

TENSIONES EN TORNO A LA INCLUSIÓN DE PERSONAS CON DIAGNÓSTICO DE DEMENCIA EN INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Jean Gajardo Jáuregui¹, José Miguel Aravena²

Resumen: La demencia —Trastorno Neurocognitivo Mayor— se caracteriza por deterioro cognitivo adquirido y otros síntomas psicológicos y conductuales que impactan en la capacidad de la persona para responder efectivamente a las demandas del ambiente. El número de personas con demencia aumenta de forma consistente en el mundo, volviéndose una prioridad para la salud pública y elevando la urgencia de contar con estrategias para enfrentar su impacto. La investigación científica biomédica, clínica y psicosocial es fundamental en toda estrategia de abordaje de la demencia. Este artículo sintetiza elementos relacionados con la inclusión de personas con demencia en investigación científica desde diferentes perspectivas, incluyendo el impacto del déficit cognitivo y la jurisprudencia local. Entre los dilemas bioéticos vinculados a investigación en demencia se encuentra la evaluación de capacidad de consentimiento. Las leyes 20.120 y 20.584 levantan controversias en el caso de la discapacidad, atingentes a la participación de personas con demencia en investigación científica. El presente manuscrito busca aportar una síntesis de elementos clave para el análisis de la participación de personas con demencia en investigación científica.

Palabras clave: demencia, investigación, ética, consentimiento informado, jurisprudencia

Tensions around including persons with diagnosis of dementia in scientific research

Abstract: Dementia —Major Neurocognitive Disorder— features cognitive impairment and other behavioral and psychological symptoms that impact the person's capacity to respond effectively to the environmental demands. The number of persons with dementia is consistently increasing in the world and therefore has become a public health priority that urges the development of strategies to address its impact. Biomedical, clinical and psychosocial scientific research in dementia must be part of any dementia strategy. Dementia research raises bioethical issues and people with dementia are often excluded from research. This article seeks to synthesize relevant elements related to the inclusion of persons with dementia in research from different perspectives, including the impact of cognitive impairment and local jurisprudence. Bioethical dilemmas in dementia research involve, among others, the determination of capacity to consent. Chilean laws 20.120 and 20.084 rise controversies in the case of disability that relate directly to participation of persons with dementia in researching. This manuscript seeks to contribute with a synthesis of key elements for the analysis of the participation of persons with dementia in scientific research.

Key words: dementia, research, ethics, informed consent, jurisprudence

Tensões sobre a inclusão de pessoas com diagnóstico de demência na investigação científica

Resumo: A demência – Transtorno Neurocognitivo Maior – caracteriza-se pela deterioração cognitiva adquirida e outros sintomas psicológicos e comportamentais que impactam sobre a capacidade da pessoa para responder eficazmente às demandas do ambiente. O número de pessoas com demência aumenta consistentemente no mundo, tornando-se uma prioridade para a saúde pública e elevando a urgência de formulação de estratégias para lidar com o seu impacto. A investigação científica biomédica, clínica e psicosocial, é fundamental em toda estratégia de abordagem da demência. Este artigo sintetiza elementos relacionados com a inclusão de pessoas com demência na investigação científica a partir de diferentes perspectivas, incluindo o impacto dos déficits cognitivos e a jurisprudência local. Dentre os dilemas éticos vinculados à investigação em demência se incluem a avaliação da capacidade de consentimento. As leis 20.120 e 20.584 suscitam controvérsias no caso da deficiência, com relação à participação de pessoas com demência em pesquisa científica. O presente artigo visa contribuir com uma síntese de elementos-chave para a análise da participação das pessoas com demência na investigação científica.

