

Esteatosis hepática en pacientes con diabetes tipo 2 y su relación con el control glucémico

Hepatic steatosis in type 2 diabetes patients and its relationship with glycemic control

Emilio F. Buchaca Faxas^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7677-8888>

José Leonardo Bonilla Romero¹ <https://orcid.org/0000-0003-3095-430X>

Miguel A. Rodríguez Allende¹ <https://orcid.org/0000-0003-2015-9812>

Jorge L. Hernández Castro¹ <https://orcid.org/0000-0003-0935-0587>

Lays Rodríguez Amador¹ <https://orcid.org/0000-0002-2275-5397>

Raika Rodríguez Herrera¹ <https://orcid.org/0000-0002-3346-3031>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia. ebuchaca@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La esteatosis hepática no alcohólica es la enfermedad con mayor frecuencia en el mundo, esta se asocia a diabetes mellitus tipo 2; padecimiento con gran impacto económico-social.

Objetivo: Describir el comportamiento de esteatosis hepática en una población de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal en 94 pacientes diabéticos atendidos en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, en el periodo comprendido entre febrero 2016- febrero 2018.

Resultados: La esteatosis fue leve en 42,6 %, moderada (44,7 %) y severa en 12,8 %, en ambos casos, con un NAFLD score principalmente indeterminado (72,3 %). Se detectó fibrosis F0-1 en 58,5 % de los pacientes, F2 (29,8 %) y significativa (F3 y F4) en 11,7 %). Se detectó asociación entre ecogenicidad hepática aumentada, patrón hepático difuso y grado severo de esteatosis por ecografía con mayor grado de fibrosis según elastografía. Se detectó

relación significativa de niveles elevados de HBA1C con fibrosis significativa medida tanto por NAFLD score como por elastografía.

Conclusiones: La esteatosis hepática presente en los pacientes con diabetes mellitus fue principalmente leve a moderada con prevalencia de fibrosis leve, el grado de fibrosis significativa se asoció con ecogenicidad hepática aumentada, patrón hepático difuso, grado severo de esteatosis por ecografía y niveles elevados de hemoglobina glucosilada.

Palabras clave: diabetes mellitus; esteatosis hepática no alcohólica; enfermedad del hígado graso no alcohólico.

ABSTRACT

Introduction: Non-alcoholic liver steatosis is the most frequent disease in the world. It is associated with type 2 diabetes mellitus, representing great economic-social impact.

Objective: To describe the behavior of hepatic steatosis in a population of patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus.

Methods: An observational, descriptive, cross-sectional study was conducted in 94 diabetic patients treated at Hermanos Ameijeiras Clinical Surgical Hospital, from February 2016 to February 2018.

Results: Steatosis was mild in 42.6%, moderate (44.7%) and severe in 12.8%, with a mainly indeterminate NAFLD score (72.3%). F0-1 fibrosis was detected in 58.5% of the patients, F2 (29.8%) and significant (F3 and F4) in 11.7%). Association between increased liver echogenicity, diffuse liver pattern and severe degree of steatosis were ostensible by ultrasound with higher degree of fibrosis according to elastography. Significant relationship of elevated levels of HBA1C with significant fibrosis was detected, measured both by NAFLD score and by elastography.

Conclusions: Hepatic steatosis present in patients with diabetes mellitus was mainly mild to moderate with prevalence of mild fibrosis, the degree of significant fibrosis was associated with increased liver echogenicity, diffuse liver pattern, severe degree of steatosis by ultrasound and high levels of hemoglobin. glycosylated.

Keywords: diabetes mellitus; non-alcoholic liver steatosis; nonalcoholic fatty liver disease.

