



Universidad de Carabobo
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Bioanálisis
Departamento de Investigación y
Desarrollo Profesional
Trabajo de Investigación



Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) a través del Micrométodo y método de Wintrobe en los recién nacidos del Hospital Materno Infantil Julia Benítez del municipio Guacara, estado Carabobo

Autores:

Guerra Yerismar
Maldonado Francelys

Tutor:

Lcdo. Erick González

Cotutor:

Lcdo. David Carreño

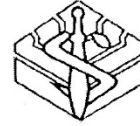
Asesor Metodológico:

Yolima Fernández

Abril de 2022



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO PROFESIONAL
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN.



ACTA DE EVALUACIÓN

Quienes suscriben miembros del jurado designado por la coordinación de la Asignatura Proyecto de Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud Sede Carabobo, para evaluar el trabajo titulado: **“VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR (VSG) A TRAVÉS DEL MICROMÉTODO Y DEL MÉTODO WINTROBE EN LOS RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL JULIA BENÍTEZ DEL MUNICIPIO GUACARA, ESTADO CARABOBO”** realizado por las estudiantes **Guerra Yerismar** CI: V-25.522.822, **Maldonado Francelys** CI: V-26.508.244, bajo la tutoría de la profesor **Lcdo. Erick González** C.I.16.582.294 y Cotutoría por el **Lcdo. David Carreño** C.I.20.514.872. Hacemos de su conocimiento que hemos actuado como jurado evaluador del informe escrito, presentación y defensa del citado trabajo. Considerando que reúne los requisitos de mérito para su **Aprobación**.

En fe de lo cual se le levanta esta Acta en Valencia a los catorce días del mes de abril del año dos mil veintidós.

Prof. Yolima Fernández
CI: 13.382.234
Jurado Principal

Prof. Jessica Torrealba
CI:19.411.143
Jurado Principal

Prof. Doris Nóbrega
CI: 12.604.470
Jurado Principal



INDICE

	Pag
RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVOS DE INVESTIGACION.....	9
Objetivo General.....	9
Objetivo Especifico.....	9
MATERIALES Y METODOS.....	10
Micrométodo.....	10
Wintrobe.....	10
Análisis Estadísticos.....	10
RESULTADOS.....	12
DISCUSION.....	15
CONCLUSION.....	16
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	17

RESUMEN

Introducción: La velocidad de sedimentación globular (VSG), consiste en la medición de la celeridad con la que sedimentan los eritrocitos de la sangre, provenientes de una muestra anticoagulada, en un periodo determinado de tiempo. **Objetivo:** Comparar la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) a través del micrométodo y el método Wintrobe en recién nacidos en el Hospital Materno Infantil Julia Benítez del municipio Guacara. **Materiales y métodos:** El estudio fue de tipo descriptivo, de diseño no experimental de campo y de corte transversal. Se utilizaron las pruebas estadísticas de t de Student, el coeficiente de correlación de Pearson, gráficas de Bland-Altman y el coeficiente de correlación de concordancia de Lin. Para la determinación de la sensibilidad y especificidad diagnóstica se empleó el cálculo del área bajo la curva ROC. **Resultados:** El coeficiente de correlación de concordancia de Lin encontrado entre los resultados de las variables estudiado fue de 0,8752 y el punto de referencia de la VSG conseguida por el micrométodo empleando como referencia el método de Wintrobe con mejor combinación de sensibilidad y especificidad diagnóstica fue 2,0 mm/h. **Conclusión:** La concordancia obtenida por el coeficiente de correlación de concordancia de Lin fue pobre al comparar el micrométodo y el método de Wintrobe.

INTRODUCCIÓN

La velocidad de sedimentación globular (VSG), consiste en la medición de la celeridad con la que sedimentan los eritrocitos de la sangre, provenientes de una muestra anticoagulada, en un periodo determinado de tiempo por acción de gravedad y otros factores como los componentes del plasma ⁽¹⁾. Constituye un parámetro hematológico de gran utilidad para el pronóstico y orientación de enfermedades clínicas ocultas.

