



Comportamiento de los divertículos duodenales en los pacientes con litiasis biliar en Pinar del Río.

Dra. Irene Álvarez Alonso¹

Raúl Enrique Lagar Álvarez¹

Yelena Travieso Téllez¹

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna”. Pinar del Río. Cuba.

***Autor principal para la correspondencia: Eduardo Enrique Cecilia Paredes.**

eeep@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: las enfermedades del intestino delgado son amplias. Desde la extensa variedad de alteraciones infecciosas hasta los tumores, benignos y malignos, o defectos de la motilidad. **Objetivo:** evaluar el comportamiento de los divertículos duodenales en los pacientes con litiasis biliar en la provincia de Pinar del Río. **Método:** se realizó una investigación descriptiva, transversal y retrospectiva, en la provincia de Pinar del Río en el período comprendido entre enero del 2018 – diciembre 2019. El universo estuvo constituido por 538 pacientes, a los cuales se le realizó colangeopancreatografía retrograda y de ellos 187 presentaron divertículos duodenales, la cual constituyó la muestra. **Resultados:** en el estudio predominaron el sexo femenino con un 68,9% y el grupo etario más afectado fueron los mayores de 75 años (24,6%), predominó la colecistectomía como antecedente patológico personal (48,6%), la ictericia predominó con un 60,9%, la papila fue localizada en el interior de los divertículos en el 61%, el 50,8 % de los pacientes presentó litiasis residual del colédoco. **Conclusiones:** Los divertículos duodenales en los pacientes con litiasis biliar, fueron más frecuentes en el sexo femenino y en el grupo etario de mayores de

75 años. La colecistectomía fue el antecedente que predominó. La manifestación clínica de mayor frecuencia fue la ictericia, en relación a los divertículos duodenales, la papila fue localizada dentro los mismos. El diagnóstico radiológico, que con más frecuencia se presenta en estos pacientes fue la litiasis residual del colédoco.

Palabras clave: Intestino Delgado, divertículos duodenales, litiasis biliar.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del intestino delgado son amplias. Desde la extensa variedad de alteraciones infecciosas hasta los tumores, benignos y malignos, o defectos de la motilidad. Además de éstas, existen también desperfectos que afectan directamente la pared del intestino; la mayor parte de ellos son defectos adquiridos y en menor número congénitos. Al resultado de dichos desperfectos se les conoce como divertículos ^{1,2}.

Los divertículos duodenales (Dd) fueron inicialmente descritos por el patólogo francés Chromel en 1710. Fue Case el primer investigador en demostrar los divertículos duodenales radiológicamente, aumentando desde ese momento la atención de la comunidad médica sobre esta lesión ³.

No fue hasta 1984, con el desarrollo de la endoscopia digestiva, que se realiza el primer diagnóstico endoscópico de divertículo duodenal. Según estadísticas de autores norteamericanos, la diverticulosis duodenal ocupa el segundo lugar en orden de frecuencia después de la localización en el colon, que es la más común, diagnosticándose en el 2 % de un grupo de pacientes explorados con bario ⁴.

En cambio, la escuela argentina solo da un porcentaje del 1 % en estudios radiológicos del duodeno. En nuestro medio es poco frecuente y todavía no se ha publicado una estadística precisa al respecto. Su incidencia es aparentemente igual en ambos sexos ^{5, 6}.

La mayoría, más del 95 %, son de la concavidad del marco duodenal, pudiendo ser retro pancreáticos, intra pancreáticos o más raramente, pre pancreáticos. Los de la convexidad son mucho menos frecuentes. Su tamaño es variable entre 0.5

y 10 cm, aproximadamente. En cuanto a forma, son redondeados u ovaes y están unidos al duodeno por un pequeño cuello ⁴⁻⁷.