Recibido: 01/03/2019

Aprobado: 15/04/2019

Introducción

La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) constituye una enfermedad hepática caracterizada por la presencia de grasa ectópica en el hígado que se acompaña de evidencia de daño celular, inflamación o diferentes grados de fibrosis,⁽¹⁾ de resistencia a la insulina y frecuentemente asociada a diabetes mellitus tipo 2 (DM2).⁽²⁾ Esta enfermedad comprende rangos que oscilan entre la esteatosis simple hasta la esteato-hepatitis no alcohólica.⁽³⁾

El interés científico por esta enfermedad ha aumentado en los últimos años debido a la alta prevalencia de EHNA en los países occidentales y el riesgo de progresión desde estadios histológicos precoces con presencia de esteatosis simple a fases tardías de la enfermedad con inflamación o fibrosis.

Conocer la magnitud de EHNA en las personas diabéticas permitirá justificar estrategias de intervención preventivas. Identificar tempranamente a los pacientes que la padecen, y efectuar una vigilancia epidemiológica de los sujetos susceptibles, mejorando los elementos que puedan ser modificados. De esta manera no solo se evitarían las enfermedades cardiovasculares, sino también se impediría la progresión de esta patología hepática hacia formas más graves. Al tener en cuenta que la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica muy prevalente en Cuba, con un alto impacto en el sistema de salud, se consideró oportuno realizar este estudio con el objetivo de describir el comportamiento de esteatosis hepática en una población de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

Métodos

Se realizó una investigación observacional, descriptiva, transversal a un grupo de pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de DM2, con elevación de perfil bioquímico hepático o patrón ecográfico sugerente de probable esteatosis hepática, atendidos en consulta de protocolo de diabetes mellitus complicada en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, en el período comprendido entre 1^{ro} de febrero de 2016 y el 1^{ro} febrero de 2018. Se excluyeron pacientes con hepatopatías crónicas asociadas a virus hepatitis B y C, hemocromatosis y enfermedades autoinmunes, así como pacientes alcohólicos y embarazadas.

Procedimientos

Una vez que los pacientes firmaron el consentimiento informado, el médico jefe del proyecto procedió a incluirlos en el estudio y evaluarlos mediante interrogatorio, examen físico y exámenes de laboratorio.

La presencia y grado de esteatosis hepática se determinó a través de la escala no invasiva NAFLD Fibrosis Score, $\{-1,675 + [0,037 \times \text{edad (años)}] + (0,094 \times \text{IMC}) + [1,13 \times \text{IFG/diabetes (Si = 1, No = 0)}] + (0,99 \times \text{ASAT/ALAT}) - [0,013 \times \text{plaquetas (109/L)}] - [0,66 \times \text{albúmina (g/dL)}]\}$ cuyo cálculo se realizó a través del sitio web <http://NAFLDscore.com>. Según los resultados, los pacientes se clasificaron con índice de fibrosis negativo ($< -1,455$), indeterminado ($-1,455$ hasta $+0,676$) o elevado ($>0,676$).⁽⁴⁾

Se realizó ultrasonido abdominal y en dependencia de los resultados se diagnosticó la esteatosis hepática no alcohólica y se clasificó en uno de los tres estadios existentes:

- Leve cuando se observó un aumento de la ecogenicidad y hepatomegalia.
- Moderada cuando se agregó atenuación del sonido.
- Severa cuando no se visualizó la pared de los vasos portales y diafragma.

A los casos con alta sospecha de diagnóstico positivo de esteatosis hepática dada por un índice de fibrosis positivo en los exámenes serológicos o por estudios imagenológicos se les evaluó por FibroScan para determinar el grado de fibrosis según los siguientes valores:

- F0-1: Si el valor resultante fue menor de 7 kPa, equivale a niveles de fibrosis 0 y 1.
- F2: Estando el margen entre los valores 7 a 9,4 kPa, indicó que existió fibrosis moderada o nivel 2.
- F3: Si el margen osciló entre 9,4 y 12 kPa, fue indicativo de que la fibrosis se encontró en estado avanzado o nivel 3.
- F4: Si el resultado superó los 12 kPa, la fibrosis fue grave o en nivel 4.

Técnicas para la obtención, análisis y discusión de la información

La información quedó registrada en un modelo de recolección de datos con la que se confeccionó una base de datos utilizando Microsoft Office Excel 2013. El tratamiento estadístico de los resultados se realizó de forma computarizada con el uso del paquete estadístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versión 21.0 para Windows.