Palavras-chave: demência, pesquisa, ética, consentimento informado, jurisprudência

¹ Departamento de Terapia Ocupacional y Ciencia de la Ocupación, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile. Facultad de Medicina, Universidad San Sebastián, Chile

Correspondencia: jean.gajardo@uchile.cl

² Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile, Chile. Escuela de Terapia Ocupacional, Universidad Bernardo O'Higgins, Chile

1. La necesidad de la investigación en el campo de las demencias

La demencia o trastorno neurocognitivo mayor corresponde a una condición caracterizada por deterioro cognitivo adquirido, acompañado de síntomas psicológicos y conductuales, con una severidad suficiente para alterar la capacidad del individuo de realizar sus tareas y actividades cotidianas(1). Las causas de demencia son múltiples, siendo la enfermedad de Alzheimer la más frecuente en la población de 60 y más años.

En Chile 1,06% de la población presentaría algún tipo de demencia(2), lo que se traduce en que aproximadamente 200 mil personas viven con esta condición, con prevalencias que aumentan con el avance de la edad, fluctuando entre el 8% y el 35%(3,4). La demencia constituye un importante factor de discapacidad y dependencia en la población mayor en Chile, con costos económicos y sociales elevados, en un contexto de insuficientes políticas específicas para su prevención y tratamiento(3,5).

La demencia se ha transformado en un problema de salud pública relevante. En 2012 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró esta enfermedad una prioridad para las políticas en salud y relevó la necesidad de generar planes y/o estrategias de enfrentamiento de la demencia en los países(6). De acuerdo con la OMS, todo plan nacional de demencias debiese incluir como eje de acción el fomento de la investigación en áreas afines. Diversos actores económicos y sociales, como la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y el Grupo Económico G8, se han sumado al llamado de la OMS, respaldando la urgencia de inversión de recursos e innovación para el enfrentamiento de las demencias, incluyendo la necesidad de desarrollo de investigación básica, clínica, epidemiológica y social sobre el problema, y establecer leyes para la protección de los derechos de las personas con demencia(7,8).

En marzo de 2015, en el marco de la Primera Conferencia Ministerial de la OMS sobre la acción mundial contra la demencia desarrollada en Ginebra, Chile suscribió el llamado para establecer esta condición como tema prioritario de salud pública, sumándose al llamado global de acción.

La investigación en personas con trastornos cognitivo ha sido foco de debate y plantea desafíos particulares al considerar el contexto jurídico local. Se ha reportado la frecuente exclusión de personas con algún diagnóstico de trastorno cognitivo, de carácter demenciente o no, debido a la idea generalizada de que estas personas son incapaces de tomar decisiones debido a la patología(6,9).

El escenario jurídico que regula la investigación en Chile se compone esencialmente de la Ley 20.120 que regula la investigación biomédica, y la Ley 20.584 que regula derechos y deberes de los pacientes en relación con las atenciones de salud, el cual también alude directamente a la participación en investigación de personas con discapacidad mental en su artículo 28. Este último ha sido objeto de diversas reflexiones, debido a su incongruencia con marcos éticos como la declaración de Helsinki y la Convención de derechos de personas con discapacidad de las Naciones Unidas(10).

A partir de lo anterior, este manuscrito ofrece una síntesis y reflexiones sobre elementos vinculados a la participación en investigación científica de personas con demencia en Chile.

2. Competencia, consentimiento y deterioro cognitivo

La competencia de personas con demencia para consentir su participación en investigación constituye un tema de alto interés ético(11). El deterioro cognitivo, síntoma o signo característico de la demencia, puede asociarse de manera parcial o total con la capacidad de toma de decisiones y, por ende, con la capacidad de consentir la participación en una investigación(12). En este contexto, la investigación que incluya personas con demencia es a menudo controversial.

Es importante referir que el trastorno o discapacidad cognitiva no siempre se asocia con la falta de capacidad para llevar a cabo un proceso de consentimiento informado(13). Por ende, la exclusión de alguna persona que sea elegible para una investigación por el hecho único de tener un diagnóstico relacionado con discapacidad cognitiva, ya sea que carezca o no de capacidad para consentir su participación en la investigación, constituye una acción discriminatoria y atentaría contra el principio bioético de justicia(14).