Existen muchos indicios que abogan en favor de la existencia de una debilidad congénita de la pared duodenal en los casos de diverticulosis. Hay dos tipos: congénitos y adquiridos. Los primeros resultan de invaginaciones embrionarias que aparecen durante el desarrollo del duodeno, como brotes que dan origen al páncreas, hígado y canales secretores ⁸.

Están constituidos por todas las capas del órgano: mucosa, submucosa, muscular y serosa. Los adquiridos se provocan por dos mecanismos: por tracción y por pulsión. Los de pulsión se deben a debilidad de la pared en los puntos creados por el paso de los vasos a través de las capas musculares, o de los conductos secretores del hígado y páncreas. Estos puntos son más frecuentes en la vecindad de la ampolla de Váter ^{9, 10}.

En general son asintomáticos y se le descubre radiológicamente a raíz de un examen del tracto digestivo, efectuado para estudiar cuadros que se sospechan ulcerosos, hepatovesiculares, pancreáticos o intestinales ¹¹. Los síntomas aparecen cuando estas formaciones sufren un proceso de retención o de inflamación, pero por lo general, siempre pasan desapercibidos ¹².

En nuestro país, con frecuencia, se observan la forma dispéptica y la forma ictérica; esta última, asociada a la compresión extrínseca que ejerce el divertículo de ahí el objetivo de la presente investigación sea evaluar el comportamiento de los divertículos duodenales en los pacientes con litiasis biliar en la provincia de Pinar del Río.

MÈTODO

Tipo de estudio: Se realizó un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, para conocer la incidencia de los divertículos duodenales en los pacientes con litiasis biliar en la provincia de Pinar del Río, en el período comprendido entre enero del 2018 – diciembre 2019.

Universo y muestra: el universo estuvo constituido por 538 pacientes, a los cuales se le realizó CPRE, de los que, solo, 187 presentaron divertículos duodenales, la cual constituyó la muestra, dichos pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión.

Criterios de inclusión

- Pacientes portadores de litiasis biliar, de 18 años y más, a los cuales se les diagnosticó divertículos duodenales mediante la CPRE.
- Voluntariedad del paciente

Criterios de exclusión

- No cumplir con los criterios de inclusión.

Variables y recolección de datos: la información fue extraída de los Registros Estadísticos y la Hoja de Recolección de Datos del servicio de Gastroenterología de la provincia de Pinar del Río. Las variables estudiadas fueron edad, sexo, antecedentes patológicos personales, síntomas y signos de los pacientes, diagnóstico radiológico y la localización de la papila en relación con la posición del divertículo.

Procesamiento estadístico: para el procesamiento y análisis de la información se creó una base de datos en el paquete estadístico SPSS versión 21.0 que permitió el cálculo de las frecuencias absolutas y relativas porcentuales. Se utilizó estadística descriptiva.

Normas éticas: el estudio fue aprobado por el Consejo Científico y Comité de Ética del Hospital General “Abel Santamaría Cuadrado” (sede del servicio provincial de gastroenterología de la provincia de Pinar del Río). Durante la realización del trabajo no se efectuó ninguna intervención terapéutica y se respetó la confidencialidad de los datos obtenidos. Se mantuvo como premisa respetar los principios bioéticos de los estudios con seres humanos, establecidos en la II Declaración de Helsinki y en las normas éticas cubanas.

RESULTADOS

Tabla 1: Distribución de los pacientes con litiasis biliar diagnosticados con divertículos duodenales según sexo y edad. 2018-2019

Edad	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	No	%	No	%	No	%
18-24	2	1	1	0,5	3	1,6
25-34	7	3	4	2,1	11	5,8
35-44	16	8,5	10	5,3	26	13,9
45-54	18	9,6	11	5,8	29	15,5
55-64	25	13,3	7	3,7	32	17,1
65-74	29	15,5	12	6,4	41	21,9
75 y más	32	17,1	13	6,9	45	24,6
Total	129	68,9	58	31,1	187	100

Fuente: Registros Estadísticos y la Hoja de Recolección de Datos del servicio de Gastroenterología.

