

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“TRATAMIENTO CON NEUROMODULADORES EN LA
ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFAGICO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

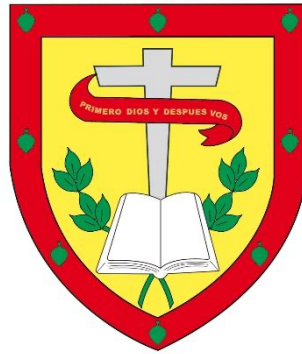
AUTOR: EVELYN PAOLA RODAS MATUTE

DIRECTORA: DRA. PAOLA VERONICA ORELLANA BERNAL

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“TRATAMIENTO CON NEUROMODULADORES EN LA
ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFAGICO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: EVELYN PAOLA RODAS MATUTE

DIRECTOR: DRA. PAOLA VERONICA ORELLANA BERNAL

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Evelyn Paola Rodas Matute portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0105854731. Declaro ser el autor de la obra: "**Tratamiento con Neuromoduladores en la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico**", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 16 de febrero de 2024

F: 

Evelyn Paola Rodas Matute

C.I. 0105854731

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado " **Tratamiento con Neuromoduladores en la Enfermedad por Reflujo Gastroesofagico** " realizado por **Evelyn Paola Rodas Matute** con documento de identidad No. **0105854731**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 16 de febrero de 2024

F:



Dr. Paola Orellana B
Especialista en Gastroenterología
C.I: 0104186814

Dr. Paola Veronica Orellana Bernal

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Dedico esta tesis y todo el esfuerzo de este tiempo transcurrido en la carrera a mi hijo y madre que han sido mi pilar en cada paso que doy.

AGRADECIMIENTO

Agradezco primeramente a Dios, por permitirme estar aquí hoy y ahora. Por dejarme vivir este tiempo tan maravilloso. A El, toda mi gratitud. Gracias a mi madre por su enseñanza y que sin su presencia y apoyo, este constante estudio y años de carrera no habría sido posible.

Estoy agradecida con mi hijo que por el yo pude seguir adelante día a día con este sueño de convertirme en médica, tratando de ser el mejor ejemplo para él.

A mi tutora Dra. Paola Orellana por su esfuerzo y dedicación, quien, con sus conocimientos, su experiencia, su paciencia y su motivación ha logrado en mí que pueda terminar este proyecto con éxito, al igual a los docentes y compañeros que me guiaron a realizarla.

Agradezco a la Universidad Católica de Cuenca por permitirme cursar estos cinco años de carrera y conocer a mis compañeros que han formado una parte fundamental de la misma.

RESUMEN

Introducción: La Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico (ERGE) impacta de manera considerable la calidad de vida, representando un desafío en su manejo clínico, especialmente en aquellos pacientes con una respuesta parcial a los inhibidores de la bomba de protones. Recientemente, los neuromoduladores se han posicionado como una opción terapéutica prometedora en este contexto, influyendo en la motilidad gastrointestinal y la percepción del dolor a través de la modificación de la transmisión de señales en el sistema nervioso.

Metodología: Este estudio revisó los neuromoduladores utilizados para el tratamiento de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. Se seleccionaron artículos primarios relevantes, publicados en revistas de alto impacto en los últimos 10 años y en idioma en inglés o español. La búsqueda avanzada se realizó en bases de datos como PubMed, Scopus y Web of Science. Se identificaron inicialmente 298, de los cuales 6 cumplieron con los criterios de elegibilidad y fueron analizados.

Resultados: Los estudios revisados presentaron resultados mixtos. Mientras que los agonistas del receptor 5-HT₄ no mostraron mejoría significativa en los síntomas de ERGE en comparación con placebo, los antidepresivos como el citalopram y la amitriptilina ofrecieron alivio en una proporción significativa de pacientes con ERGE. No se encontraron beneficios concluyentes de la combinación de mosaprida con los inhibidores de la bomba de protones o de la acotiamida sobre la terapia estándar.

Conclusiones: Los neuromoduladores exhiben un perfil de eficacia variado en el tratamiento de la ERGE. A pesar de su potencial, especialmente en el manejo de trastornos de sensibilidad visceral, la evidencia actual es insuficiente para recomendar su uso amplio en la práctica clínica sin una selección rigurosa del paciente. Se requieren investigaciones adicionales para determinar qué subgrupos de pacientes pueden obtener un beneficio significativo de esta modalidad terapéutica.

