una relación directa entre el desarrollo de asma y la alimentación complementaria temprana, existiendo una posibilidad de 5.7 veces de padecer asma en niños con alimentación complementaria antes de los seis meses de edad⁴. Bright et al⁵ estudiaron la asociación entre la duración de la lactancia materna y el momento de la introducción de alimentos complementarios en el desarrollo de asma y alergias a la edad de 5 años. Se desarrolló un estudio multidisciplinario, de cohorte prospectivo, se analizaron los datos de 3.781 niños nacidos consecutivamente, encontrándose que la lactancia materna menor de 9,5 meses OR=1.91 IC (1.21-3.02), se asocia con desarrollo de asma. Asimismo, Sonnenschein et al⁷ evaluaron la asociación de alimentación complementaria temprana con los riesgos de los síntomas relacionados con el asma bronquial en los niños de edad preescolar mediante un estudio de cohortes prospectivo en 5368 niños; encontrando que en comparación con los niños expuestos a lactancia materna por más de 6 meses, habían aumentado en su conjunto el riesgo de aparición de sibilancias, falta de aliento, tos

seca y flema persistente durante los primeros 4 años (OR=1.44, 1.26, 1.25 y 1.57 respectivamente); se observaron las asociaciones más fuertes por los síntomas para las sibilancias a los 1 y 2 años. Coronel¹¹ estudió los factores dietéticos asociados al asma bronquial en niños. Se realizó un estudio transversal comparativo, el instrumento a utilizar fue una ficha de recolección de datos en 90 pacientes, 45 de ellos asmáticos y 45 que no padecían esta enfermedad. Encontrando que los factores que mostraron mayor fuerza de asociación fueron: inicio de la alimentación complementaria antes del quinto mes (RM: 10.2) X^2 3.9 IC (5.1-15.3); lactancia materna por menos de 4 meses (RM: 6.1); alimentación con leche de vaca antes del sexto mes (RM: 6.0); inclusión de harina de soya (soja) (RM: 4.6); y huevo en la dieta antes del año (RM: 4.0). Por otra parte, Acevedo et al¹² evaluaron la relación entre la lactancia materna y el desarrollo de enfermedades alérgicas, el diseño fue de casos y controles, la población estuvo compuesta por 1460 niños entre 3 y 7 años. Entre quienes presentaron alergia, el 34,8% refería rinitis, el 27,8% refería asma y el 11,6% refería dermatitis atópica; el 7,0% presentaba las 3 condiciones. El lactar de manera exclusiva por 3 o más meses es factor protector para las atopías (odds ratio [OR] de 0,70) 95% IC (0.48-1.03). El lactar menos de 3 meses, independientemente de si es de manera exclusiva o no, es factor de riesgo para presentar atopías (OR= 2,05) IC del 95%: 1,47 a 2,86. El asma es una enfermedad inflamatoria crónica reversible de la vía aérea que induce a un aumento de hiperreactividad que provoca los episodios recurrentes de sibilancias, disnea, dificultad respiratoria, y tos, que cursa con obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente^{1,13,14}. Los síntomas de asma son similares en cualquier edad. Existe en la infancia rasgos que la distinguen de la forma del adulto. La definición más adecuada en este grupo de edad es la del III Consenso Internacional Pediátrico: "sibilancias recurrentes y/o tos persistente en una situación en la que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades menos frecuentes". A partir de los 6-7 años se pueden aplicar las definiciones de los consensos generales¹⁵. Fisiopatológicamente el patrón de