En la tabla 1 se muestra un predominio del sexo femenino con un 68,9% de representatividad, pero resalta que el grupo etario más afectado son los mayores de 75 años con un 24,6%.

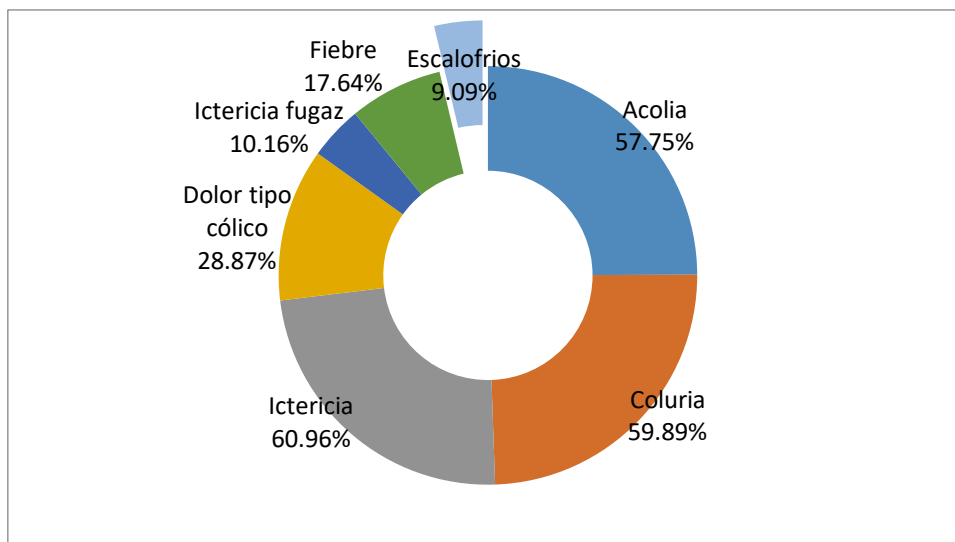
Tabla 2: Antecedentes patológicos personales de los pacientes con litiasis biliar diagnosticados con divertículos duodenales.

Antecedentes patológicos personales	No.	%
Colecistectomizados	91	48,6
Hipertensión arterial	58	31,1
Diabetes Mellitus	47	25,1
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	41	21,9
Tabaquismo	33	17,6
Consumo de Alcohol	22	11,7
Asma Bronquial	17	9
Pancreatitis	7	3,7

Fuente: Registros Estadísticos y la Hoja de Recolección de Datos del servicio de Gastroenterología.

En la tabla 2 se exponen las antecedentes patológicos personales que presentaron los pacientes en el momento en el que se les realizó el diagnóstico, el antecedente que más predominó fue el de los pacientes colecistectomizados, con un 48,7 %.

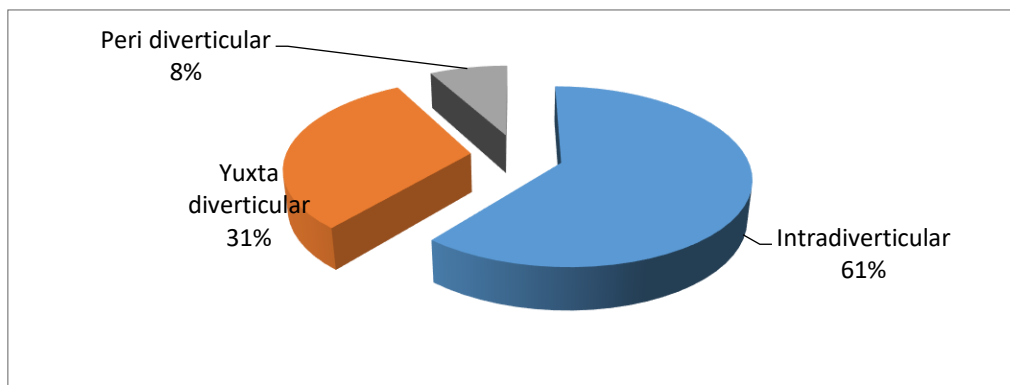
En el gráfico 1 se describe la frecuencia con que fueron observadas las manifestaciones clínicas de los pacientes estudiados, predominando la ictericia, coluria y acolia, con el 60,9 %, 59,8% y 57,7% respectivamente.