Palabras clave: Receptores de Neurotransmisores, Reflujo Gastroesofágico, Resultado del tratamiento, Terapéutica.

ABSTRACT

Introduction: Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) considerably impacts the quality of life, representing a challenge in its clinical management, especially in those patients with a partial response to proton pump inhibitors. Recently, neuromodulators have been positioned as a promising therapeutic option in this context, influencing gastrointestinal motility and pain perception through modification of signal transmission in the nervous system.

Methodology: This study reviewed the neuromodulators used to treat Gastroesophageal Reflux Disease. Relevant primary articles were selected, all published in high-impact journals in English or Spanish in the last ten years. The advanced search was performed in PubMed, Scopus, and Web of Science databases. A total of 298 were initially identified, of which six met the eligibility criteria and were analyzed.

Results: The studies reviewed presented mixed results. While 5-HT₄ receptor agonists showed no significant improvement in GERD symptoms compared to placebo, antidepressants such as citalopram and amitriptyline offered relief in a significant proportion of GERD patients. No conclusive benefit of the combination of mosapride with proton pump inhibitors or acotiamide over standard therapy was found.

Conclusions: Neuromodulators exhibit a varied efficacy profile in the treatment of GERD. Despite its potential, especially in managing visceral sensitivity disorders, current evidence is insufficient to recommend its widespread use in clinical practice without rigorous patient selection. Further research is required to determine which patient subgroups may benefit significantly from this therapeutic modality.

Keywords: Neurotransmitter Receptors, Gastroesophageal Reflux, Treatment Outcome, Therapeutics.

ÍNDICE

0.	RESUMEN.....	7
0.1	ABSTRACT.....	8
1.	INTRODUCCIÓN	10
2.	MÉTODOLOGÍA	11
2.1.	Tipo de estudio.....	11
2.2.	Criterios de Elegibilidad	11
2.3.	Fuentes de información.....	11
2.4.	Búsqueda y selección de evidencia.....	11
2.5.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	12
3.	OBJETIVO GENERAL.....	12
4.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
5.	DESARROLLO DEL TRABAJO	13
5.1.	Neuromoduladores en ERGE.....	15
6.1.1	Tabla 1: Tipos de Neuromoduladores según el estudio	17
6.1.2	Tabla 2: Interpretación de Resultados del uso de neuromoduladores para ERGE	18
	Interpretación de Resultados del uso de neuromoduladores para ERGE	18
7.	DISCUSIÓN	20
8.	CONCLUSIONES	22
9.	BIBLIOGRAFÍA	23
10.	ANEXOS	26

1. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico (ERGE) se categoriza como una enfermedad digestiva predominante que plantea significativos problemas en la medicina contemporánea. Caracterizada por el retorno del contenido gástrico al esófago, provoca síntomas disruptivos y potenciales complicaciones, afectando a una proporción considerable de la población global. La ERGE no solo afecta la calidad de vida debido a sus manifestaciones clínicas como la pirosis y regurgitación, sino que también puede conducir a condiciones más graves, como la esofagitis erosiva y el esófago de Barrett, aumentando así la importancia de encontrar terapias eficaces y personalizadas (1–3).

En la búsqueda de tratamientos innovadores, la atención se ha desplazado hacia los neuromoduladores, fármacos que alteran la señalización neural y que ofrecen un enfoque distinto para el manejo de la ERGE. Estos agentes, que incluyen agonistas de los receptores 5-HT₄ y antidepressivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los antidepressivos tricíclicos, prometen abordar tanto la motilidad gastrointestinal deficiente como la sensibilidad visceral exacerbada. Estudios recientes han puesto a prueba estos neuromoduladores, buscando evidencia que respalde su uso clínico y comprendiendo mejor su mecanismo de acción en el contexto de la ERGE (4–6).

Sin embargo, la eficacia de los neuromoduladores en la práctica clínica ha demostrado ser una mezcla de resultados prometedores y limitaciones. Mientras algunos estudios han mostrado una mejora significativa en los síntomas de ERGE, otros no han logrado distinguirse del placebo, indicando una respuesta heterogénea entre la población de pacientes. Esta variabilidad en los resultados ha generado un debate sobre la viabilidad de los neuromoduladores como una estrategia terapéutica estándar para la ERGE, especialmente en aquellos pacientes que no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales como lo son los inhibidores de la bomba de protones (IBP) (6–8).