La sedimentación globular es un proceso que se lleva a cabo en tres pasos. Primero ocurre la hemaglutinación, que es la tendencia de los hematíes a formar agregados (pilas de monedas, rulos o rouleaux), uniéndose cara a cara, los cuales van a determinar la velocidad de todo el proceso. Seguidamente se da la sedimentación, produciéndose el desplazamiento de los hematíes hacia el fondo a velocidad inicialmente lenta, luego rápida y nuevamente lenta. Finalmente se crea el acúmulo o depósito en el fondo ⁽²⁾. La VSG en situaciones fisiológicas puede aumentar su valor, como lo es la menstruación y el embarazo en las mujeres, también suele estar aumentada en personas de raza negra, y algunos fármacos igualmente pueden alterar los valores de dicha prueba. También se encuentran algunas situaciones técnicas que influyen, como la presencia de hemólisis, los cambios de temperatura, el tiempo de almacenamiento y la vibración durante la prueba ⁽³⁾.

Por otra parte, la VSG puede encontrarse incrementada en patologías como en las infecciones agudas y crónicas, necrosis tisular, lesiones malignas, enfermedades de colágeno y reumáticas, niveles séricos anormales de proteínas, así como en pacientes con falla renal crónica en hemodiálisis y pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, entre otras ⁽⁴⁾.

La determinación de la VSG es una prueba sencilla y de bajo costo utilizada frecuentemente en el laboratorio clínico, ya que se considera un método indirecto en la valoración de las proteínas de fase aguda, principalmente el fibrinógeno ⁽⁵⁾. Esto debido a que en todo proceso inflamatorio ocurre un incremento de la concentración plasmática de las proteínas de fase aguda, y se produce un cambio en la carga de la superficie de los hematíes lo cual provoca que éstos sedimenten más rápido.

Con respecto a los valores de referencia de la VSG, éstos varían de acuerdo al

género y la edad, encontrándose los valores más bajos en la edades tempranas y más altos en las edades avanzadas, llegando a alcanzar un rango que puede estar entre 25 y 30 mm/h en individuos mayores de 50 años ⁽⁵⁾, por el contrario, los recién nacidos tienen valores más bajos, los cuales están entre 0 - 2 mm/h ⁽⁶⁾. Por lo tanto la importancia de la prueba ha sido muy discutida, puesto que se estima que tiene baja sensibilidad y especificidad, y que por sí sola carece de valor diagnóstico, siendo necesaria su asociación con otros estudios para poder orientar a un resultado certero ⁽⁷⁾.

A su vez hay diversos procedimientos para medir la VSG, entre los cuales destacan el método de Wintrobe y el método Westergreen, siendo el primero el más usado, el cual requiere 1 mL de sangre venosa anticoagulada con EDTA, mientras que el segundo amerita de 1 a 2 mL de sangre venosa con citrato trisódico al 3,8 %. A pesar de que ambos métodos son validados y tienen un alto grado de confiabilidad, también presentan algunas desventajas que afectan al momento de medir la VSG en algunos pacientes, como los recién nacidos, esto se debe a que se necesita una cantidad de sangre significativa, así como también, tubos específicos para tal prueba y el resultado frecuentemente tarda varias horas.

En algunos casos se utiliza de manera empírica el método mediante capilares sin heparina, con el fin de disminuir el volumen de muestra, dicho método se denomina micrométodo o micro-hematocrito, es útil para apoyar el diagnóstico de sepsis debido a que es un método sencillo, económico, rápido y que puede realizarse en la cabecera del paciente pediátrico a cualquier hora; sin embargo, aún no se valida ⁽⁴⁾.

Cabe destacar que en los primeros 28 días de vida de los seres humanos la salud puede estar más comprometida. Es por ello que es de vital importancia la realización de una serie de pruebas que permitan completar un diagnóstico certero acerca de la salud de los neonatos y así poder garantizar el buen estado de la misma, siendo una de ellas la determinación de la VSG.

Relacionado a esto, Márquez y Chacón en 2009 realizaron un estudio que consistió en la determinación de la VSG para establecer la correlación entre el método de Wintrobe y el micrometodo. Ambos métodos mostraron un coeficiente de correlación de 0,99, por lo cual se puede deducir que los dos métodos son de utilidad en un laboratorio, ya que no se presentó diferencia en los resultados, y que por tal razón cualquiera de ellos puede orientar

de manera similar hacia el diagnóstico de una condición clínica particular ⁽⁸⁾. Sin embargo, es preciso tomar en cuenta que el micrométodo aún no cuenta con valores de referencia propios.

