



*Aseorías y Tutorías para la Investigación Científica en la Educación Puig-Salabarría S.C.
José María Pino Suárez 400-2 esq a Lerdo de Tejada, Toluca, Estado de México. 7223898475*

RFC: ATI120618V12

Revista Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valores.

<http://www.dilemascontemporaneoseduccionpoliticaervalores.com/>

Año: X Número: 2. Artículo no.:92 Período: 1ro de enero al 30 de abril del 2023

TÍTULO: Diagnóstico y tratamiento del VIPoma o cólera pancreático.

AUTORES:

1. Máster. Alejandro Sebastián Mayorga Garcés.
2. Est. Gabriela Paola Borja Vega.
3. Est. Carol Estefanía Sánchez Palacios.

RESUMEN: El objetivo de este estudio es poder considerar al VIPoma dentro de los diagnósticos diferenciales de patologías que provoquen trastornos graves que pudieran poner en riesgo la vida de los pacientes. El VIPoma es un tumor dependiente de la cola del páncreas que provoca el deterioro clínico del paciente, presentando varios síntomas, por lo cual es conocido como cólera pancreático. Es un tumor de alto riesgo de metástasis con silencioso desarrollo, convirtiéndose en peligroso. Esta investigación se llevó a cabo basándonos en información actualizada de bases de datos electrónicas médico-científicas. Es de suma importancia su diagnóstico temprano.

PALABRAS CLAVES: diagnóstico temprano, páncreas, cólera pancreático, metástasis, desarrollo silencioso.

TITLE: Diagnosis and treatment of VIPoma or pancreatic cholera.

AUTHORS:

1. Master. Alejandro Sebastián Mayorga Garcés.
2. Stud. Gabriela Paola Borja Vega.
3. Stud. Carol Estefanía Sánchez Palacios.

ABSTRACT: The objective of this study is to be able to consider VIPoma within the differential diagnoses of pathologies that cause serious disorders that could put the lives of patients at risk. VIPoma is a tumor dependent on the tail of the pancreas that causes clinical deterioration of the patient, presenting various symptoms, which is why it is known as pancreatic cholera. It is a tumor with a high risk of metastasis with silent development, becoming dangerous. This research was carried out based on updated information from medical-scientific electronic databases. Early diagnosis is very important.

KEY WORDS: early diagnosis, pancreas, pancreatic cholera, metastasis, silent development.

INTRODUCCIÓN.

Los tumores neuroendocrinos (NETs), también conocidos como tumores carcinoides, son una neoplasia maligna rara que surge de las células precursoras neuroendocrinas y puede manifestarse en cualquier sitio del cuerpo. Los sitios más comunes en el tracto gastrointestinal (GI) son el intestino delgado, el recto y el apéndice.

El estómago se está convirtiendo en un sitio común cada vez mayor de NETs, y ahora representa el 8% de los tumores. Se cree que esta incidencia creciente se debe a una combinación de vigilancia mejorada y el uso generalizado de Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP). A diferencia de otros NETs del tracto GI, los NETs gástricos generalmente no funcionan y rara vez causan síndrome carcinoide (Townsend, 2021).

El VIPoma es un tumor funcional neuroendocrino raro, caracterizado por una producción incrementada de Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP, por sus siglas en inglés). Este tumor fue descrito por primera vez por Verner y Morrison en 1958, y debido a sus manifestaciones clínicas también se ha denominado síndrome WDHA (del inglés Watery diarrhea, hypokalemia, and achlorhydria) o cólera pancreático. El VIPoma es un tumor de localización generalmente pancreática, con un alto riesgo de metástasis.

Entre el 50 y 60% de los pacientes presentan metástasis al momento del diagnóstico, y especialmente en hígado y ganglios linfáticos. Se ha encontrado asociación con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN-1), pero la mayoría de los casos son esporádicos (Sánchez-Salazar et al., 2021; Goldman et al., 2021).