La relevancia de este estudio radica en su objetivo de consolidar y analizar la información existente sobre la efectividad de los neuromoduladores en el tratamiento de la ERGE, proporcionando una visión crítica de su potencial terapéutico. Uno de los objetivos por los cuales se debe clasificar el papel en la terapéutica de esta patología es indispensable para obtener eficacia en las decisiones clínicas. Así mismo, mejorar los resultados de los pacientes. De acuerdo a la medicina basada en evidencia, esta revisión bibliográfica tiene como objetivo dar a conocer de manera más exhaustiva los neuromoduladores y el papel que cumple en esta patología (9,10).

2. MÉTODOLÓGÍA

2.1. Tipo de estudio

Se trató de un estudio no experimental de tipo descriptivo, revisión bibliográfica.

2.2. Criterios de Elegibilidad

Para la elección de los artículos se tomó en consideración aquellos estudios primarios que reporten el uso de neuromoduladores como terapia coadyuvante o terapia para el manejo de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, además que proporcionen y distingan los beneficios del tratamiento con neuromoduladores. Se seleccionaron artículos publicados en los últimos 10 años. Además, el lenguaje de elección para la selección de artículos en esta revisión fue Inglés/español. No se consideró ningún estudio secundario

2.3. Fuentes de información

La búsqueda se realizó en bases de datos clave como PubMed (Biblioteca Nacional de Salud), Scopus y Web of Science. Se empleó una estrategia de búsqueda estructurada utilizando términos DeCS/MeSH, combinados mediante operadores booleanos “AND” y “OR”. Los términos de búsqueda incluyeron "Receptors, Neurotransmitter", "Therapeutics", “gastroesophageal reflux”, entre otros. La ecuación de búsqueda específica se detalla en los anexos. Cada búsqueda se adaptó a los requerimientos y formatos de las distintas bases de datos.

La ecuación de búsqueda se describe a continuación: (neuromodulator OR neuromodulators OR Receptors, Neurotransmitter) AND (Therapy OR Treatment OR Treatment outcome OR ("Therapeutics"[MeSH])) AND (gastroesophageal reflux OR ("Gastroesophageal Reflux"[Mesh])). Cada una de las ecuaciones se adaptaron según los gestores bibliográficos. **(Ver Anexos)**

2.4. Búsqueda y selección de evidencia

Utilizando esta estrategia de búsqueda, se recuperaron 298 estudios publicados desde el 2013 hasta octubre de 2023. No se realizaron búsquedas adicionales. Esta revisión consideró toda información obtenida de las bases de datos relacionadas al uso de neuromoduladores y ERGE. Se realizó una depuración de los datos para eliminar duplicados. Para esto, se empleó la funcionalidad de detección de duplicados del software en línea Rayyan. Este proceso resultó en la detección de 20 registros duplicados, los cuales se eliminaron tras verificar título y autor. Para la selección de los artículos se procedió a la lectura de título y abstract mediante el software en

línea Rayyan, esto permitió verificar que los artículos obtenidos cumplan con los criterios de elegibilidad, quedando un número de 6 artículos **Anexo 1**.

2.5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La interrogante formulada fue: "¿Cuáles son los neuromoduladores que se utilizan para el tratamiento de ERGE?".

3. OBJETIVO GENERAL

- Detallar el tratamiento con neuromoduladores en la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico.

4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Indicar los criterios diagnósticos de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico.
- Describir el abordaje inicial al cuadro clínico en Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico
- Distinguir los beneficios del tratamiento con neuromoduladores en Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico.

5. DESARROLLO DEL TRABAJO

ERGE o GERD

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), prevalente en un 18,1% a 27,8% en América del Norte, es una patología digestiva caracterizada por la retrodifusión del contenido gástrico hacia el esófago, provocando síntomas disruptivos y posibles complicaciones. El signo más distintivo de la ERGE es la pirosis, definida como una sensación de quemazón retroesternal que se extiende hacia la orofaringe, secundaria al reflujo ácido esofágico. Esta pirosis frecuentemente se acompaña de un sabor amargo en la cavidad oral y/o regurgitación. Además, la ERGE figura como una etiología notable de dolor torácico no cardiogénico. Los síntomas cardinales incluyen pirosis, regurgitación, sensación de plenitud esofágica, disfagia, dolor torácico y eructos (1–3).