Para resumir la información de las variables cuantitativas se utilizaron estadígrafos descriptivos como la media y desviación estándar, dependiendo de la aproximación de estos a una distribución normal (prueba de Shapiro-Wilk). Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas. Para evaluar la asociación entre variables se utilizaron las pruebas de Kruskal Wallis y U de Mann-Whitney. Los resultados se presentan en forma tabular y gráfica.

Ética

Los resultados del estudio solo se usaron con fines investigativos y en ningún caso se reveló la identidad de los pacientes. Estos estuvieron de acuerdo con ser incluidos en esta investigación mediante consentimiento informado.

Resultados

Del total de pacientes diabéticos estudiados, 53 (56,4 %) fueron del sexo femenino y 41 (43,6 %) masculino para una razón F:M de 1,3. Ningún individuo fue clasificado como bajo peso, 55,3 % se clasificaron como sobrepeso; 27,7 % como obesos y 17 % como normo peso con una circunferencia abdominal media de 93,8 cm (DE: 9,6 cm). La media de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) fue 5,9 % (DE: 0,9 %) (tabla 1). El grado de esteatosis según *NAFLD score* fue indeterminado en 68 pacientes (72,3 %) y se detectó una fibrosis significativa en 26 pacientes (27,7 %). La elastografía refirió un grado de fibrosis F0-1 de 58,5 % (55 pacientes), F2 de 29,8 % (28 pacientes) y F3-4 de 11,7 % (11 pacientes).

Tabla 1 - Características basales de la muestra

Variables		Frecuencias	
		Absoluta	Relativa (%)
Edad Según grupos etarios en años	< 50	11	11,7
	50-59	42	44,7
	60-69	29	30,9
	70 y más	12	12,8
Sexo	Femenino	53	56,4
	Masculino	41	43,6
Estado nutricional	Normo peso	16	17,0
	Sobrepeso	52	55,3
	Obeso	26	27,7
HTA	No	31	33,0
	Si	63	67,0
Hábito de fumar	No Fuma	71	75,5
	Fuma	23	24,5
HbA1c (%)		5,9 ± 0,9	
Circunferencia abdominal (cm)		93,8 ± 9,6	
Grado de esteatosis según <i>NAFLD score</i>	Indeterminado	68	72,3
	Fibrosis significativa	26	27,7
Grado de fibrosis según elastografía	F0-1	55	58,5
	F2	28	29,8
	F3-4	11	11,7
Total		94	

Fuente: Planilla de recolección de datos.

La relación entre las variables ecográficas de esteatosis hepática no alcohólica con el grado de fibrosis según elastografía se muestran en la tabla 2. La mayoría de los enfermos presentaban un tamaño de hígado normal y un contorno hepático normal independientemente del grado de fibrosis. La ecogenicidad hepática aumentada, el patrón hepático difuso y el grado severo de esteatosis por ecografía presentaban una mayor dependencia significativa a medida que aumentaba el grado de fibrosis según elastografía.

Tabla 2 - Correlación entre las variables ecográficas de los pacientes diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica con el grado de fibrosis

Variables		F0-1		F2		F3-4	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Tamaño del hígado	Normal	54	57,4	28	29,8	9	9,6
	Pequeño	-	-	-	-	1	1,1
	Aumentado	1	1,1	-	-	1	1,1
Significación (p) 0,027							
Contorno hepático	Regular	55	58,5	28	29,8	8	8,5
	Irregular	-	-	-	-	3	3,2
Significación (p) 0,000							
Ecogenicidad	Normal	24	25,5	1	1,1	-	-
	Aumentada	31	32,9	27	28,7	11	11,7
Significación (p) 0,000							
Patrón hepático	Difuso	10	10,6	14	14,9	7	7,4
	Granular fino	2	2,1	2	2,1	3	3,2
	Homogéneo	40	42,6	10	10,6	1	1,1
	Llovizna	3	3,2	2	2,1	-	-
Significación (p) 0,000							
Grado ecográfico de esteatosis	Leve	38	40,4	2	2,1	-	-
	Moderado	15	15,9	21	22,3	6	6,4
	Severo	2	2,1	5	5,3	5	5,3
Significación (p) 0,000							

Fuente: Planilla de recolección de datos.