Fuente: Registros Estadísticos y la Hoja de Recolección de Datos del servicio de Gastroenterología.

Gráfico 1: Principales manifestaciones clínicas de los pacientes con litiasis biliar diagnosticados con divertículos duodenales.

En el gráfico 2 se observa que, en relación a los divertículos duodenales, la papila fue localizada dentro los mismos, en un 61 % de los pacientes.



Fuente: Registros Estadísticos y la Hoja de Recolección de Datos del servicio de Gastroenterología.

Gráfico 2: Identificación de la localización de la papila en su relación con el divertículo en los pacientes con litiasis biliar diagnosticados con divertículos duodenales.

Tabla 3: Caracterización del diagnóstico radiológico en la CPRE de los pacientes con litiasis biliar diagnosticados con divertículos duodenales.

Diagnóstico Radiológico	No.	%
Litiasis residual del colédoco	95	50,8
Litiasis colédoco c/ vesícula habitada	32	17,1
Litiasis vesicular c/ colangiograma normal	26	13,9
Litiasis del colédoco/ no se opacifica vesícula	23	12,2
Litiasis colédoco s/ cálculo de vesícula	11	5,8
Total	187	100

Fuente: Registros Estadísticos y la Hoja de Recolección de Datos del servicio de Gastroenterología.

En la tabla 3 se describe la distribución de los pacientes de acuerdo a los hallazgos radiológicos encontrados durante la realización de las CPRE. De los 187 pacientes, 95 presentaron litiasis residual del colédoco, para un 50.8 %.

DISCUSIÓN

Ramos Pachón CM ¹², en su estudio de las CPRE realizadas a 240 pacientes con litiasis biliar, en el período comprendido desde febrero del 2010 – febrero del 2013, se diagnosticaron 35 pacientes con divertículos periampulares para un 14.6 %. Gavilán López A ¹³, reportan divertículos periampulares en el 7 % de las CPRE realizadas a los pacientes con litiasis coledociana.

Pérez Ortiz Ch ¹¹, en su estudio se realizaron un total de 245 CPRE, en las cuales se encontraron litiasis en 205 casos, colelitiasis en 153 (74 %) y coledocolitiasis en 108 casos (52 %), y de ellos, 22 pacientes presentaron divertículos duodenales, para una prevalencia del 10.7 %.

Los datos plasmados en nuestro estudio concuerdan con lo planteado en la literatura en relación a la frecuencia de los divertículos duodenales en los pacientes con litiasis biliar, donde se señala una prevalencia de 5 % a 36,8 % de divertículos duodenales diagnosticados durante CPRE, en pacientes con cálculos de la vía biliar. Observándose, a pesar de estar dentro del rango establecido, una prevalencia significativamente mayor, de pacientes con divertículos duodenales en nuestra provincia ^{11, 12, 13}.

Los datos de la gráfica 1 concuerdan con los reportes internacionales, donde la prevalencia de los pacientes con litiasis biliar asociada a los divertículos duodenales es superior en el sexo femenino, con una relación en 1:1.6 o más ⁸.

Machain-Vega G ⁹, reporto en su estudio que de los 100 pacientes con litiasis biliar, 61 pertenecieron al sexo femenino y 39 al masculino, de ese total, 11 presentaron divertículo duodenal, de los cuales, 7 pertenecieron al sexo femenino y 4 al masculino, para una relación de 1:1.8.

Gavilán López A ¹³, presento en su estudio que de los 22 casos reportados con litiasis biliar asociados a divertículos duodenales, 14 pacientes pertenecieron al sexo masculino y 8 al femenino, para una relación 1.8:1. Este predominio del sexo masculino no fue encontrado en otro estudio.