Los síntomas extraesofágicos asociados a la ERGE se atribuyen principalmente al reflujo laringofaríngeo, manifestándose como constante necesidad de aclarar la garganta y disfonía. Adicionalmente, el reflujo ácido es un factor desencadenante reconocido de broncoespasmo, el cual puede intensificar patologías asmáticas preexistentes, resultando en tos, disnea y sibilancias. Un subconjunto de pacientes con ERGE también presenta náuseas y episodios de vómito crónico (4–6).

Fisiopatología

La fisiopatología del ERGE implica una serie de factores combinados. Estos incluyen un exceso en el retorno del contenido gástrico secundario, un mal funcionamiento de la barrera antirreflujo, un aclaramiento esofágico anormal, una alteración en la resistencia de la mucosa y un aumento en la sensibilidad de la mucosa esofágica al contenido refluído. El reflujo gastroesofágico ocurre cuando la presión del esfínter esofágico inferior (EEI) es más baja que la presión intragástrica (en personas sanas la presión intragástrica en reposo es de aproximadamente 10-30 mmHg), y por ende el reflujo ocurre libremente del estómago hacia el esófago (reflujo libre) o durante periodos de contracción abdominal (contracción de la pared abdominal que incrementa la presión intragástrica). Se destacan dos factores primordiales: la composición del reflujo (ácido clorhídrico y pepsina) y las defensas esofágicas comprometidas (integridad epitelial disminuida, sensibilización nociocéptica, aclaramiento esofágico ineficiente, y en casos avanzados, inversión del gradiente gastroesofágico). Respecto a la composición del reflujo, el ácido clorhídrico (HCl) emerge como el agente más lesivo del jugo gástrico, siendo un factor crítico en la irritación esofágica y la generación de síntomas. Los ácidos biliares, en sinergia con el HCl, pueden intensificar los efectos citotóxicos, especialmente en el contexto del reflujo duodenogastroesofágico. Por otro lado, aunque la pepsina contribuye a menos del 20% de la

digestión proteica gastrointestinal, su capacidad para hidrolizar diversas proteínas y su liberación esofágica implican un potencial daño significativo a estructuras adyacentes (7,8).

El interés en las aferencias neuronales ha cobrado relevancia en la ERGE no erosiva, enfocándose en los avances terapéuticos dirigidos a las vías neuronales involucradas en la percepción de síntomas relacionados con la ERGE. Los neuromoduladores esofágicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los antidepresivos tricíclicos, han mostrado eficacia en el tratamiento de la pirosis resistente a los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Además, la alteración del flujo anterógrado del contenido esofágico y gástrico aumenta el tiempo de exposición de la mucosa esofágica al reflujo, exacerbando el daño mucoso por componentes cáusticos y disminuyendo el aclaramiento esofágico (8–11).

Diagnóstico

Según el consenso de Lyon sobre el diagnóstico de ERGE, la anamnesis clínica, los resultados de cuestionarios específicos y la respuesta a la terapia antisecretora por sí solos no son suficientes para un diagnóstico definitivo de ERGE, estos elementos son cruciales para determinar la necesidad de investigaciones adicionales. Los criterios diagnósticos concluyentes en las evaluaciones esofágicas incluyen la presencia de esofagitis erosiva de grados C y D según la clasificación de Los Ángeles (LA), Barrett esofágico de segmento largo o estenosis pépticas en endoscopias, o un tiempo de exposición al ácido esofágico distal (AET) superior al 6% en monitoreo ambulatorio de pH o de impedancia-pH. Es importante destacar que una endoscopia esofágica normal no descarta la ERGE, pero sí aporta información complementaria para refutarla (12,13).

En cuanto a las defensas esofágicas, la integridad estructural del epitelio esofágico, los factores a nivel del reflujo y del esófago contribuyen a la patogénesis y presentación de la ERGE. En cuanto al reflujo, las acciones de la pepsina y el ácido gástrico sobre el epitelio esofágico dependen de “roturas” en la pared celular. Como ocurre con cualquier epitelio, el esófago consta de complejos de unión intercelular que sirven para mantener la integridad epitelial y permiten el transporte entre células y la transmisión de señales (13,14).

Sin embargo, se recomienda la endoscopia en presencia de síntomas de alarma y para la detección de pacientes con alto riesgo de complicaciones (es decir, esófago de Barrett, incluidos aquellos con síntomas crónicos y/o frecuentes, edad > 50 años, raza caucásica y obesidad central). Los síntomas de alarma incluyen disfagia (dificultad para tragar) y odinofagia (dolor al tragar), que pueden representar la presencia de complicaciones como estenosis, ulceración y/o malignidad.