Asimismo, Lemus y Villaseñor (2009) plantearon comparar de manera simultánea la VSG, tanto con el uso de un capilar no heparinizado (micrométodo) como con la técnica estándar de Wintrobe concluyendo que la medición de la VSG en sangre anticoagulada con EDTA mediante capilares sin heparina es una alternativa sencilla, económica, sensible y útil para pacientes que requieren microtécnica y laboratorios que carecen de tubos Wintrobe ⁽⁴⁾.

Igualmente, Mendoza et al. (2018) determinaron la correlación entre el método de capilar y el método de Wintrobe al medir la velocidad de sedimentación globular, realizando un estudio transversal comparativo emplearon las metodologías de Wintrobe y capilar no heparinizado en paralelo. Como resultado obtuvieron un coeficiente de correlación bueno, sin embargo, se mostró que una cantidad considerable de resultados por el micrométodo que estaban dentro del valor de referencia no se correlacionaron con los del método de Wintrobe, los cuales se encontraron fuera del valor de referencia ⁽⁹⁾.

De manera semejante en Venezuela, Acosta et al. (2018) compararon el método de Wintrobe y el micrométodo para la determinación de la VSG en niños y adolescentes, ellos determinaron el punto de corte o valor de referencia obtenido por el micrométodo, empleando como referencia el método de Wintrobe. Los resultados obtenidos reflejan lo inconveniente de emplear los valores de referencia del método de Wintrobe para la determinación de la VSG con el micrométodo. La concordancia estuvo entre pobre y moderada, lo que permitió observar una pérdida de sensibilidad diagnóstica cuando se transfiere el valor de referencia de un método a otro ⁽¹⁰⁾.

En vista de la existencia de múltiples métodos para la determinación de la VSG el analista puede confundirse al momento de realizar dicho análisis en recién nacidos, siendo el método de Wintrobe el más usado, y el micrométodo el más sencillo, ambos poseen tanto ventajas como desventajas, y es necesario conocer realmente si los dos producen resultados confiables y reproducibles. Debido a la carencia de investigaciones que puedan establecer valores de referencia para el micrométodo, se está permitiendo que se siga empleando dicho

método sin una base firme y sólida.

Hoy día, los laboratorios requieren de nuevas alternativas para la realización de la VSG, por metodologías manuales que sean de bajo costo, de fácil realización, rápidas y que arrojen resultados confiables, por tal motivo en el país se está utilizando el micrométodo de forma empírica sin saber si es un método totalmente confiable ^(11,12).

Por lo tanto, la importancia de la presente investigación radica en la trascendencia de un resultado veraz en el diagnóstico de una enfermedad en el recién nacido, la necesidad de aportar una mayor claridad al analista de cuál método es el más apropiado al realizar la prueba de VSG, y la necesidad de comprobar si el micrométodo aporta resultados que pueden ser estandarizados con los valores de referencia del método Wintrobe.

Atendiendo a lo ya expuesto, el presente trabajo de investigación busca comparar los valores de la VSG en recién nacidos a través de los métodos del micro-hematocrito y de Wintrobe. Planteándose como objetivos, determinar y correlacionar la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) a través del micrométodo y el método de Wintrobe en recién nacidos en el Hospital Materno Infantil Julia Benítez del municipio Guacara durante el periodo Enero-Febrero del año 2020.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo General

Comparar la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) a través del micrométodo y método de Wintrobe en recién nacidos en el Hospital Materno Infantil Julia Benítez del municipio Guacara durante el periodo Enero-Febrero del año 2020.

Objetivos Específicos

Determinar la VSG en recién nacidos a través del micrometodo.

Determinar la VSG en recién nacidos a través del método Wintrobe.

Comparar la VSG en recién nacidos obtenida a través del micrométodo con el método de Wintrobe en la misma muestra.

Correlacionar los resultados de la VSG obtenidos por el micrométodo con el método de Wintrobe.