Los datos de la tabla 3 concuerdan con lo planteado en la literatura internacional, en relación a la edad, donde se plantea que los divertículos duodenales son raros antes de los 40 años, incrementándose su incidencia por encima de los 50 años 5-14.

Este, precisamente, es el comportamiento que muestran nuestros pacientes en estudio, con un rango de edad entre 35 y 75 años, con una media de 55 años. Similares resultados a los nuestros, encontramos en el estudio de Machain-Vega G⁹, en el que la edad promedio de los pacientes con divertículos duodenales fue de 67 años.

En los reportes internacionales revisados, no se hace referencia al color de la piel en la prevalencia de los pacientes con divertículos duodenales. Pues los estudios se encausan, fundamentalmente, en investigar la prevalencia del color de la piel de los pacientes con litiasis biliar, y la presencia de divertículos en la 2da porción del duodeno, la describen como un hallazgo casual en las CPRE. El ancestro indoamericano tiene gran importancia como factor independiente que predispone a la aparición de la litiasis. 15

Machain-Vega G⁹, informa que entre el 5 y el 15 % de los habitantes presentan litiasis biliar, y existen poblaciones y etnias con mayor prevalencia, como la caucásica, la hispánica o los nativos americanos. Países como Estados Unidos, Chile, Bolivia se encuentran entre los de mayor número de personas afectadas por esta enfermedad 6, 7.

Por lo cual se considera, que el predominio de los pacientes con divertículos duodenales del color de piel blanca de nuestro estudio, estuvo dado, porque representaban más del 60 % del universo de los pacientes con litiasis biliar. Siendo los pacientes del color de piel blanca, los que con más frecuencia se diagnostican en nuestra provincia, con divertículos duodenales, en las CPRE. Menos del 10% de los divertículos duodenales son sintomáticos. La incidencia de los signos y síntomas aumentan, cuando se asocian a litiasis biliar 11.

Los síntomas de los pacientes con divertículos duodenales, generalmente, están relacionados con complicaciones de la región pancreatobiliar, secundarias a litiasis, como ictericia obstructiva, colangitis o pancreatitis como consecuencia de un aumento de la presión en un divertículo inflamado y con problemas de vaciamiento, o debido a infecciones bacterianas ascendentes por estasis de partículas de alimento y crecimiento bacteriano ^{7,14}.

Las manifestaciones clínicas presentadas por los pacientes en estudio, concuerdan con las descritas en los reportes internacionales, donde la ictericia y la coluria son los signos que con mayor frecuencia se describen en la litiasis biliar relacionada con divertículos de la 2da porción del duodeno ^{12, 15}.

Vásquez A ¹⁵, donde las manifestaciones clínicas que predominaron en los pacientes a los cuales se les realizó CPRE, fueron el íctero, la coluria y acolia en el 61 % de los pacientes, seguidas por el dolor abdominal de tipo cólico en el 29 % de los mismos.

Estepa Pérez J ⁸, refiere que el dolor abdominal de tipo cólico, fue la manifestación clínica más frecuente de los pacientes estudiados, con litiasis biliar, a los cuales se les diagnosticó divertículo duodenal. Semejantes resultados se reportan Mederos Curbelo ON ¹⁴ donde se estudiaron 24 pacientes con litiasis residual de la vía biliar, asociados a divertículos duodenales, cuyas manifestaciones clínicas más frecuentes fueron dolor abdominal 75 % e ictericia 71 % de los pacientes.

En la bibliografía internacional, se hace referencia a la Diabetes Mellitus, no sólo como comorbilidad, si no, también, como un factor de riesgo que predispone, en gran medida, al desarrollo de cálculos de la vía biliar; fundamentalmente, los de colesterol. Estudios de la asociación entre la Diabetes Mellitus y LB han generado resultados controversiales, algunos autores reportan que la presencia de LB es significativamente más elevada entre diabéticos, mientras que otros autores no encuentran diferencias cuando comparan grupos de sujetos con peso corporal adecuado con y sin diabetes ¹³.