Una premisa esencial en este análisis es el no confundir la evaluación clínica del *trastorno cognitivo* con la evaluación de *capacidad para consentir*(15). La evaluación clínica del trastorno cognitivo en las distintas funciones cognitivas, como memoria, cálculo y orientación, se realiza usualmente mediante instrumentos de evaluación basados en el rendimiento cognitivo en tareas específicas. Se ha referido que el uso de pautas de evaluación de rendimiento cognitivo global (como *Mini-Mental Scale Examination*, MMSE) no es recomendado para determinar la capacidad de consentimiento de una persona(16), instando a evaluar de manera contextualizada las capacidades específicas involucradas en el proceso de consentimiento (como comprensión, apreciación, razonamiento y expresión de una elección)(17).

La noción de competencia para una investigación de orden biomédico tiene tres elementos cognitivos fundamentales: la comprensión de la información sobre lo que conlleva participar en una investigación, el procesamiento de dicha información y la comunicación adecuada y clara de una decisión sobre participación en una determinada investigación(18). A pesar de la asociación que efectivamente puede darse entre la demencia y la pérdida de competencia, es fundamental resaltar el hecho de que el diagnóstico de demencia o enfermedad de Alzheimer no constituye incompetencia total y la evaluación de la capacidad de consentir debiese realizarse en función a la posibilidad del sujeto de responder a los tres elementos previamente mencionados, incorporando las ayudas necesarias que se requieran para esto(19). Algunos autores conceptualizan esta *competencia como resultado de una relación*, abriendo oportunidades de reflexión desde marcos de análisis transaccionales que proporcionan una visión de la autonomía y las competencias a partir de la interdependencia entre las personas y también sus ambientes(20).

La demencia es una condición usualmente neurodegenerativa, por lo que en la mayoría de los casos la severidad de sus síntomas, tanto cognitivos como psicoconductuales, y la limitación de autovalencia progresarán en su gravedad, determinando distintos escenarios de competencias individuales dependientes de dicha progresión. La demencia es caracterizada clínicamente en distintas etapas de progresión: leve, moderada y

severa o avanzada. Cada una de estas etapas determina diferentes competencias cognitivas en cada sujeto, debido a que las manifestaciones clínicas de la condición también se ven determinadas por la reserva cognitiva previa y otros factores personales(21,22).

Las etapas leve y moderada resultan de interés particular para la investigación, dado que constituyen estadios en que los sujetos presentan aún capacidades remanentes que les permiten, en diferentes grados, dar respuesta a su medio ambiente de forma efectiva.

En el caso de la demencia en etapa leve, es posible encontrar una persona con dificultades en funciones cognitivas que se hacen evidentes en actividades de alta complejidad (como planificación de viajes y finanzas) y en la evocación de recuerdos recientes, mas no en aquellas vinculados a su historia biográfica o familiar, manteniendo usualmente su capacidad de orientación en el tiempo, en el sí mismo y quienes le rodean(23). En esta etapa nos encontramos con personas con derechos plenos, pero que presentan discapacidades que limitan su autonomía.

Las etapas moderada y severa presentan mayor compromiso cognitivo y de requerimiento de apoyo por parte de las personas que brindan cuidados al sujeto con demencia. Del mismo modo, la conciencia de enfermedad y capacidad de toma de decisiones son objeto de discusión en la etapa moderada, y en la etapa severa usualmente no son considerables debido a la frecuente alteración o ausencia de lenguaje hablado.

Consecuentemente, la persona con demencia en etapa leve no exhibe usualmente déficits significativos en los tres elementos previamente referidos para consentir su participación en una investigación y, particularmente, la habilidad de comprender y codificar información no experimenta déficit relevante, debido a que las dificultades semánticas y atencionales son aún controlables(12).

3. Elementos jurídicos en tensión

Una mirada crítica de los contextos jurídicos que regulan la investigación de forma local debe mantener en vista las tensiones que se producen a par-

tir de la vulnerabilidad que pueden presentar las personas con demencia, particularmente en el dilema de la voluntariedad de sujetos con discapacidad psíquica e intelectual, y la búsqueda de garantizar el derecho a participar en investigaciones que generan beneficios individuales y colectivos(9,14).