Determinar la sensibilidad de la VSG en recién nacidos por ambos métodos.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio fue de tipo descriptivo, de diseño no experimental de campo y de corte transversal, y se llevó a cabo siguiendo los principios éticos para las investigaciones médicas contemplados en la declaración de Helsinki ⁽¹⁴⁾. Dicho estudio se realizó de forma probabilística en 50 neonatos que nacieron en el Hospital Materno Infantil Julia Benítez en los meses de enero y febrero del año 2020, a quienes se les solicitó realizarse el examen de la VSG.

Dicho procedimiento consistió en extraer aproximadamente 3 mL de sangre venosa de los recién nacidos, estas muestras fueron recolectadas en tubos con anticoagulante EDTA, los cuales se mezclaron por inversión, para posteriormente ser utilizadas para la determinación de la VSG. Este proceso fue llevado a cabo en el área de laboratorio del Hospital Materno Infantil Julia Benítez del municipio Guacara, donde se realizó el montaje de la prueba de VSG tanto por el método de Wintrobe como por el micrométodo de forma simultánea.

Método de Wintrobe

A partir de las muestras de sangre recolectadas, se tomó con una cánula adaptada a una inyectora aproximadamente 1 mL, y se transfirió a los tubos de Wintrobe, los cuales estuvieron por una hora inmóviles en un soporte a un ángulo de 90°, se tomó la lectura de cada tubo visualmente obteniéndose el resultado en milímetros por hora.

Micrométodo

Simultáneamente, se llenaron capilares de 75 mm de longitud y diámetro interno de 1.1 mm con sangre por capilaridad hasta ocupar tres cuartas partes de su capacidad, estos fueron colocados verticalmente en una base de la plastilina plana. Después de una hora se hizo la medición usando una regla milimétrica desde el nivel superior del plasma hasta la línea inferior de la masa de glóbulos rojos.

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron en términos de medidas de tendencia central y de dispersión. La normalidad se evaluó a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La

comparación de medias se realizó con la prueba t de Student para muestras pareadas, mientras que la correlación entre las variables se llevó a cabo a través del coeficiente de correlación de Pearson. Para el análisis de concordancia se utilizaron las gráficas de Bland-Altman y el coeficiente de correlación de concordancia de Lin. Para la determinación de la sensibilidad y especificidad diagnóstica se empleó el cálculo del área bajo la curva ROC. Los datos fueron procesados mediante los programas estadísticos SPSS versión 17.0 y Statistix versión 10.0, así mismo se empleó la hoja de cálculo de Excel y el nivel de confianza con el que se trabajó fue del 95% (α : 0.05)

RESULTADOS

Se evaluaron 50 recién nacidos, cuyos resultados de VSG obtenidos mediante el método de Wintrobe y el micrométodo se muestran en la tabla 1. En esta se observa que a pesar de que los resultados del micrométodo superan a los de Wintrobe, no hubo diferencias significativas entre las medias de ambos métodos.

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de los resultados de la VSG

Método	Velocidad de Sedimentación Globular (mm/h)	<i>p</i>
Wintrobe	1,40±3,08	0,481
Micrométodo	1,56±3,28	

Los resultados se muestran en Media \pm Desviación Estándar / *p*-valor asociado a la prueba *t* de Student.

Por otro lado, el gráfico de dispersión entre los resultados de las VSG obtenidos por ambos métodos que se muestra en la figura 1, revela una posible relación lineal, no perfecta, entre los resultados de los métodos en cuestión.