Al parecer, la presencia de adiposidad excesiva y una distribución desfavorable de grasa corporal, podrían ser la causa de la discrepancia en los resultados; ya que los diabéticos presentan una prevalencia de obesidad visceral del 80% y presentan una sobresaturación de la bilis con colesterol. Lo significa que haya más cantidad de colesterol en la bilis del que pueden disolver las sales biliares^{8,12}.

Los datos del grafico 4 coinciden con el estudio realizado por Ramos Pachón CM¹², en 35 pacientes con Dd, donde se obtuvo como resultado el predominio de pacientes con papila intradiverticular, con 20, para un 57.1, difieren, con los datos de nuestro estudio, el realizado por Estepa Pérez J⁸, en el cual hace referencia a que de los 22 pacientes que presentaron divertículo periampular (DP), en su estudio, en 16 casos la papila se localizó peridiverticular para un 72.7 %, en cuatro casos la papila se encontró en el borde del DP (18.2 %) y en dos casos la papila estaba dentro del divertículo (9.1 %).

Los hallazgos radiológicos referidos, coinciden con los del estudio realizado por Kassir R⁷, donde se aprecia que la litiasis residual del colédoco fue el diagnóstico radiológico más frecuente, el cual se evidenció en 935 pacientes para unos 37 %; seguidos de litiasis coledociana con vesícula habitada en 480 pacientes para un 19 %. Y en el caso de la litiasis del colédoco con colangiograma normal, la muestra estuvo representada por 354 pacientes para un 14%.

CONCLUSIONES

Los divertículos duodenales en los pacientes con litiasis biliar, fueron más frecuentes en el sexo femenino y en el grupo etario de mayores de 75 años. La colecistectomía fue el antecedente que predominó. La manifestación clínica de mayor frecuencia fue la ictericia, en relación a los divertículos duodenales, la papila fue localizada dentro los mismos. El diagnóstico radiológico, que con más frecuencia se presenta en estos pacientes fue la litiasis residual del colédoco.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Blake-Siemsen JC, -FaríasDante MK, Casale-Menier R, Gámez-Araujo J. Sangrado digestivo por divertículos yeyunales: reporte de un caso [Internet]. 2017 dic [Citado: 2020 Ene 16]; sup 1(85): [Aprox 5p]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009741116301323>.
- 2- Valdivielso Cortázar E, Madarnás Alonso L, Ortiz Martín S. Hemorragia diverticular duodenal, un reto endoscópico. Rev. EspEnfermDig [Internet].2017 [Citado 16 enero 2020];109(6):[Aprox 10p.].Disponible en: <https://medes.com/publication/124320>
- 3- Gómez Zuleta MA, Viveros Carreño DA. Perforaciones en la CPRE: una complicación para tener en cuenta. Revista Colombiana de Gastroenterología [Internet]. 2014 [Citado 16 enero 2020]; 29(2): [Aprox 4p.]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=337731614013>
- 4- Aomatsu N, Nakamura M, Takeuchi K, Nishii T, Kosaka K, Uchima Y, et al. The relationship between juxtapapilar duodenal diverticula and disorders of the biliopancreatic system: analysis of 350 patients. GastrointestEndoscop[Internet]. 2014 [Citado 16 enero 2020];70(3):[Aprox 8p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.5505/tjtes.2014.42543>.
- 5- Arnal Meinhardt A J. Consecuencias del barro biliar. Segundo médico. [Internet]. 2017 ago [Citado 16 enero 2020]- Abr 1, Disponible en:<http://www.segundomedico.com/wp-content/uploads/2017/03/litiasis-vesicula-biliar-barro-e1490538650662.jpg>
- 6- Caraballo JA. Litiasis biliar síntomas, tratamiento y causas [Internet]. 2017 [Actualizada10 feb 2017; citado 2020 Ene 15]. Disponible en:<https://www.onsalus.com/litiasis-biliar-sintomas-tratamiento-y-causas-19294.html>
- 7- Kassir R, Bourlier A, Baccot S. Jejuno-ileal diverticulitis: Etiopathogenicity, diagnosis and management. Int J Case Reports[Internet]. 2015 [Citado 16 enero 2020];56(5): [Aprox 6p.]Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo10:151-3.DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.03.044>.
- 8- Estepa Pérez J, Santana Pedraza T, Estepa Torres J. Colectomía convencional abierta en el tratamiento quirúrgico de la litiasis vesicular. Medisur [Internet]. 2015 Feb [Citado 16 enero 2020]; 13(1): [Aprox 7p].

- Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2015000100004&lng=pt.
- 9- Machain-Vega G, Yamanaka W, López G, Martínez Marcelo M, Miltos Marcelo G. Prevalencia de litiasis biliar en personas concurrentes al hospital de clínicas. Rev. Cir. Parag. [Internet]. 2017 ago [[Citado 16 enero 2020]; 41(2): [Aprox 5p]. Disponible en:
http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2307-04202017000200021&lng=en.
- 10- García Alejo CG. Litiasis biliar o colelitiasis: recomendaciones dietéticas, objetivos y enlaces de interés para entregar a pacientes [Internet]. 2017[Citado 16 enero 2020].Disponible en:
<https://dietopro.com/blog/2017/09/03/litiasis-vesicular-o-colelitiasis-recomendaciones-dieteticas-para-pacientes/>
- 11-Pérez Ortiz Ch. Litiasis biliar (colelitiasis): qué es, síntomas, causas y tratamiento [Internet]. 2017 [Citado 16 enero 2020]. Disponible en:
<https://www.natursan.net/litiasis-biliar-colelitiasis-que-es-sintomas-causas-y-tratamiento/>
- 12-Ramos Pachón CM, Del Valle Llufrío P. Divertículos periampulares diagnosticados durante la Colangiopancreatografía Retrograda Endoscópica. Revmedelectrn [Internet] .2014 [Citado 16 enero 2020]; 36(3):[Aprox 5p.].Disponible en:
<http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202014/vol3%202014/tema03.htm>
- 13-Gavilán López A, García Gavilán EA, Gavilán López MA. Litiasis biliar (colelitiasis).Rev Méd Electrón [Internet]. 2017 jun4 [Citado 16 enero 2020]. Disponible en:<https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/litiasis-biliar-colelitiasis>
- 14-Mederos Curbelo ON, Barrera Ortega JC, García Sierra JC, del Campo Abad R. Vigencia de la cirugía biliar abierta. RevCubanaCir [Internet]. 2014 Mar [Citado 16 enero 2020]; 53(1): [Aprox 4p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932014000100010&lng=es.

15-Vásquez A. Docencia de Litiasis biliar y sus complicaciones por estudiante. [Internet]. 2017 mar. [Citado 16 enero 2020]. [Aprox 4p.]. Disponible en: <https://es.slideshare.net/alisavasquez/litiasis-biliar-y-sus-complicaciones>.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo original.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

EECP: concepción y diseño del estudio, adquisición de datos, discusión e interpretación de los resultados. Análisis estadístico. Redacción de la versión final del artículo.

AEC: concepción y diseño del estudio, adquisición de datos. Análisis estadístico e interpretación de los resultados. Aprobación la versión final del artículo.

ECP: concepción y diseño del estudio, adquisición de datos. Análisis estadístico e interpretación de los resultados. Aprobación la versión final del artículo.

EAGP: concepción y diseño del estudio, revisión crítica del estudio.

JARR: concepción y diseño del estudio, adquisición de datos. Análisis estadístico e interpretación de los resultados.

EMGM: concepción y diseño del estudio. Aprobación la versión final del artículo.