La incidencia de este tipo de tumor neuroendocrino es muy baja, 1 caso/ 10.000.000 de habitantes por año. El VIP se une a receptores en las células epiteliales intestinales, llevando a la activación de la adenilato-ciclase, aumentando la producción de AMP cíclico, lo que deriva en la secreción de electrolitos y agua al lumen intestinal. Esto explica la diarrea secretora y consecuentes trastornos ácido-base e hidroelectrolíticos (García-Ramos & Delgado-Vera, 2022).

La mayoría de los pacientes desarrollan diarrea secretora acuosa, lo que da como resultado anomalías electrolíticas como hipopotasemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia y acidosis metabólica. Dado que el VIP inhibe la producción de ácido gástrico, se produce hipoclorhidria o aclorhidria en el 75% de los casos. La acidosis hiperclórica también puede ser el resultado de niveles bajos de bicarbonato, debido a una fuga intestinal grave.

Algunos casos se presentan con hipercalcemia, alteración de la tolerancia a la glucosa e hipotensión. Los niveles de VIP están elevados en casi todos los casos, pero pueden ser normales entre episodios de diarrea. La diarrea generalmente tiene las siguientes características: es secretora (voluminosa, no relacionada con la ingesta alimentaria) persistente y se hace más intensa conforme la evolución de estos pacientes, razón por la cual puede provocar shock hipovolémico, y consecuentemente, trastornos hidroelectrolíticos, y en muchas ocasiones, provocando insuficiencia renal (Goldman et al., 2021; Panchal et al., 2022).

Otras acciones de esta sustancia incluyen la inhibición de la secreción ácida gástrica, vasodilatación, hipercalcemia por estimulación de la resorción ósea, hiperglucemia producto de la estimulación de glicogenolisis, y efecto sobre la respuesta inmune. También se han descrito otras sustancias que pueden

ser secretadas por el tumor hasta en 30% de los casos, incluyendo polipéptido pancreático (PP), calcitonina, gastrina, neurotensina, péptido inhibitorio gástrico(GIP), serotonina, somatostatina y hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) (García-Ramos & Delgado-Vera, 2022).

Los VIPomas se ubican en su gran mayoría en el páncreas. La zona más afectada en el páncreas es la cola (75%), generalmente son tumores solitarios, que miden más de 3 cm y entre 60-80% presenta metástasis al momento del diagnóstico. La zona de metástasis más frecuente es el hígado. La edad de presentación más frecuente en adultos es entre los 30 y 50 años y en niños entre 2 y 4 años. La frecuencia según sexo hombre/mujer, en adultos es 1/3 y en niños 1/1.

Aunque existen reportes de otras neoplasias que pueden producir VIP, como tumores broncogénicos, carcinoma de colon, ganglioneuroblastoma, feocromocitoma, hepatoma y tumores suprarrenales, puede ser una neoplasia aislada o excepcionalmente, estar en el contexto de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1). En niños y adolescentes, el VIP es producido con mayor frecuencia por ganglioneuromas, ganglioneuroblastomas, neurofibromas u otros tumores en el área adrenal (Sánchez-Salazar et al., 2021).

Dada la importancia clínica de esta patología, es necesario realizar una revisión bibliográfica acerca de VIPoma, sus manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento, ya que los trastornos hidroelectrolíticos graves pueden llevar a un deterioro general del paciente, poniendo en riesgo su vida, por lo que es necesario considerarla e incluirla en el diagnóstico diferencial de varias patologías.

DESARROLLO.

Materiales y Métodos.

Se llevó a cabo esta investigación con base en información actualizada de bases de datos electrónicas médico-científicas como MEDLINE, Pubmed, Clinical Key, Scopus y Web of Science, haciendo partícipes a ciertos artículos de relevancia médica, además de libros reconocidos dentro de la

comunidad científica, para lo cual empleamos las palabras claves “Vipoma”, “Páncreas”, “Péptido Intestinal Vasoactivo”, cuyo periodo de búsqueda fue entre los años 2018 y 2022.