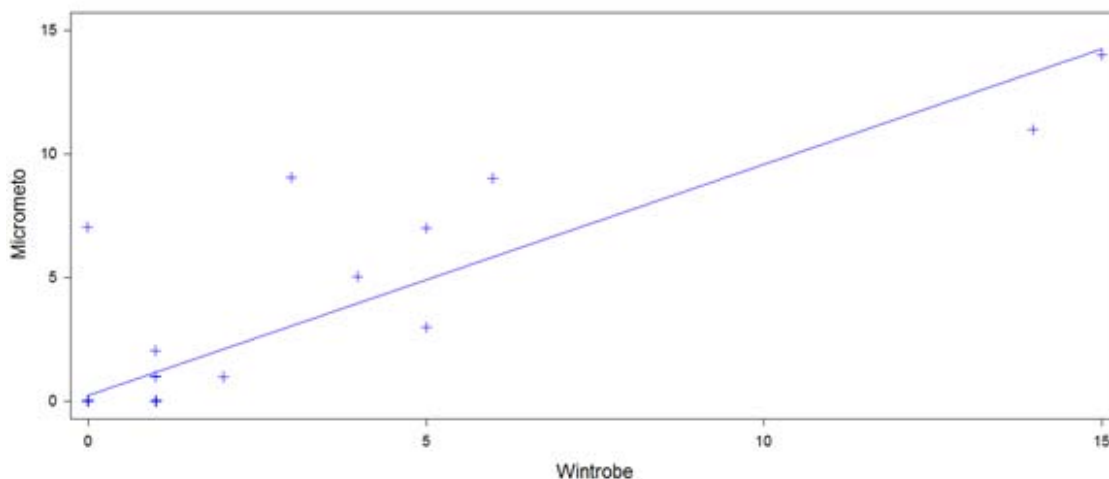


Figura 1. Gráfico de dispersión entre los resultados de la VSG del método de Wintrobe y el micrométodo.

El análisis de correlación Pearson entre los resultados de la VSG obtenidos por ambos métodos, arrojó que dichos resultados se correlacionan de forma lineal, positiva y significativa ($r=0,8999$; $p=0,000$). Seguidamente se empleó el gráfico de concordancia de Bland-Altman (Figura 2) en donde se muestra la diferencia o sesgo entre las medias de los resultados de las VSG logradas por ambos métodos en la línea roja ($-0,16$ mm/h), dicho sesgo no es estadísticamente significativo ($p=0,481$). A su vez se observa que las diferencias entre los valores de ambos métodos se distribuyen por arriba y por debajo de la línea que indica el valor cero de las diferencias, lo cual evidencia una posible concordancia entre los resultados de la VSG por el método de Wintrobe y el micrométodo.

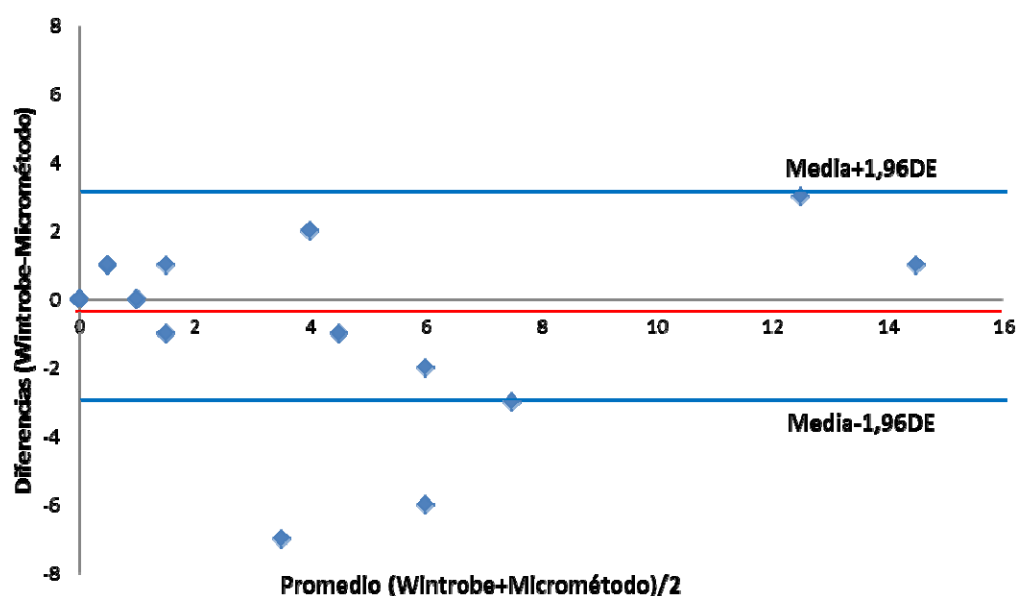


Figura 2. Gráfica de concordancia de Bland-Altman

Adicionalmente, el coeficiente de correlación de concordancia de Lin encontrado entre los resultados de las variables estudiadas fue de $0,8752$ ($IC_{95\%}$: $0,7912-0,9268$), lo cual indica un pobre acuerdo entre los resultados de las VSG del método de Wintrobe y el micrométodo. La sensibilidad diagnóstica del micrométodo empleando como referencia el método de Wintrobe se analizó mediante el área bajo la curva ROC (Tabla 2).