Otros signos y síntomas de alarma incluyen, entre otros, anemia, sangrado y pérdida de peso (15,16).

Tratamiento convencional

Evaluación de pacientes con ERGE debe incluir detección de síntomas de alarma para determinar la necesidad de endoscopia urgente. En ausencia de estos, la intervención inicial implica modificaciones en el estilo de vida, con evidencia sólida respaldando la elevación de la cabecera de la cama entre quince a veinte centímetros. Se aconseja evitar factores agravantes como el tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, ingestas copiosas nocturnas, dietas ricas en grasas y, en individuos con sobrepeso, se recomienda la reducción de peso. Los tratamientos farmacológicos primarios son los antagonistas de los receptores de histamina H₂ (ARH₂) y los IBP. Los bloqueadores H₂ atenúan la secreción ácida gástrica mediante la inhibición de la acción de la histamina en células parietales, mientras que los IBP reducen el ácido gástrico secretado por estas células. Aunque los ARH₂ son ligeramente superiores al placebo, los IBP representan la terapia más efectiva para ERGE sin contraindicaciones. Los IBP, administrados una o dos veces al día (preferiblemente 30-60 minutos antes de las comidas) durante un periodo de ocho semanas, son la clase más potente de antiácidos. En casos de ERGE refractaria a IBP, la adición de un bloqueador H₂ nocturno puede ser beneficiosa (16–18).

5.1. Neuromoduladores en ERGE

Los neuromoduladores son sustancias que alteran la transmisión de señales en el sistema nervioso. Su aplicación se centra en el tratamiento de trastornos gastrointestinales, como la enfermedad de reflujo gastroesofágico (19–21). La serotonina o 5 hidroxitriptamina (5-HT) se ubica principalmente en el aparato digestivo (95%), es sintetizada y acumulada en las células enterocromafines intestinales. Se libera como respuesta a cambios en el músculo liso intestinal y a agentes dañinos. Tiene dos funciones principales: neurotransmisor del sistema nervioso entérico y como molécula iniciadora de la transducción sensorial de la mucosa. La 5-HT interviene en el mecanismo de la náusea, vómito, secreción intestinal y reflejos peristálticos. Estas sustancias, como el revexeprida (un agonista del receptor 5-HT₄) y el citalopram o la amitriptilina, explorados, actúan modificando la actividad neuronal para influir en la motilidad gastrointestinal y reducir síntomas como el reflujo ácido y el dolor torácico funcional. Los neuromoduladores ofrecen un enfoque terapéutico innovador, buscando equilibrar la función del sistema nervioso en el contexto gastrointestinal, aunque los resultados varían, resaltando la complejidad de su aplicación y la necesidad de una evaluación individualizada para cada paciente. (22–25)

Estos fármacos, lejos de ser participantes pasivos, juegan un papel crucial en la modificación de la transmisión nerviosa. Su influencia en la motilidad gastrointestinal y la percepción del dolor es de particular interés. Por ejemplo, consideremos los agonistas del receptor 5-HT₄ como el revexeprida. Estos agentes, al acelerar el vaciado gástrico y fortalecer la función del esfínter esofágico inferior, podrían mejorar significativamente los síntomas de la ERGE. Pero su impacto no se detiene ahí; estos neuromoduladores también se enfocan en la sensibilidad visceral, un aspecto crítico en la ERGE (25–29).

En este entramado de opciones terapéuticas, los antidepresivos como el citalopram y la amitriptilina emergen como figuras clave. Actuando como neuromoduladores, han demostrado ser efectivos en aliviar los síntomas de la ERGE en aproximadamente la mitad de los pacientes. Sin embargo, la eficacia de estos fármacos no es unánimemente positiva, lo que introduce un matiz de complejidad en su aplicación (30–33).

Más allá de su papel en el sistema nervioso central, los neuromoduladores ejercen una influencia periférica en el dolor esofágico, para esta acción se usan fármacos como los antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, su eficacia en el tratamiento de trastornos esofágicos funcionales es notable. Los antidepresivos, en particular, han demostrado tener un efecto neuromodulador en el tratamiento del dolor crónico, distinto de su impacto en la depresión. Este efecto analgésico puede lograrse con dosis menores y en un período más corto comparado con su uso tradicional (34,35).