En Chile, según la ley 20.120, se establece que toda investigación científica realizada con seres humanos deberá contar con el consentimiento previo, expreso, libre, informado, personal y por escrito. Este mismo marco normativo define el consentimiento informado como la “aquiescencia alcanzada a través de un proceso de comunicación y formalizada a través de un acta escrita, otorgada por la persona en quien se realizará la investigación o por su representante legal, en la cual se hace mención explícita al conocimiento que ésta tiene acerca de los aspectos esenciales de la investigación”(23:3). En relación con este elemento legal, resulta oportuno reflexionar sobre la pertinencia del consentimiento informado (según su caracterización en las normativas legales en nuestro país) como herramienta esencial de la regulación para la participación de personas con trastornos cognitivos, discapacidad psíquica e intelectual. El hecho primario observable es que la relación sujeto-proceso de investigación se cautela principalmente por medio de la firma de un consentimiento informado, es decir, prioriza un conjunto de habilidades (cognitivas) determinadas a modo de consenso o arbitrariedad, mediante las cuales el sujeto expresa su consentimiento. Esta burocratización del proceso parece tranquilizar las exigencias sociales de protección, pero conviene preguntarse si deja espacio para las exigencias que surgen de la relación clínica y, en particular, de la necesidad de reducir la vulnerabilidad de las personas con discapacidad a través de la generación de conocimiento que permita mejorar los tratamientos.

En relación con personas con discapacidad psíquica o intelectual, la ley 20.584(25), que regula los derechos y deberes de las personas en relación con acciones vinculadas a su atención en salud, alude directamente a los derechos de las personas con discapacidad psíquica e intelectual. En su artículo 24 señala que si la persona no se encuentra en condiciones de manifestar su voluntad, existen intervenciones que podrán ser desarrolladas sin su autorización siempre y cuando un comité de ética

lo autorice. De igual modo, en el artículo 27 se refiere a que estos sujetos podrán ser tratados involuntariamente y establece que la opinión de la persona debe ser requerida *siempre y cuando sea posible*. Se observa que este elemento legal no establece procedimientos específicos para la evaluación de dichos atributos.

En el mismo documento legal, el artículo 28 señala que ninguna persona con discapacidad psíquica o intelectual que no pueda expresar su voluntad podrá participar en una investigación científica y que, en los casos en que se realice investigación científica con participación de personas con discapacidad psíquica o intelectual que tengan la capacidad de manifestar su voluntad y que hayan dado consentimiento informado, además de la evaluación ética que corresponda, será necesaria la autorización de la autoridad sanitaria competente, sumada a la manifestación de voluntad expresa de participar tanto de parte del sujeto como de su representante legal. Dicha normativa ha sido denunciada como incongruente con otros marcos, como la Convención de Naciones Unidas sobre Derechos de las Personas con Discapacidad, debido a la arbitrariedad que puede constituir de forma intrínseca la determinación a partir de diagnóstico o condición de discapacidad(10,26), relevando la necesidad de incorporar un análisis ético según caso y condición que posibiliten la interpretación de la ley.

Debe mencionarse que la Declaración de Helsinki sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos(27), en su apartado 17 señala que la investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable solo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad, y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad sobre la que la investigación se realiza podrá beneficiarse de sus resultados. Considerando este consenso, la exclusión de las personas con demencia a partir únicamente del diagnóstico, no correspondería a una acción adecuada en el marco de la convención citada, y sería inconsistente además con la urgente necesidad de mayor investigación en el problema.

Dadas las afirmaciones taxativas de los textos jurídicos, de sus tensiones e incluso contradicciones,

surge con claridad la necesidad de una bioética-ética capaz de mantener una visión crítica de dichos textos que dan cuenta de consensos no suficientemente aplicables a todos los casos.

4. Conclusiones

Las demencias son un problema prioritario de salud y la investigación biomédica, clínica y social constituye una necesidad imperante en la comprensión de las implicancias que esta condición tiene.