Al evaluar la relación entre el grado de EHNA y el control glucémico (tabla 3) se observaron niveles superiores de HbA1c en los pacientes con fibrosis significativa (6,5 %) vs. fibrosis indeterminada (5,7 %). No se detectó relación con el valor medio de la circunferencia abdominal, ni con el valor medio del IMC en los pacientes obesos.

Tabla 3 - Relación entre el grado de esteatosis hepática no alcohólica según *NAFLD score* y el control glucémico

Variables		Media	Desviación estándar	Significación (p)
HbA1c%	Indeterminado (n=68)	5,7	0,86	0,001
	Fibrosis significativa (n=26)	6,5	0,98	
Circunferencia abdominal (cm)	Indeterminado (n=68)	92,5	8,26	0,085
	Fibrosis significativa (n=26)	97,4	12,17	
Obesidad (IMC)	Indeterminado (n=68)	31,6	2,18	0,104
	Fibrosis significativa (n=26)	34,1	2,93	

*U de Mann-Whitney

Fuente: Planilla de recolección de datos.

El análisis de la relación entre el grado de EHNA según elastografía y el control glucémico (tabla 4), permitió apreciar diferencias ($p=0,000$) en el grado de esteatosis con relación a los niveles medios de HbA1c. Específicamente, en el grupo con grado de fibrosis menor (F0-1) se encontraron los valores medios de HbA1c más bajos (5,6 %); en el grupo con grado superior (F3-4) los valores medios de HbA1c fueron más altos (6,8 %).

Tabla 4 - Relación entre el grado de esteatosis hepática no alcohólica según elastografía y el control glucémico

Grado de esteatosis hepática según elastografía		Media	Desviación estándar	Significación (p)*
HbA1c%	F0-1 (n=55)	5,6	0,76	0,000
	F2 (n=28)	6,3	0,94	
	F3-4 (n=11)	6,8	0,98	
Circunferencia abdominal (cm)	F0-1 (n=55)	93,4	9,28	0,872
	F2 (n=28)	94,6	10,40	
	F3-4 (n=11)	94,42	10,55	
Obesidad (IMC)	F0-1 (n=55)	32,7	2,3	0,903
	F2 (n=28)	33,5	2,9	
	F3-4 (n=11)	34,1	2,6	

*Prueba de Kruskal Wallis

Fuente: Panilla de recolección de datos.

Discusión

En el presente estudio predominaron los pacientes de la quinta y sexta década y las pacientes femeninas, lo que se corresponden con lo descrito por diferentes autores.^(5,6,7,8,9,10) También han sido informadas frecuencias similares a las de esta investigación en cuanto a sobrepeso e

HTA.^(11,12) Sin embargo, la frecuencia de tabaquismo en la muestra fue baja, lo que coincide con el estudio realizado en Riobamba, Ecuador, donde los autores plantean que la mayoría de los diabéticos de la tercera edad no consume tabaco.⁽¹³⁾ Contradictoriamente, *Razvodovsky*⁽¹⁴⁾ demostró que la mayoría de los pacientes diabéticos que formaron su estudio eran fumadores. La evidencia científica sobre la compleja relación entre la masa grasa visceral, la resistencia insulínica y la EHNA es controvertida. La severidad de la resistencia insulínica es un factor determinante de la progresión del daño hepático en la EHNA, y la propia resistencia insulínica en el tejido adiposo ha sido propuesta como base de la patogénesis del daño hepático. En consecuencia, la obesidad visceral (medida por el índice de adiposidad visceral y la circunferencia de la cintura) podría representar un marcador no invasivo de la gravedad de la enfermedad en la población general. Sin embargo, no se encontraron estudios controlados y con suficiente número de pacientes que evalúen la asociación entre la circunferencia de cintura y la lesión hepática.⁽¹⁵⁾

En el estudio de *Sanjinez-Asbún* y otros⁽¹⁶⁾ de EHNA en pacientes DM2; 22,8 % de los pacientes presentaron esteatosis grado 1 o leve; 65,8 % esteatosis grado 2 o moderada y 11,4 % esteatosis grado 3 o severa. El comportamiento observado en el presente trabajo coincide con estos resultados, donde la mayoría de los pacientes presentaron grado moderado.