Dentro de los antidepresivos tricíclicos, la amitriptilina y la nortriptilina destacan. La Amitriptilina, con su capacidad de inhibir la recaptación de serotonina y noradrenalina, tiene un papel relevante tanto en la depresión como en el dolor crónico neuropático. A pesar de su eficacia, no está exenta de contraindicaciones como infartos recientes o enfermedades cardiovasculares. Por otro lado, la Nortriptilina demostró superiores beneficios en varios estudios relacionados con el tratamiento del dolor. Sin embargo, se recomienda considerar los efectos secundarios asociados a los fármacos, donde se incluye la probabilidad de pensamientos suicidas (4,8,30,31,36).

Por último, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina como la fluoxetina es considerada una de las mejores opciones y se recomienda combinarlos con dosis dobles de omeprazol lo que demostró una mejoría relevante de la acidez en pacientes que no responden a dosis inferiores. Esta combinación terapéutica resulta particularmente efectiva en aquellos pacientes con pruebas de pH normales (3,4,9).

Estos fármacos exhiben variadas características farmacocinéticas. Algunos son absorbidos eficientemente por vía oral, alcanzando concentraciones máximas en el plasma en 1 a 2 horas. La

vida media de ciertos fármacos es corta, alrededor de 1 a 2 horas, y se metabolizan en el hígado. La especificidad y el impacto de la farmacocinética varían, ofreciendo opciones terapéuticas adaptadas a distintas necesidades en el tratamiento de la ERGE.

Estos fármacos abordan los síntomas de la ERGE de diversas maneras: algunos mejoran la motilidad gastrointestinal, acelerando el vaciamiento gástrico; otros influyen en la función motora del estómago; algunos afectan la sensibilidad visceral, especialmente en casos de dolor torácico no cardíaco asociado a la ERGE; mientras que otros reducen la secreción de ácido gástrico de manera prolongada.

6. RESULTADOS

Tras la selección inicial se obtuvieron seis artículos que cumplieron con los criterios de elegibilidad. Las características de los estudios se detallan en la tabla 1.

6.1.1 Tabla 1: Tipos de Neuromoduladores según el estudio

Tabla 1: Características de los Estudios

Autor	Año de Publicación	Población Objetivo	Total, de Población (n)	Población Target (n)	Intervención
Tack, J. et al. (1)	2015	Pacientes con ERGE y síntomas persistentes.	65	34	Revexeprida (5HT4)
Ishimura, N. et al (2)	2015	Adultos sanos.	10	10	Acotiamida
Voulgaris, T. et. Al (3)	2023	Pacientes con dolor torácico funcional (FCP) con síntomas de ERGE	102	32	Citalopram
				34	Amitriptilina
Liu, Q. et. Al (4)	2013	Pacientes con ERGE	587 (basado en 7 ensayos)	Según el ensayo	Mosaprida en combinación con IBP
Takeuchi, T. et. Al (5)	2017	Pacientes con ERGE y FD	98	49 por cada grupo intervención	Acotiamida combinado con rabeprazol
Choung, R. et. al (6)	2014	Pacientes con ERGE.	223	223 (3 grupos de tratamiento)	Pumostetrag (agonista 5HT3) parcial