Se recogieron alrededor de 13 publicaciones, de las cuales 7 han sido tomadas en cuenta para la realización de esta revisión bibliográfica, puesto que cumplieron con los criterios que delimitamos en la misma, y entre estas publicaciones se encuentran artículos publicados en revistas de alto impacto médico y científico, presentaciones de casos clínicos, además de varios libros enfocados en el diagnóstico imagenológico y artículos de revisión bibliográfica.

Resultados.

Tumores secretores de VIP.

La presencia de estos durante la infancia es poco común, debido a que en la edad adulta es en donde predominan los tumores pancreáticos. El tiempo medio en ser reconocida la enfermedad, desde el primer síntoma hasta el diagnóstico definitivo es de tres años.

La alta concentración de PIV produce una activación de la cAMP a nivel intracelular, produciendo en los enterocitos una secreción aumentada de electrolitos, seguida de su liberación, junto con agua, a la luz intestinal, lo que origina una diarrea profusa con hipovolemia, y en algunos casos, incluso una insuficiencia renal, que suele ser la causa más frecuente de muerte en tumores secretores de PIV (Farina et al., 2019; Ito & Jensen, 2021).

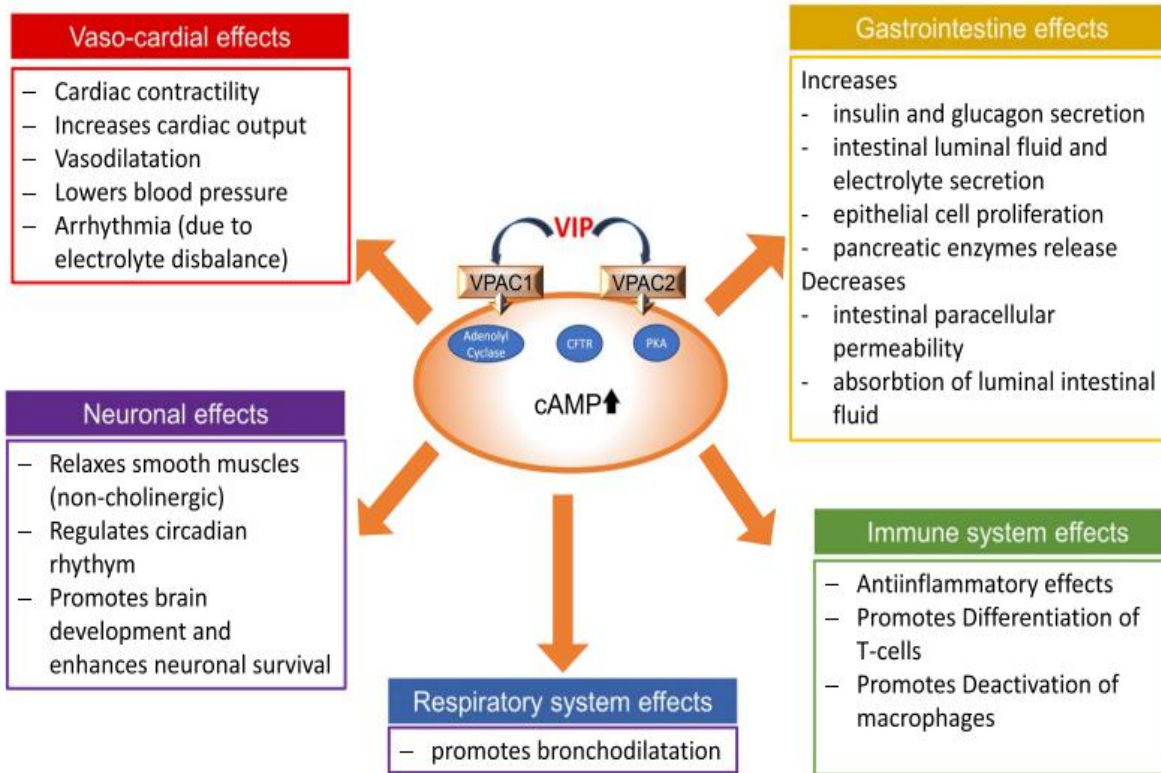


Figura 1. Resumen de los efectos del VIPoma.