Tabla 2.- Área bajo la curva ROC

Muestra	ABC	EE	p	Intervalo de confianza al 95%	
				Lím. Inferior	Lím. Superior
n=50	1,000	0,000	0,000	1,000	1,000

ABC: Área bajo la curva / EE: Error estándar.

Se observa que el micrométodo muestra capacidad de predicción o sensibilidad diagnóstica en el grupo evaluado. Siendo el punto de corte o referencia de la VSG conseguida por el micrométodo empleando como referencia el método de Wintrobe con mejor combinación de sensibilidad y especificidad diagnóstica resultó ser 2,0 mm/h, ya que con este punto se alcanza un 100 % de sensibilidad y 100 % de especificidad (Figura 3).

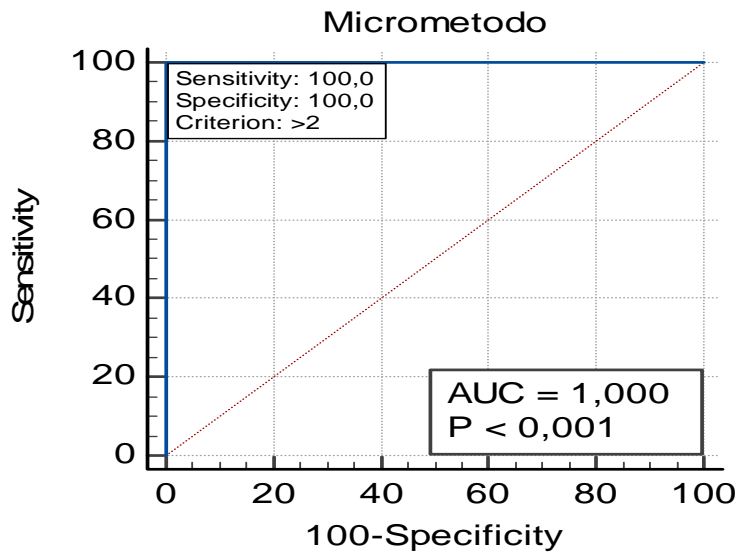


Figura 3. Curva ROC para los resultados de VSG del micrométodo

DISCUSIÓN

La VSG es un examen de laboratorio que, si bien no es específico para el diagnóstico de enfermedades, se considera una prueba complementaria al momento de hacer el diagnóstico, pronóstico o seguimiento de diversas patologías y por lo cual es aún utilizada comúnmente en el laboratorio. Esta prueba es realizada mediante diferentes métodos, algunos de ellos estandarizados, como el método de Wintrobe y Westergren, y otros no, como es el caso del micrométodo; este último es empleado ampliamente en los laboratorios en Venezuela, esto debido a que no amerita de instrumentos costosos ni de una técnica muy difícil de llevar a cabo, a su vez la cantidad de muestra que se usa es poca, lo cual puede ser muy ventajoso al determinar la VSG en recién nacido por la dificultad de obtener grandes volúmenes de sangre de estos pacientes. Hay estudios en los que se comparan ambos métodos, como es el caso de Mendoza y sus colaboradores (2018)⁽⁹⁾, quienes al realizar su trabajo de investigación aplicaron los valores de referencia para el método de Wintrobe, para la determinación de la VSG por el micrométodo, pues al no existir valores de referencia hace suponer que por ese motivo ellos y los laboratorios extrapolan los valores de referencia del método de Wintrobe hacia el micrométodo, lo cual se considera una práctica errónea.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo concuerdan con resultados arrojados en el trabajo de investigación realizado por Acosta et al. (2018) donde decidieron comparar el método de Wintrobe y el micrométodo para la determinación de la VSG en niños y adolescentes, donde los resultados obtenidos reflejan una concordancia entre pobre y moderada, lo que permitió observar una pérdida de sensibilidad diagnóstica cuando se transfiere el valor de referencia de un método a otro⁽¹⁰⁾. Al utilizar el coeficiente de correlación de concordancia de Lin para comparar ambos métodos en el presente trabajo se encontró que de la misma manera había un pobre acuerdo entre los métodos evaluados.