6.1.2 Tabla 2: Interpretación de Resultados del uso de neuromoduladores para ERGE

Interpretación de Resultados del uso de neuromoduladores para ERGE			
Autor	Terapia	Resultados	Conclusiones
Tack, J. et. al. (19)	Revexeprida (0.5 mg TID)	Revexeprida no ofrece un beneficio adicional para pacientes con ERGE que tenían como base el tratamiento con IBP, el cual no hacía ceder toda su sintomatología.	Revexeprida fue bien tolerado pero no mostró diferencias claras en los parámetros de reflujo en comparación con placebo
Ishimura, N. et. Al (31).	Acotiamida (100 mg TID)	Acotiamida puede no ser útil en mejorar la motilidad o controlar el reflujo en pacientes con ERGE. Acotiamida a 100 mg/TID no estimuló significativamente la función motora esofágica ni redujo los eventos de reflujo gastroesofágico	Se requieren más investigaciones en pacientes con ERGE para determinar la relevancia clínica de acotiamida en este grupo.
Voulgaris, T. et. al (24).	Citalopram (20 mg QD) y Amitriptilina (25 mg BID)	Resalta el potencial de los antidepresivos en el manejo de trastornos de sensibilidad visceral relacionados con ERGE.	Citalopram y amitriptilina son opciones farmacológicas efectivas para alivio sintomático en casi el 50% de los pacientes con FCP (dolor torácico funcional) bien caracterizado
Liu, Q. et. Al (23).	Mosaprida (5mg TID) + IBP	Sugiere que añadir mosaprida al IBP no mejora significativamente el tratamiento de la ERGE	La terapia combinada de mosaprida no es más efectiva que solo los IBP como tratamiento de primera línea. Su eficacia en pacientes resistentes a IBP debe determinarse.
Takeuchi, T. et. Al (20).	Acotiamida (300 mg/día) + Rabeprazol (10 mg) Rabeprazol (20 mg) + Acotiamida (300 mg/día)	Indica que la combinación de Acotiamida con Rabeprazol mejoraron la pirosis, epigastralgia y plenitud gástrica en un 50%, 40% y 46,9% sin diferencias en los cambios de dosis del Rabeprazol.	Ambas terapias fueron efectivas y podrían ser opciones para síntomas persistentes en pacientes con ERGE y dispepsia funcional
Choung, R. et. Al (22).	Pumosestrag (0.2 mg) Pumosestrag (0.5 mg) Pumosestrag (0.8 mg)	Pumosestrag puede no ser adecuado para abordar de manera integral los síntomas de ERGE. Pumosestrag redujo significativamente los eventos de reflujo ácido comparado con placebo	Pumosestrag puede ser una terapia efectiva para reducir los eventos de reflujo ácido en pacientes con ERGE

Los estudios revisados exploran una gama de neuromoduladores para el tratamiento de la ERGE, una condición caracterizada por el reflujo del contenido del estómago hacia el esófago. La variabilidad de las poblaciones objetivo y las intervenciones reflejan la diversidad de enfoques terapéuticos y poblaciones afectadas por esta condición. Las diferencias en las medidas estadísticas indican variaciones en la eficacia y significancia de los tratamientos estudiados. Algunos tratamientos, como el uso de acotiamida y la combinación de citalopram con IBP, parecen prometedores, indicando una posible relevancia clínica en el manejo de la ERGE.

7. DISCUSIÓN

En la exploración del uso de neuromoduladores como tratamiento en la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, se indica los hallazgos positivos y negativos entrelazando una narrativa de potencial terapéutico y limitaciones clínicas. Resulta crucial comprender la farmacocinética. Los efectos adversos más frecuentes dentro de este grupo de fármacos analizados abarcan náuseas, sequedad de boca, somnolencia, insomnio, aumento de la sudoración, temblores, diarrea, esto se compara con lo reportado por Sharma P. et, al. (7), donde evidenciaron síntomas asociados como xerostomía, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria, somnolencia, aumento de peso.

Es así como se reporta que dentro de la familia de fármacos procinéticos; los receptores 5-HT₄, revexeprida y mosaprida. Su acción principal es la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas presinápticas y postsinápticas (motoneuronas), que por un lado aumenta la neurotransmisión nicotínica en los ganglios, y por otro inicia el reflejo peristáltico. Reducen los episodios de reflujo ácido y la eliminación del reflujo esofágico, lo que sugiere una posible eficacia en el tratamiento de la ERGE. Tras el abordaje en su aplicación en el análisis hecho por Tack, J. et. al. en pacientes con ERGE que mantenían síntomas a pesar de recibir terapia con IBP, estos no demostraron eficacia superior al placebo, concluyendo que el revexeprida no controla la regurgitación en este grupo de pacientes. Los resultados de ambos ensayos desafían la suposición teórica de que los agonistas del receptor 5-HT₄ podrían beneficiar a los pacientes con ERGE debido a su efecto procinético (19).

Un análisis sistemático sobre la combinación de mosaprida con los IBP no demostró una eficacia superior sobre la monoterapia con IBP. Este hallazgo pone en duda la utilidad de añadir procinéticos como el mosaprida al régimen de tratamiento estándar para la ERGE (19,31).