Las alteraciones séricas de electrólitos son típicas del síndrome de WDHA. Las hipopotasemias con acidosis metabólica con pocas pérdidas de cloro son constantes. Esto se debe a la reabsorción de cloro en las porciones intestinales terminales, en intercambio con bicarbonato, el cual se pierde en grandes cantidades con las heces. La hipopotasemia se debe, en parte, a las pérdidas intestinales, y por otra parte, a un hiperaldosteronismo resultante debido a deshidratación. Siendo el factor desencadenante de la extrema fatiga que presentan los pacientes. La osteopatía parece ser debida a una estimulación de osteoclastos a través de la PIV por un mecanismo parecido al de la parathormona. El resultado es una osteopenia con niveles normales de fosfatasa alcalina (Abdullayeva, 2019; Bonilla et al., 2021).

El diagnóstico de un tumor secretor de PIV está basado en la clínica que contempla diarrea acuosa, que no cede con restricción de alimentos o líquidos por vía enteral con un pH elevado, debido a la excreción de bicarbonato con hipopotasemia y una hipo o aclorhidria, además de un aumento en suero de PIV (Normal < 20 pmol/L).

Otros síntomas facultativos que deben ser tomados en cuenta son el rubor, debido a vasodilatación, una hipercalcemia, hipomagnesemia, hiperglucemia e hipo o aclorhidria. Una vez establecido el diagnóstico clínico y serológico, el diagnóstico de localización debe incluir un estudio de ecografía abdominal y además en casos muy específicos, incluso una resonancia magnética. En cuanto al diagnóstico diferencial se ven incluidas todas las formas de diarrea, sobre todo crónicas secretorias, pero en la enfermedad de Verner-Morrison, la hipopotasemia es muy acentuada, además de una reducción de la secreción ácida gástrica (Sánchez-Salazar et al., 2021).

El tratamiento de elección es la extirpación del tumor causante del cuadro una vez restablecido un equilibrio hidroelectrolítico. Durante la infancia, es casi siempre posible la extirpación completa del tumor, llegando a la curación, mientras que en la edad adulta, debido a la aparición de metástasis o a la existencia de microtumores pancreáticos múltiples, la curación no siempre es posible. En estos casos, se realiza una hormonoterapia intravenosa con somatostatina (150- 250 μ g/h) o análogos, dando buenos resultados.

En casos de afectación hepática, se recomienda una quimioterapia con streptozotocina y 5-fluorouracilo. Debe tomarse en consideración dentro de las complicaciones postoperatorias, la hipersecreción gástrica de rebote por estímulo de gastrina y sobrecarga de volumen intravascular proveniente del lumen intestinal, lo cual se evita con la administración perioperatoria de octreotide e inhibidores de la bomba de protones (Abdullayeva, 2019).