Por su parte, el análisis de concordancia de las gráficas de Bland-Altman mostró que existe una concordancia entre los métodos estudio, debido a que la diferencia que existe no es estadísticamente significativa, por lo cual se considera que no existe una variación relevante en los métodos. De igual forma, tomando en cuenta los resultados obtenidos por la curva de ROC, se podría afirmar que el micrométodo presenta la capacidad

de predecir procesos infecciosos o inflamatorios cuando se emplea como referencia el método de Wintrobe. Así mismo, el punto de referencia de la VSG por el micrométodo, utilizando los valores de referencia del método de Wintrobe, en el cual se encontró la mejor combinación de sensibilidad y especificidad corresponde respectivamente al valor de 2,0 mm/h, se podría decir que este constituye el mejor punto para la determinación de la VSG en las muestras estudiadas.

Tomando en cuenta lo expuesto anteriormente se podría decir que a pesar de que no existe una relación entre ambos métodos, el transferir los valores de referencia del método de Wintrobe al micrométodo en la determinación de la VSG no es correcto, ya que hay una falta de concordancia en los valores de los resultados, es decir, no hay reproducibilidad entre los valores de ambos métodos.

CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos en la muestra estudiada reflejan un inconveniente al emplear los valores de referencia del método de Wintrobe para la determinación de la VSG con el micrométodo, debido a que a pesar de que estos se relacionan, se encontró una concordancia pobre al emplear el coeficiente de correlación de concordancia de Lin para comparar el micrométodo y el método de Wintrobe en la determinación de la VSG.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torrens M. Cell blood count clinical interpretation. *Rev Med Clin Condes* 2015; 26(6):713-725.
2. Navarro M. Velocidad de sedimentación globular: métodos y utilidad clínica. *Rev Comunidad y Salud* 2019; 17(2):79-88.
3. Amadeo R. La velocidad de sedimentación globular (VSG) [En línea]. 2006 [Citado 2018 Nov 08]. Disponible en: <http://www.mailxmail.com/curso-analisis-clinicos-rutina/velocidad-sedimentacion-globular-vsg>.
4. Lemus M, Villaseñor A. Determinación de la velocidad de sedimentación globular mediante micrométodo comparado con el método Wintrobe. *Rev Enf Inf Microbiol* 2009; 29(2):66-69.
5. Santana C. Avances en el diagnóstico de la sepsis neonatal. *BSCP Can Ped* 2004; 28(1):91-95.
6. Albarracín Y, González M, Croes P, Herrera A, Ruiz A, Briceño O. Valores de velocidad de sedimentación globular por el método de Westergreen empleando el sistema dispette diluido y sin diluir. [Tesis]. Zulia, Venezuela: Universidad del Zulia, Facultad de Medicina, Escuela de Bioanálisis; 2016.
7. Mantereola C, Otzen T. Observational Studies. The Most Commonly Used Designs in Clinical Research *Int. J. Morphol.*, 32(2):634-645, 2014.
8. Márquez M, Chacón J. Determinación de VSG: comparación de los métodos de Wintrobe y microhematocrito. *Rev. Salud Pública* 2016;18(6):946-952.
9. Mendoza N, Deveze M, Castro A, Mendoza C, Ruiz A. Comparación entre los

métodos capilar y Wintrobe para la determinación de la velocidad de sedimentación globular en pacientes del hospital materno infantil de León, Guanajuato. *Rev. jóvenes en la ciencia* 2018; 4(1):416-420.

10. Acosta E, Peñate E, Sánchez A, Uban B, Colina W. Determinación de la velocidad de sedimentación globular: micrometodo versus wintrobe en niños y adolescentes. *Rev Mex Patol Clin Med Lab* 2018; 65(1):39-44.

11. Freitas M, Delgado T, Dinorah C. Velocidad de sedimentación globular: comparación del sistema Dispette® empleando como diluyente citrato de sodio 3.8% versus solución salina fisiológica al 0.85%. *Rev Vitae* 2011; 48:1-5.

12. Kratz A, Plebani M, Peng M, Lee Y, Mccafferty R, Machin S. International Council for Standardization in Haematology ICSH recommendations for modified and alternate methods measuring the erythrocyte sedimentation rate. *Int J Lab Hematol* 2017; 39:448-457.

13. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres vivos. Fortaleza, Brasil: Asamblea Médica Mundial; 2013.