Cuando se analizó la relación entre el control glucémico y el grado de esteatosis hepática no alcohólica, según *NAFLD score* y según resultados por elastografía se observó una relación significativa entre niveles altos de hemoglobina glucosilada y mayor grado de fibrosis, en ambos casos. En la literatura revisada se encontró que en algunos trabajos se ha visto la asociación de hiperglicemia con la mayor incidencia de esteatosis hepática.⁽¹⁶⁾ Sin embargo, no se encontraron otros trabajos que evaluaran la relación del grado de esteatosis hepática con la hemoglobina glucosilada.

Autores como *Llopis* y otros⁽¹⁷⁾ tampoco encontraron correlación entre los años de evolución de la diabetes, la hemoglobina glucosilada media y el grado de fibrosis o la presencia de fibrosis significativa. Aunque en este caso, la población objeto de estudio se refiere a DM1. No obstante, es válido comentar que *Amarapurkar*⁽¹⁸⁾ realizó un estudio con el objetivo de encontrar los factores predictivos de fibrosis en pacientes con EHNA y DM. De 36 pacientes confirmados con histología de EHNA que se habían asociado a DM presentados durante el año 2001 y 2002, la fibrosis estuvo presente en 11 (30,5 %) y ausente en 25 (69,4 %). Correlaciones univariadas y múltiples coeficientes no detectaron asociación significativa de la fibrosis y otros parámetros evaluados.

Por otro lado, *Roldan-Valdez* y otros⁽¹⁹⁾ en un estudio transversal, realizado en población adulta evaluó la presencia de EHNA y síndrome metabólico mediante clínica, pruebas de función hepática y ultrasonografía; 35,2 % presentaron EHNA y 25,9 % síndrome metabólico. Los niveles elevados de glucosa en ayuno ($102 \pm 38,8$ mg/dL) colesterol total ($231,9 \pm 37,2$ mg/dL) y lipoproteínas de muy baja densidad (35 ± 12 mg/dL) en conjunto, se correlacionaron con la presencia de esteatosis hepática grado 2-3. Aunque este estudio no incluyó la hemoglobina glucosilada, la relación con el nivel alto de glucosa en ayuno como mal control metabólico podría sugerir que los niveles de hemoglobina glucosilada también podrían haber estado elevados. Además, se conoce que la hiperglucemia es un predictor de cambios ultrasonográficos de EHNA y un factor pronóstico de progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular. Esto pudiera justificar la relación entre grados de esteatosis y fibrosis con los niveles mayores de hemoglobina glucosilada encontrada en la actual investigación. Se concluyó entonces, que la esteatosis hepática presente en los pacientes con DM fue principalmente leve a moderada con prevalencia de fibrosis leve, el grado de fibrosis significativa se asoció con ecogenicidad hepática aumentada, patrón hepático difuso, grado severo de esteatosis por ecografía y niveles elevados de hemoglobina glucosilada.

Referencias bibliográficas

1. Machado MV. Review of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(36):12956-80.
2. Lomonaco R, Chen J, Cusi K. An endocrine perspective of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2011;2(5):211-25.
3. Alkhouri N, McCullough AJ. Non invasive diagnosis of NASH and liver fibrosis within the spectrum of NAFLD. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;8(10):661-8.
4. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander- Tetri BA, Bacon BR. Non alcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2467-74.
5. Laclé Murray A, Esquivel Chaverri M, Madrigal López M, Alpízar Chacón C. Prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en personas diabéticas tipo 2. *Acta Med Costarric.* 2014;56(1):17-22.
6. Real JT, Folgado J, Molina Méndez M, Martínez Hervás S, Peiro M, Ascaso JF. Homocisteína plasmática, Lp(a) y marcadores de estrés oxidativo en la vasculopatía periférica del paciente con diabetes tipo 2. *Clin Investig Arterioscler.* 2016;28:178-87.