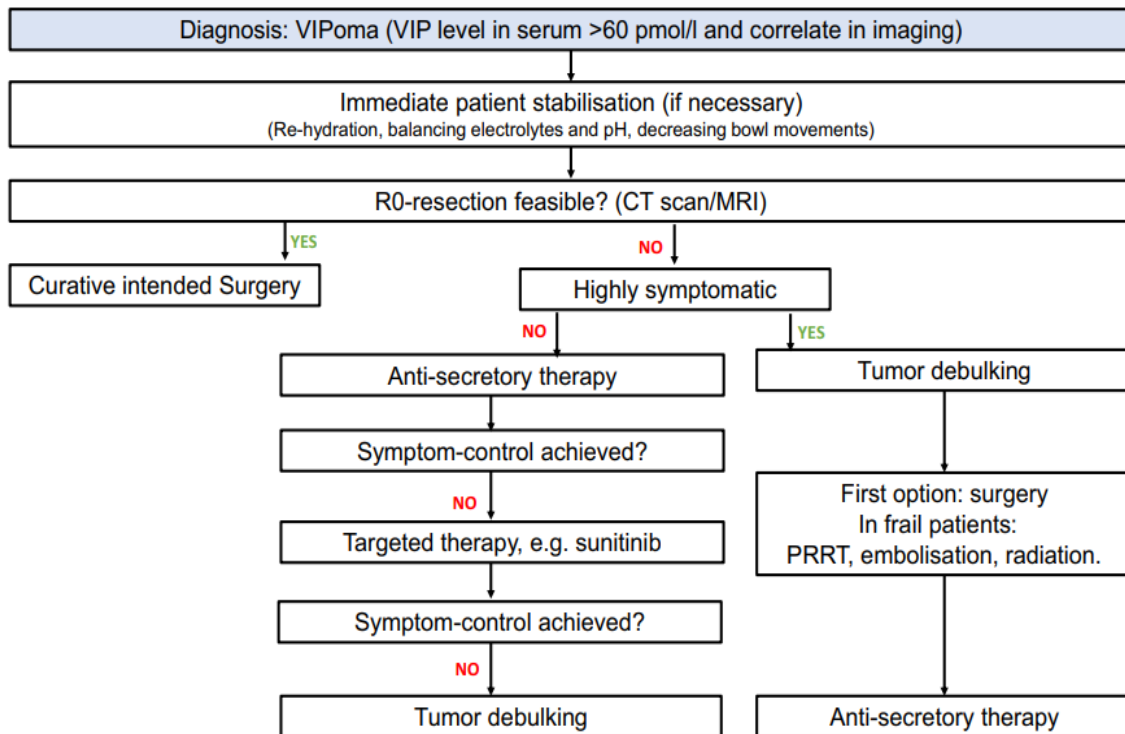


Figura 2. Algoritmo para la toma de decisiones frente al tratamiento para VIPoma metastásico y no metastásico.

El diagnóstico se basa en dos pasos fundamentales: identificar la presencia de hipersecreción del VIP, con el cuadro clínico compatible y valores del péptido superior a 75 pg/ml, lo que debe ser confirmado con una segunda muestra. El segundo paso es localizar el tumor, por medio de diversas técnicas, incluyendo TAC de abdomen, endosonografía, resonancia magnética, tomografía con emisión de positrones y octreoscan. Primero, es importante descartar, las causas más frecuentes de diarrea crónica, y en caso de alta sospecha clínica, se solicita una TAC de abdomen, cuyos hallazgos van a ser una lesión en el cuerpo de páncreas, y además confirmar o descartar la presencia de enfermedad metastásica, al menos macroscópica. Se puede complementar el estudio con una endosonografía para tomar una biopsia en el preoperatorio (Brugel et al., 2021).

Las determinaciones de VIP se pueden realizar por diferentes inmunoensayos (RIAs, ELISAs), los cuales incluyen una etapa de extracción previa con columnas cromatográficas, que hace más engorrosa y cara su determinación. Recientemente, en países desarrollados, se realiza una prueba de ELISA, que no requiere extracción previa, siendo esta la metodología empleada en este estudio. Hasta ahora, en nuestro país no se dispone de la medición de VIP en forma rutinaria, y este caso demuestra su utilidad tanto para confirmar el diagnóstico así como también el seguimiento (Azizian et al., 2021; Sánchez-Salazar et al., 2021).

Con respecto a la etapificación, dado los pocos casos descritos, no existe un consenso, pero es importante descartar, la presencia de metástasis hepáticas, compromiso ganglionar y excepcionalmente cutáneo.

El tratamiento del VIPoma, en primera instancia, es la corrección de los trastornos ácido-base e hidroelectrolíticos. El octreotide, análogo de la somatostatina, puede controlar la diarrea hasta en 80% de los casos, pero es importante tomar en cuenta, que se produce taquifilaxis. Los glucocorticoides podrían disminuir los síntomas en 50% de los pacientes. El uso de interferon α podría producir estabilización del tumor en 20-40% de los pacientes; sin embargo, su uso se ha limitado, dado los efectos adversos, pero podría ser útil en pacientes que no responden al octreotide solo (García-Ramos & Delgado-Vera, 2022).