inflamación presenta activación de mastocitos, aumento del número de eosinófilos activados, linfocitos T cooperadores con perfil de citocinas de predominio Th2 y células natural killer^{13,14,15}. Para el diagnóstico se debe excluir otras enfermedades respiratorias. Las pruebas de función pulmonary demuestran la obstrucción al flujo aéreo, la reversibilidad y la hiperreactividad. Son esenciales para evaluar la severidad de la obstrucción bronquial, la respuesta al tratamiento y tienen valor pronóstico^{16,17,18}. Los factores que influyen en el desarrollo del asma son los factores inmunológicos o alérgicos que comprenden a los alérgenos inhalables o aeroalérgenos, dentro de ellos están los ácaros dermatophagoides (parásito habitual de las viviendas que abundan en dormitorios, colchones, ropa de cama, cortinas, alfombras, muebles tapizados y libros), epitelios de animales domésticos y cucarachas (caspa, saliva, pelo, lana, plumas), polvo de casa, hongos, polen y a los alérgenos ingeribles que incluyen alimentos y medicamentos, siendo la leche de vaca el primer alimento en sensibilizar al niño, otros son los cereales, jugo de cítricos, mariscos, huevo, chocolate, tomate y los medicamentos que aunque rara vez causan Asma, es más frecuente que el niño asmático se sensibilice secundariamente. Los factores no inmunológicos son los resultantes de la vida moderna, se pueden encontrar en el asma atópica y en la no atópica, pueden ser ambientales o irritantes, como el clima y la estación del año, los cambios meteorológicos, la contaminación ambiental por zonas industrializadas, las viviendas en construcción o en mal estado, los irritantes físicos debido al tabaquismo activo o pasivo y por emanaciones producidas por la combustión de derivados de biomasa como el keroseno, petróleo y gasolina, los productos químicos (detergentes, desinfectantes, aromatizantes, pinturas), fábricas caseras, talco, perfume, etc., el esfuerzo físico en el asma inducida por ejercicios, la tensión emocional y el nivel socio económico, así como las infecciones sobre todo las virales en menores de cinco años¹⁹. El papel de la dieta, particularmente la leche materna, en lo referente al desarrollo del asma se ha estudiado extensamente y, en general, los resultados revelan que los lactantes alimentados con fórmulas de leche de vaca intacta o proteína de soja comparada con la

leche materna tienen una incidencia más alta de padecer enfermedades alérgicas en la niñez²⁰. Entre los alimentos ingeridos en los primeros años de vida que pueden producir sensibilidades alérgicas se encuentran: la leche de vaca, la avena, el trigo, la soya, el maíz, el huevo y el pescado, entre otros; y se estima que la prevalencia de sensibilidad alimentaria en la población de niños con alto riesgo alérgico es de un 5-8 %, pudiendo manifestarse con dermatitis alérgica, alteraciones gastrointestinales, anafilaxia, asma y rinitis alérgica^{20, 21}. Así mismo la alimentación complementaria temprana es un factor de riesgo por varias razones, entre las cuales encontramos la introducción de la leche de vaca o fórmulas lácteas, avena, el trigo, la soya, el maíz, el huevo y el pescado, entre otros; lo que se considera como factor predisponente, por su alto contenido en proteínas; y debido que aún la barrera intestinal está inmadura y existe además deficiencia relativa de IgA la cual sirve de barniz e impide la entrada de proteínas de alto peso molecular; puede permitir la absorción de antígenos lácteos y de otros alimentos, y provocar entonces la sensibilización alérgica en los niños susceptibles, lo que conlleva que los alérgenos alimentarios puedan sensibilizar a las células T y B. Se produce la sensibilización de las células T y B por medio de los linfocitos Th2 y la IL-4, para producir IgE específica^{21, 22}. La Alimentación complementaria temprana es el proceso de introducción de alimentos adicionales lácteos y no lácteos diferentes a la leche materna que se inicia antes los seis (06) meses de edad^{23, 24}. El presente trabajo busca llenar un vacío existente en la literatura a mi alcance, por la ausencia de estudios nacionales y locales, suficientemente documentados que describan si existe asociación entre la alimentación complementaria temprana y el desarrollo de asma bronquial. Así mismo se espera comunicar los resultados de la presente investigación al personal de salud del Hospital Regional Docente de Trujillo, de modo tal que se establezcan estrategias para prevenir el desarrollo de la enfermedad de la manera más adecuada y así lograr resultados satisfactorios para toda la población de La Libertad. Ante esto, se planteó el siguiente problema: ¿Es la alimentación complementaria temprana un factor asociado a asma bronquial en niños de 5 a 14 años? Para ello, se consideró la hipótesis que la alimentación complementaria temprana es factor asociado a asma bronquial

en niños de 5 a 14 años; siendo el objetivo principal evaluar si la alimentación complementaria temprana, es un factor

asociado a asma bronquial en niños de 5 a 14 años.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

La población de estudio estuvo comprendida por 1500 niños entre 5 y 14 años, atendidos en servicio de consultorio externo de Neumología Pediátrica, emergencia y hospitalización del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo agosto-septiembre 2015. La unidad muestral estuvo constituida por la historia clínica de cada niño entre 5 y 14 años. La muestra quedó constituida por 83 Casos y 83 Controles, siendo la técnica de muestreo aleatoria simple. Se aplicó el método deductivo.