7. Yanes Quesada M, Cruz Hernández J, Yanes Quesada MA, Calderín Bouza R, Pardías Milán L, Vázquez Díaz G. Diabetes mellitus en el anciano, un problema frecuente. Rev Cubana Med Gen Integr. 2009[acceso: 02/01/2019];25(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252009000200011&lng=es
8. Escobedo J, Buitrón L, Velasco M, Ramirez J, Hernández R, MacChia A, *et al.* High prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in urban Latin America: The CARMELA Study. Diabet Med. 2009;26:864-71.
9. Padrón González O, Crespo Fernández DA, Breijo H, Gil Figueroa BV, Sandrino Sánchez M. Características epidemiológicas y clínicas de los ancianos con diabetes mellitus. Rev. Ciencias Médicas. 2013;17(4):2-10.
10. Gonzáles Grández NN, Rodríguez Lay EG, Manrique Hurtado H. Características clínicas y factores asociados a morbilidad intrahospitalaria en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Rev Soc Perú Med Interna. 2013;26(4):159-65.
11. Ochoa E, Calambás F. Hígado graso no alcohólico en consulta de gastroenterología. Repert Med Cir. 2017;26(4):225-30.
12. Araya Q, Valera J, Contreras J. Alteraciones de la tolerancia a la glucosa y frecuencia de síndrome metabólico en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico. Rev Med Chile. 2006;134(9):1092-8.
13. Balarezo García MG, Montoya López AA. Principales factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2 en adultos mayores ingresados en el servicio de medicina interna del Hospital Provincial General Docente Riobamba en el periodo enero 2009-diciembre 2011. Tesis de grado para la obtención del título de: Médico General. Universidad de Riobamba. Riobamba; Ecuador. 2013.
14. Razvodovsky YE. Aggregate level association between alcohol and diabetes mellitus mortality rate. Ann Intern Med. 2016;18(3):275-82.
15. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Vanni E, Grieco A, Miele L, *et al.* Risk of non alcoholic steatohepatitis and fibrosis in patients with non alcoholic fatty liver disease and low visceral adiposity. J Hepatol. 2011;54(6):1244-9.
16. Sanjinez Asbún M, Nishi C, López Bilbao La Vieja I, Urquiza Ayala G. Prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes diabéticos tipo 2, con o sin síndrome metabólico. Rev Med La Paz. 2017;23(1):12-8.
17. Llopis Sanchis M, Rosseti P, Cioaia S, Martínez Pascual M, Poquet Català I, Bourguet M, *et al.* Evaluación del grado de fibrosis hepática en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 mediante la utilización del fibroscan. Rev Clin Esp. 2017;217(8):479-85.

18. Amarpurkar DN. Non alcoholic steatohepatitis (NASH) with diabetes. predictors of liver fibrosis. *Annals of Hepatology*. 2006;5(1):30-3.
19. Roldán Valdés E, Favila R, Martínez López M, Uribe M, Méndez Sánchez N. Imaging techniques for assessing hepatic fat content in non alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2008;7:204-12.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Emilio F. Buchaca Faxas: Diseño del estudio, recolección y análisis de los datos. Confección del informe fina. Revisión y aprobación del informe final.

José Leonardo Bonilla Romero y Miguel A. Rodríguez Allende: Diseño del estudio, recolección y análisis de los datos. Confección del informe final.

Jorge L. Hernández Castro: Diseño del estudio, realización de los estudios imagenológicos.

Lays Rodríguez Amador y Raika Rodríguez Herrera: Diseño del estudio. Revisión y aprobación del informe final.