La inclusión de personas con el diagnóstico de demencia en investigación científica genera con frecuencia controversias y dilemas. En el marco de las convenciones internacionales sobre derechos de personas con discapacidad y de marcos éticos para la investigación, una premisa esencial es el derecho de las personas a participar de toda investigación que no signifique riesgos mayores que los beneficios, y que persiga el bien común de un mayor bienestar. Por ende, la exclusión de personas con demencia a partir únicamente del diagnóstico es incongruente con estos escenarios y pone en tensión la jurisprudencia actual de nuestro país.

Debe enfatizarse que la demencia y los trastornos cognitivos, como entidades dinámicas y comúnmente progresivas, no implican de manera directa la incapacidad de consentir participación en investigación. Por ende, los comités de ética y los equipos de investigación debiesen diferenciar con claridad la evaluación de dicha competencia de la

usual evaluación del rendimiento cognitivo global.

La jurisdicción chilena presenta incongruencias que sitúan a las personas con demencia en un escenario de vulnerabilidad a ser excluidas de investigación científica. Luego, la actualización de los elementos jurídicos vinculados a la discapacidad psíquica o intelectual constituye una necesidad, emergiendo la oportunidad de avanzar a una idea de jurisprudencia terapéutica(28) con un carácter propositivo en la formulación de adecuaciones y adaptaciones de los instrumentos y mecanismos legales de la relación investigador-sujeto que facilite el ejercicio de las capacidades autónomas de las personas con algún trastorno cognitivo, sin importar su severidad(29).

La investigación científica se sustenta en la búsqueda de mayor bienestar de las personas, particularmente de aquellos que se encuentran en vulnerabilidad, como es el caso de las personas con demencia, por lo que el análisis del caso de la demencia permite levantar cuestionamientos en torno a los escenarios locales implicados en la participación en investigación de sujetos con discapacidad.

Agradecimientos

Doctor Sergio Zorrilla Fuenzalida, cuya perspectiva de la ética aplicada a personas en vulnerabilidad aportó de gran manera al desarrollo de este manuscrito.

Referencias

1. Sociedad española de Neurología. *Criterios para el diagnóstico de demencia según DSM-IV*. (Internet). Disponible en: <http://demencias.sen.es/articulos/criterios-para-el-diagnostico-de-la-enfermedad-de-alzheimer-u-otras-demencias/criterios-dsm-iv-para-el-diagnostico-de-la-demencia/>
2. Corporación Profesional Alzheimer y otras demencias. *Propuesta de Plan Nacional de Alzheimer y otras Demencias*, 2012. (Internet). Disponible en: http://www.coprad.cl/coprad/wp-content/uploads/2012/12/Resumen_ejecutivo.pdf
3. Fuentes P, Albala C. An update on aging and dementia in Chile. *Dement Neuropsychol* 2014; 8(4): 2-5.
4. Servicio Nacional del Adulto Mayor. *Estudio nacional de la dependencia en personas mayores*. 2009.
5. Custodio N, Slachevsky A. Antecedentes epidemiológicos de las demencias en las personas mayores en Chile y América Latina. En: Guajardo G, Tijoux ME, Abusleme MT, editores. *La construcción social de las demencias en las personas mayores de la Región Metropolitana, Chile*. Santiago de Chile: Servicio Nacional del Adulto Mayor; 2015: 35-62.
6. Organización Mundial de la Salud. *Dementia: A Public Health priority*. 2012.
7. G8. *G8 Dementia summit declaration*. (Internet). 2013. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/265869/2901668_G8_DementiaSummitDeclaration_acc.pdf