La quimioterapia tiene un rol menor en estos tumores. Algunos pacientes han recibido quimioterapia con streptozocina y doxorubicina; sin embargo, la incierta eficacia y toxicidad de la misma ha frenado su uso como terapia de primera línea en pacientes con tumores pancreáticos metastáticos. Existe una forma excepcional de terapia, como es la ablación con radiofrecuencia, que ha sido utilizada con éxito en ciertos casos aislados de VIPoma con metástasis hepáticas. En presencia de tumores de la cola del páncreas, en los que se realizó esplenectomía, se recomienda el uso de la vacuna trivalente (Azizian et al., 2022; McIntyre, 2022).

En cuanto a lo que respecta al pronóstico, este es mejor que el adenocarcinoma de páncreas. El promedio de lapso de vida de los pacientes con VIPoma es de 103 meses. Factores de buen pronóstico son un tamaño tumoral menor a 4 cm, la ausencia de metástasis, y edad entre 40 y 60 años. En nuestro caso, hay elementos que comprometen desfavorablemente el pronóstico como son el tamaño tumoral, el compromiso de la cápsula, y el porcentaje de células con tinción para Ki 67 (Sánchez-Salazar et al., 2021; Rastogi et al., 2018).

Clasificación histopatológica de 2017 de la OMS de los TNEp	
	Numero de mitosis/ Ki67
Tumores bien diferenciados	
• G1	<2
• G2	3-20
• G3	>20
Tumores indiferenciados = carcinoma neuroendocrino	>20

Figura 3. Clasificación histopatológica de 2017 de la OMS de los TNEp.

Discusión.

Los Tumores secretores de VIP muestran que la presencia de estos durante la infancia es poco común; sin embargo, en la edad adulta es en donde predomina este síndrome.

Se presentan varias alteraciones séricas de electrolitos que son típicas del síndrome de WDHA, como por ejemplo, las hipopotasemias que son provocadas por las pérdidas intestinales, y por otra parte, a un hiperaldosteronismo debido a deshidratación, acidosis metabólica con pocas pérdidas de cloro, debido a la reabsorción de cloro en las porciones intestinales terminales, en intercambio con bicarbonato, el cual se pierde en grandes cantidades con las heces.

Para poder llegar al diagnóstico de un tumor secretor de PIV, debe ser basado en la clínica que contemplará varios signos y síntomas presentes en el paciente como por ejemplo: diarrea acuosa que no cede con restricción de alimentos o líquidos por vía enteral con un pH elevado, debido a la excreción

de bicarbonato con hipopotasemia y una hipo o aclorhidria, además de un aumento en suero de PIV (Normal < 20 pmol/L); de la misma manera, es importante examinar si el paciente presenta rubor, debido a vasodilatación, una hipercalcemia, hipomagnesemia, hiperglucemia e hipo o aclorhidria. Es fundamental plantear un diagnóstico clínico y serológico, además de incluir estudios de imagen como la ecografía abdominal, y en casos específicos, una resonancia magnética.

Se considera que el tratamiento de elección es la extirpación del tumor una vez que ya se haya logrado una estabilización con respecto al equilibrio hidroelectrolítico. Hay dos aspectos a tomar en cuenta, como es que en la infancia, es casi siempre posible la extirpación completa del tumor, mientras que en la edad adulta, por la posible presencia de metástasis o existencia de microtumores pancreáticos múltiples, la curación no siempre será posible, y como alternativa en estos casos, se realiza una hormonoterapia intravenosa con somatostatina (150- 250 µg/h) o análogos dando buenos resultados. El autor de este trabajo no desea culminar este artículo sin dejar de mencionar el manejo de los TNEp-s (Tumores neuroendocrinos pancreáticos), los cuales son de interés para la literatura especializada. Se presenta a continuación una tabla que representa un esquema de manejo de los TNEp-s.