El tipo de estudio fue básico y el diseño de investigación fue no experimental, Estudio descriptivo de casos controles. Se aplicaron dos técnicas: la revisión documentaria de las

historias clínicas para identificar la presencia o no de asma bronquial y la aplicación de una encuesta estructurada al padre o apoderado del paciente. Se utilizó una ficha de recolección de datos generales y la encuesta, donde en la primera parte se recogió datos generales como edad y sexo; en la segunda y tercera parte, datos relacionados a las variables. Los datos fueron procesados en el paquete estadístico SPSS v. 19.0 en español, para evaluar la asociación se calculó OR con una confiabilidad del 95% ($p < 0.05$), mediante la prueba Chi Cuadrado con corrección de Yates. Si el OR es mayor de 1 se consideró factor asociado.

III. RESULTADOS

Tabla 1: Alimentación Complementaria Temprana Como Factor Asociado a Asma Bronquial en Niños de 5 a 14 Años.

Alimentación Complementaria Temprana	Asma Bronquial					
	Si		No		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Si	32	74.42	11	25.58	43	25.90
No	51	41.46	72	58.54	123	74.10
Total	83	50.00	83	50.00	166	100.00

Fuente: Encuesta aplicada a apoderados.

Odds ratio: 4,11; **IC:** 1,90 - 8,9

Chi-cuadrado: 13,84; $p < 0,0002$

Con corrección de Yates: 12,55; $p < 0,0004$

Razón: 1,79

Tabla 2: Frecuencia de Alimentación Complementaria Temprana Como Factor Asociado a Asma Bronquial en Niños de 5 a 14 Años por Género.

Género	Asma Bronquial					
	Si		NO		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Masculino	49	62,7	45	37,3	94	56.6
Femenino	34	56,9	38	43,1	72	43.4
Total	83	50.00	83	50.00	166	100.00

Fuente: Encuesta aplicada a apoderados.

IV. DISCUSIÓN

En este estudio se encuestaron a 166 apoderados de niños entre 5 a 14 años, y revisaron las historias clínicas de cada niño para verificar la presencia o no de asma bronquial. Se encontró que de los pacientes que tuvieron alimentación complementaria el 74.42% (32 niños) presentaron asma bronquial, comparado con los niños sin alimentación donde el 41.46% (51 niños) presentaron asma bronquial, a razón de 1.79, con un OR de 4.1, IC (1.90 - 8.9), $\chi^2=12.55$ y $p>0.0004$, lo cual demuestra que los niños con alimentación complementaria tienen 4.1 veces más riesgo de desarrollar asma bronquial que los niños sin alimentación complementaria. Los resultados concuerdan con Padilla⁶, quien realizó un estudio de casos y controles con 31 niños con asma, encontrando un OR= 14.78, y aunque evidencia un OR mayor al encontrado en nuestra investigación, probablemente a que el tamaño muestral es menor y además por los diferentes factores de riesgo al ser el asma una enfermedad multicausal que pueden estar presentes en un país distinto; sin embargo corrobora los resultados encontrados en este estudio. Además concuerda con los resultados encontrados por Bright et al⁵ quienes encontraron un OR de 1.91 y IC (1.21-3.02), siendo un OR menor al de nuestro estudio, probablemente a que el estudio de referencia desarrolla su análisis en una población con características distintas a la nuestra por corresponder a un país europeo, y utiliza un tamaño muestral bastante superior, además de utilizar un diseño metodológico diferente al nuestro, sin embargo logra poner en evidencia la asociación entre las variables estudiadas. Así mismo Acevedo et al¹², en un estudio de casos y controles con una población de 1460 niños, encontraron que el lactar menos de 3 meses, independientemente de si es de manera exclusiva o no, es factor de riesgo para presentar atopias (OR de 2,05) IC del 95%: (1,47 - 2,86), lo que se traduce en una mayor posibilidad de presentar asma bronquial. Además los resultados obtenidos en el presente estudio se pueden corroborar con los encontrados por Coronel¹¹, quien realizó un estudio transversal en 90 pacientes, encontrando un RM: 10.2, $X^2= 3.9$, IC (5.1-15.3), encontró que la alimentación complementaria temprana es el principal factor dietético asociado que influye para la aparición de asma bronquial, quien sin