8. Organización Panamericana de la Salud. *Estrategia y plan de acción sobre demencias en personas mayores*. (Internet). Washington, D.C.; 2015. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11332&Itemid=135&lang=es
9. Garand L, Lingler J, Conner K, Dew MA. Diagnostic Labels, Stigma, and Participation in Research Related to Dementia and Mild Cognitive Impairment. *Res Gerontol Nurs* 2009; 2(2): 112-121.
10. Valenzuela S, Burdiles P, Carvallo A, Guerrero M, Rueda L, Valenzuela C. Reflexiones en torno a la ley N° 20.584 y sus implicancias para la investigación biomédica en Chile. *Rev Med Chil* 2015; 143: 96-100.
11. Sachs GA, Shega JW, Cox-hayley D. Barriers to Excellent End-of-life Care for Patients. *J Gen Intern Med* 2004; 19(10): 1057-1063.
12. Gauthier S, Leuzy A, Racine E, Rosa-Neto P. Diagnosis and management of Alzheimer's disease: Past, present and future ethical issues. *Prog Neurobiol* (Internet) 2013 Apr 8 (cited 2013 Aug 12); 1-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23578568>
13. Kim SYH. The ethics of informed consent in Alzheimer disease research. *Nat Rev Neurol* (Internet). 2011; 7(7): 410-414. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21610690> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3475518>
14. Alzheimer's Association. Research Consent for Cognitively Impaired Adults: Recommendations for Institutional Review Boards and Investigators. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004; 18(3): 171-175.
15. Simpson C. Decision-making capacity and informed consent to participate in research by cognitively impaired individuals. *Appl Nurs Res* (Internet) 2010; 23(4): 221-226. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apnr.2008.09.002>
16. Warner J, McCarney R, Griffin M, Hill K, Fisher P. Participation in dementia research: rates and correlates of capacity to give informed consent. *J Med Ethics* 2008; 34(3): 167-170.
17. Alvarez Marrodán I, Baón Pérez B, Navío Acosta M, López-Antón R, Lobo Escolar E, Ventura Faci T. Validación española de la entrevista MacArthur Competence Assessment Tool for Treatment para evaluar la capacidad de los pacientes para consentir tratamiento. *Med Clin (Barc)* (Internet) 2013 Nov 8 (citado 2014 Abr 28); Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24216012>
18. Alexander M. Clinical Determination of Mental Competence: A Theory and a Retrospective Study. *JAMA Neurol* 1988; 45(1): 23-26.
19. Marson DC. Loss of competency in Alzheimer's disease: conceptual and psychometric approaches. *Int J Law Psychiatry* (Internet) 2001 Mar; 24: 267-283. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160252701000644>
20. Altman I, Rogoff B. World views in psychology: Trait, interactional, organismic and transactional perspectives. En: Stokols D, Altman I, editors. *Handbook of environmental psychology*. New York: Wiley; 1987: 1-40.
21. Halter J, Ouslander J, Tinetti M, Studenski S, High K, Asthana S. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2009.
22. Acosta D, Brusco LI, Fuentes P, Guerra M, Mena R, Nitrini R, et al. *La Enfermedad de Alzheimer: Diagnóstico y tratamiento. Una perspectiva latinoamericana*. 1ª ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana; 2012.
23. Reisberg B, Ferris S, de Leon M, Crook T. The Global Deterioration Scale for Assessment of Primary Degenerative Dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139(9): 1136-1139.
24. Ley 20.120/2006 de 7 de septiembre. Sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana. *Diario Oficial de la República de Chile*, 22-09-2006.
25. Ley 20.584/2012 de 13 de abril. Regula los derechos y deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención en salud. *Diario Oficial de la República de Chile*, 24-04-2012.
26. Ferrada CR, Lehmann RB. Obligación ética y jurídica de prevenir y reducir la aparición de nuevas discapacidades en personas mayores en Chile. *Acta Bioethica* 2015; 21(2): 207-215.
27. Asociación Médica Mundial. *Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos* (Internet), 1964. Disponible en: http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf
28. Perlin M, Lynch A. Therapeutic Jurisprudence. In: Perlin M, Lynch A, editors. *Sexuality, Disability and the Law*. New York: Palgrave Macmillan US; 2016: 145-157.
29. Rigaux N. Autonomie et démence: Pour une conception de l'autonomie "dementia-friendly." *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* (Internet) 2011 Mar (citado 2014 Mar 18); 9(1): 107-115. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21586384>

Recibido: 8 de febrero de 2017

Aceptado: 24 de febrero de 2017