Tabla 1. Esquema del manejo de los TNEp-s (Tumores neuroendocrinos pancreáticos).

Clasificación Histopatológica y estadiaje TNEp-s	
TNEp-s bien diferenciados G1/G2	<ul style="list-style-type: none"> • Resección quirúrgica • Vigilancia activa dependiendo del tamaño tumoral
TNEp-s bien diferenciados G1/G2	<ul style="list-style-type: none"> • Localizado: Cirugía • Tumor funcionante, muy sintomático y metastásico: cirugía citoreductora • Inhibidores de la mTOR (everolimus) y de la tirosina quinasa (sunitinib)
TNEp-s indiferenciados	<ul style="list-style-type: none"> • Localizado: Cirugía • Tumor funcionante, muy sintomático y metastásico: cirugía citoreductora • Quimioterapia basada en cisplatino • Nivolumab o pembrolizumab

CONCLUSIONES.

En síntesis, si bien el VIPoma constituye una etiología excepcional de diarrea secretora, se debe considerar en el diagnóstico diferencial una vez descartadas las causas más frecuentes de esta, y especialmente, frente a un cuadro clínico grave, con trastornos hidroelectrolíticos marcados.

El diagnóstico se basa en dos pasos fundamentales: identificar la presencia de hipersecreción del VIP, con el cuadro clínico compatible y valores del péptido superior a 75 pg/ml, lo que debe ser confirmado con una segunda muestra. El segundo paso es localizar el tumor, lo que puede ser hecho con diversas técnicas, incluyendo TAC de abdomen, endosonografía, resonancia magnética y tomografía con emisión de positrones. La resección quirúrgica sigue el pilar de tratamiento y se ha observado la remisión completa de la sintomatología.

El objetivo final de esta revisión bibliográfica es incluir como diagnóstico diferencial al síndrome de Verner Morrison con base en los hallazgos clínicos en pacientes con trastornos hidroelectrolíticos, importantes a causa de diarrea acuosa, para así tener una idea clara sobre el manejo de los pacientes con esta patología, sin dejar de lado, los métodos de abordaje de diagnóstico como estudios de imagen con el propósito de minimizar complicaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Abdullayeva, L. (2019). VIPoma: Mechanisms, clinical presentation, diagnosis and treatment (Review). *World Academy of Sciences Journal*, 1(5), 229-235.
<https://doi.org/10.3892/wasj.2019.22>
2. Azizian, A., König, A., & Ghadimi, M. (2022). Treatment options of metastatic and nonmetastatic VIPoma: a review. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 1-8.
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00423-022-02620-7.pdf>