embargo utilizar un diseño metodológico y un método de análisis de datos distinto al usado en nuestro estudio para verificar la asociación entre las variables pone en evidencia que existe un mayor riesgo de presentar asma en niños que tuvieron alimentación complementaria temprana, probablemente porque el estudio desarrolla su análisis en un contexto poblacional de características similares a la nuestra en cuanto a los aspectos demográficos, étnicos, socioeconómicos por ser un país latinoamericano. En el presente estudio se encontró un Chi-cuadrado con corrección de Yates = 12.5 con un $p<0.0004$ lo que concuerda con los resultados encontrados por Fonseca et al⁹, realizaron un estudio transversal con una población de 5736 niños, encontraron que la lactancia materna no exclusiva estaba directamente relacionada con la presencia del asma en los niños con $p<0.05$, lo que evidencia que existe una diferencia estadísticamente significativa, en este caso el estudio de referencia considera para su análisis una realidad poblacional correspondiente a un país europeo y desarrollado con elementos demográficos, étnicos diferentes a los nuestros, con un tamaño muestral considerablemente superior, sin embargo muestra similitud en relación a nuestro estudio en relación a la asociación de las variables en estudio. Además siendo el asma una patología en donde se compromete específicamente la función pulmonar Fernández¹⁰, realizó un estudio de cohorte prospectivo en 1456 recién nacidos, estableció la relación entre la lactancia materna no exclusiva como factor deletéreo sobre la función pulmonar, observándose que la capacidad vital forzada, el volumen espiratorio forzado y el pico flujo espiratorio disminuyeron y cuyos valores se relaciona a enfermedades respiratorias de tipo obstructiva como el asma bronquial; lo cual se contrasta con los niños lactados al pecho al menos cuatro meses, en los cuales no sucede esto. Podemos observar algunos datos representativos de los grupos en comparación respecto a ciertas variables intervinientes en la presente investigación; en relación a la variable género, encontramos que del total de los pacientes del género masculino los que presentaron asma tuvieron una frecuencia de 62.7%, mientras que en el género femenino la frecuencia de asma fue de 54.2%, lo que evidencia un predominio de presentar dicha patología hacia el sexo masculino. Estos

resultados concuerdan con los obtenidos por Fonseca et al⁹, quienes encontraron que el asma es más frecuente en los varones que en las niñas (11.2% vs 7.4%, $p=0.004$), ello probablemente porque el asma es una enfermedad multicausal y siendo el factor genético uno de las principales causas, se ha comprobado que hay una mayor predisposición genética en presentar esta patología en varones que en mujeres. Además la alimentación complementaria temprana es un factor de riesgo por varias razones, entre las cuales encontramos la introducción de proteínas de alto peso molecular y debido que aún la barrera intestinal está inmadura y existe además deficiencia relativa de IgA la cual sirve de barniz e impide la entrada de

proteínas de alto peso molecular; puede permitir la absorción de antígenos lácteos y de otros alimentos, y provocar entonces la sensibilización alérgica en los niños susceptibles, lo que conlleva que los alérgenos alimentarios puedan sensibilizar a las células T y B. Se produce la sensibilización de las células T y B por medio de los linfocitos Th2 y la IL-4, para producir IgE específica. La unión del alérgeno con la IgE pone en marcha la degranulación de mastocitos con la consecuente liberación de histamina y múltiples mediadores químicos que originan síntomas digestivos o respiratorios, entre ellos, el asma bronquial^{21,22}.

V. CONCLUSIONES

1. La alimentación complementaria temprana es un factor asociado a asma bronquial en los niños, condiciona un riesgo de 4,11 veces en el incremento de dicha patología.
2. La frecuencia de asma en niños con alimentación complementaria temprana fue de 74.42%.
3. La frecuencia de asma en niños sin alimentación complementaria temprana fue de 41.46%.
4. La frecuencia de asma bronquial en pacientes que recibieron alimentación complementaria temprana fue de 1.79 por cada niño sin alimentación complementaria.
5. Se obtuvo mayor frecuencia de asma en varones 62.7% mientras que en el género femenino la frecuencia fue de 54.2%.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Global strategy for asthma management and prevention for adults and children older than 5 years. [accesado 30 de junio 2014]. Disponible en www.ginasthma.org.
2. Munayco C, Arana J, Torres J, Saravia L, Soto G. Prevalencia y Factores Asociados al asma en niños de 5 a 14 años de un área rural del sur del Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2009; 26(3): 307-13.
3. Romero C, Benites S, Chávez M, Asociación entre virus respiratorios y la exacerbación de asma en niños. Trujillo-Perú, *Rev. Peru. Pediatr*. 2009; 62 (1):1-7.
4. Torres A, Vázquez F, Beltrán J, Ochoa D, Barrientos C. Alergias, Asma, Rinitis Y Eczema en niños y su Relación con la Lactancia, Dieta y Uso De Medicamentos *Revista Electrónica Medicina, Salud y Sociedad*. 2012; 2(2): 34-46.
5. Bright I, Takkinen H. Timing of infant feeding in relation to childhood asthma and allergic diseases *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 131(1): 23-32.
6. Sonnenschein-Van Der Voort A. Duration and exclusiveness of breastfeeding and childhood asthma-related symptoms. *BMC Pediatr* 2011; 39(7): 1-34.
7. Coronel C. Factores asociados al asma bronquial. *Rev Méx Pediatr*. 2009, 70(5): 232-6.
8. Acevedo C, Villafante F, Cifuentes L, Alfonso L, Garza O. Influencia de la lactancia materna y la alimentación en el desarrollo de alergias en los niños Aten Primaria. 2009; 41(12):675-680.
9. Nelson. *Tratado de Pediatría*, 18ª ed. Barcelona Elsevier; 2009.
10. García S, Pérez S. Asma: concepto, fisiopatología diagnóstico y clasificación. *Pediatr Integral* 2012; XVI (2): 117-130.
11. Guía española para el manejo del asma GEMA 2009. [accesado 22 set. 2013]. Disponible en <http://www.gemasma.com/2009>.

- 12.Sociedad Uruguaya de Pediatría. Comité de Neumología de la sociedad Uruguaya de Pediatría. Pautas de Asma en Pediatría. Uruguay 2011.
- 13.Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica. Guía de Práctica Clínica Para el diagnóstico, atención integral y seguimiento de niños con diagnóstico de Asma. Colombia 2013.
- 14.Ministerio de Salud. Guía Clínica Asma bronquial moderada y grave en menores de 15 años. MINSAL, 2011.
- 15.Miquel I, Arancibia M. Alergia a proteína de leche de vaca en el menor de un año. Revista Chilena de Pediatría. 2012;78(2):68-76
- 16.Sierra J. Monge. Alergia a alimentos. Gaceta Médica de México. 2011; 147(1):57-66.
- 17.Madrado A. Alergia Intestinal en Pediatría. Revista de Gastroenterología de México 2010; 2(75):235-237.
- 18.Martínez N. Etiopatogenia, factores de riesgo y desencadenantes de asma Rev. Neumología y Cirugía de Tórax. 2009 ; 68:138-144.
- 19.Ballabriga A, Carrascosa A. Alimentación complementaria y período del destete. Nutrición en la infancia y adolescencia. 2ª ed. Madrid: Ediciones Ergon S.A.p. 155.
- 20.Ministerio de Salud Perú. Reglamento de Alimentación Infantil Decreto Supremo N° 009-2006-SA Directiva sanitaria para la implementación de lactarios en establecimientos y dependencias del Ministerio de Salud.
- 21.Universidad Carlos III de Madrid. Estudios de casos y controles [accesado 07 oct2013]. Disponible:<http://halweb.uc3m.es/esp/Personal/personas/amalonso/esp>
- 22.Díaz P, Fernández P. Cálculo del tamaño muestral en estudios de casos y controles Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Cad Aten Primaria 2002; 9: 148-150. [accesado 07 oct 2013]. Disponible en: http://www.fisterra.com/mbe/investiga/muestra_casos/muestra_casos2.pdf
- 23.Correa J. Lactancia materna no exclusiva como factor de riesgo asociado a asma bronquial en niños del Hospital Regional José Cayetano Heredia [Tesis]. Trujillo: Universidad Privada Antenor Orrego. Facultad de Medicina; 2014.
- 24.Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS)/ OMS Pautas éticas internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos.2002. [accesado 10 Ago 2014]. Disponible en: http://www.cioms.ch/publications/guidelines/pautas_eticas_internacionales.htm