3. Azizian, A., König, A., Hartmann, A., Schuppert, F., Seif Amir Hosseini, A., Kitz, J., & Ghadimi, M. (2021). Surgical treatment of metastatic VIPoma: a case report. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 14, 17562848211051132. <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/17562848211051132>
4. Bonilla, C., Rusinque, J., Uribe, C., Carias, A., & Contreras, M. L. (2021). Pancreatic VIPoma as a Differential Diagnosis in Chronic Pediatric Diarrhea: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Medical Cases*, 12(5), 195-201. <https://doi.org/10.14740/jmc3535>
5. Brugel, M., Walter, T., Goichot, B., Smith, D., Lepage, C., Cao, C. D., Hautefeuille, V., Rebours, V., Cadiot, G., & de Mestier, L. (2021). Efficacy of treatments for VIPoma: A GTE multicentric series. *Pancreatology*, 21(8), 1531-1539. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2021.08.001>
6. Farina, D., Krogh, K., & Boike, J. (2019). Chronic Diarrhea Secondary to Newly Diagnosed VIPoma. *Case Reports in Gastroenterology*, 13(1), 225-229. <https://doi.org/10.1159/000494554>
7. García-Ramos, H., & Delgado-Vera, W. (2022). Vipoma asociado a dermatomiositis, tiroiditis de Hashimoto y pancreatitis autoinmune (síndrome poliglandular tipo 3C). *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*, 35(1), 27-31. <http://51.79.48.69/index.php/spmi/article/view/653/721>
8. Goldman, L., Ausiello, D., & Schafer, A. (2021). *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna*. Barcelona: Elsevier Health Sciences. [https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=SkEoEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=9.%09Hussain,+K.+\(2021\).+Hipoglucemia+y+trastornos+de+las+c%C3%A9lulas+de+los+islotes+pancre%C3%A1ticos.+En+Goldman-Cecil.+Tratado+de+medicina+interna+\(26.a+ed.\).+Elsevier.&ots=VCeJ63PiKn&sig=7dOQTIRvWtI8OXE5-ZSrJSsvNDY#v=onepage&q&f=false](https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=SkEoEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=9.%09Hussain,+K.+(2021).+Hipoglucemia+y+trastornos+de+las+c%C3%A9lulas+de+los+islotes+pancre%C3%A1ticos.+En+Goldman-Cecil.+Tratado+de+medicina+interna+(26.a+ed.).+Elsevier.&ots=VCeJ63PiKn&sig=7dOQTIRvWtI8OXE5-ZSrJSsvNDY#v=onepage&q&f=false)

9. Ito, T., & Jensen, R. T. (2021). Perspectives on the current pharmacotherapeutic strategies for management of functional neuroendocrine tumor syndromes. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 22(6), 685-693. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1845651>
10. McIntyre, R. (2022). The VIPoma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 93(5), 567-571.
11. Panchal, R., Cottrell-Cumber, S., & Anderson, C. D. (2022). Localization of VIPoma with NETSpot. *The American Surgeon*, 31348221086797. <https://europepmc.org/article/med/35435004>
12. Rastogi, A., Priya, V., Haldar, R., & Riaz, R. (2018). Paediatric VIPoma: A Jamboree of Electrolytes. *Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation*, 46(2), 158-160. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5937463/pdf/tard-46-1-158.pdf>
13. Sánchez-Salazar, S., Torres-Alzate, S., Muñoz-Cortés, V. M., Builes-Barrera, C. A., Gutiérrez-Montoya, J. I., & Román-González, A. (2021). VIPoma: a rare cause of diarrhea. A case report. *Revista de la Facultad de Medicina*, 69(3), 1-6. <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v69n3/0120-0011-rfmun-69-03-e500.pdf>
14. Townsend, C. (2021). *Sabiston textbook of surgery E-Book: the biological basis of modern surgical practice*. Missouri: Elsevier Health Sciences. [https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=tOcSEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Stomach h.+En+Sabiston+Textbook+of+Surgery+\(21st+ed.\).+Elsevier.&ots=yYZt8AJNB8&sig=YnXY7FV-NcGyJ5R0HPzeTR74kX8#v=onepage&q&f=false](https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=tOcSEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Stomach.+En+Sabiston+Textbook+of+Surgery+(21st+ed.).+Elsevier.&ots=yYZt8AJNB8&sig=YnXY7FV-NcGyJ5R0HPzeTR74kX8#v=onepage&q&f=false)

DATOS DE LOS AUTORES.

1. **Alejandro Sebastián Mayorga Garcés.** Máster Universitario en Epidemiología y Salud Pública. Docente de la Universidad Regional Autónoma de Los Andes Ambato, Ecuador. E-mail: ua.alejandromayorga@uniandes.edu.ec

2. **Gabriela Paola Borja Vega.** Estudiante de la Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato Ecuador. E-mail: ma.gabrielapbv97@uniandes.edu.ec
3. **Carol Estefanía Sánchez Palacios.** Estudiante de la Universidad Regional Autónoma de Los Andes Ambato, Ecuador. E-mail: ma.carolesp27@uniandes.edu.ec

RECIBIDO: 18 de octubre del 2022.

APROBADO: 26 de noviembre del 2022.