Los procinéticos; antagonista de los receptores muscarínicos presinápticos estudiados, acotiamida. Mejora la liberación de acetilcolina de las neuronas entéricas a través del antagonismo de los receptores muscarínicos y la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE), mejorando así el vaciado y la acomodación gástricos. En estudios recientes enfocados en la ERGE y la dispepsia funcional, la comparación entre la acotiamida combinada con una dosis estándar de rabeprazol y un régimen de doble dosis de rabeprazol demostró mejorar significativamente los síntomas de reflujo gastroesofágico. Sin embargo, aunque la acotiamida representa una alternativa terapéutica, no supera al tratamiento convencional con rabeprazol en efectividad clínica (20,21). Adicionalmente, estudios comparativos entre acotiamida y rabeprazol demostraron beneficios clínicos a favor de la acotiamida sobre la terapia estándar para ERGE. Estos hallazgos resaltan la importancia de un enfoque terapéutico personalizado en el manejo de la ERGE, subrayando la

selección de neuromoduladores basada en evidencia clínica rigurosa y adaptada a las particularidades de cada paciente (22–24).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI); Citalopram. Actúan como neuromoduladores de la hipersensibilidad visceral. Si bien es cierto, el uso de citalopram y amitriptilina en pacientes con dolor torácico funcional (FCP, por sus siglas en inglés), condición que frecuentemente se solapa con los síntomas de ERGE, se encontró que, tras la administración de estos fármacos, ambos antidepresivos fueron eficaces tras aliviar los síntomas en al menos más de la mitad del grupo de intervención, en donde se le administro a un grupo de pacientes citalopram 20 mg una vez al día y a otros amitriptilina 25 mg cada doce horas. Estos hallazgos destacan el potencial de los antidepresivos como neuromoduladores para el tratamiento de síntomas relacionados a ERGE y sensibilidad visceral (22–24).

Los antidepresivos triciclicos, amitriptilina. inhiben la recaptación de norepinefrina, serotonina y, en menor medida, dopamina y por ende ayudan en aliviar el dolor crónico (29).

Finalmente, los receptores selectivos 5-HT₃, pumosetrag, un agonista parcial, reduce los eventos de reflujo ácido en pacientes con ERGE. No mostró beneficios significativos en la reducción de síntomas o cambios en la presión del esfínter esofágico inferior. Este resultado sugiere una eficacia limitada de los agonistas 5HT₃ en el tratamiento sintomático de la ERGE (23,24).

8. CONCLUSIONES

En conclusión los criterios diagnósticos concluyentes en las evaluaciones esofágicas para poder diagnosticar la ERGE son esofagitis erosiva de grados C y D según la clasificación de LA, Barrett esofágico de segmento largo o la presencia de estenosis pépticas en la endoscopias, al igual un AET superior al 6% en monitoreo de impedancia-pHmetria.

El abordaje inicial al cuadro clínico de la ERGE son los cambios del estilo de vida, lo cual incluye una mejor alimentación primordialmente y evitar hábitos tabáquicos y alcohólicos. Posterior a esto se adaptan los fármacos de primera línea de esta patología, los cuales son los IBP y los ARH2. Los IBP se recomienda tomarse treinta a sesenta minutos antes de las comidas para potenciar su efecto por un periodo de ocho semanas.

La investigación en neuromoduladores para el tratamiento de ERGE ha generado una diversidad de resultados, evidenciando tanto el potencial terapéutico como las limitaciones clínicas de estos agentes farmacológicos. Los agonistas del receptor 5-HT₄, como el revexeprida, inicialmente prometedores por sus efectos procinéticos y su capacidad para mejorar la motilidad gastrointestinal, no ha demostrado en ensayos clínicos una eficacia superior al placebo. Esto es particularmente notable en la gestión de la regurgitación en pacientes con respuesta parcial a los IBP. Las diferencias en las medidas estadísticas indican variaciones en la eficacia y significancia de los tratamientos estudiados. Algunos tratamientos, como el uso de acotiamida y la combinación de citalopram con IBP, parecen prometedores, indicando una posible relevancia clínica en el manejo de la ERGE.

A pesar de los retos presentes, los neuromoduladores mantienen su valor como opción terapéutica, especialmente en casos donde los tratamientos convencionales no han sido efectivos. Investigaciones futuras deben enfocarse en el análisis de la seguridad y eficacia neuromoduladores en el ERGE y en identificar subgrupos de pacientes que obtendrían un mayor beneficio de estas terapias.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Chen J, Brady P. Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology Nursing*. 2019 (1):20–8.
2. Surdea-Blaga T, Negrutiu DE, Palage M, Dumitrascu DL. Food and Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr Med Chem*. 2019 (19):3497–511.
3. Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J. Gastroesophageal Reflux Disease. *JAMA*. 2020 (24):2565.
4. Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J. Gastroesophageal Reflux Disease. *JAMA*. 2020 (24):2536.
5. Fass R, Boeckxstaens GE, El-Serag H, Rosen R, Sifrim D, Vaezi MF. Gastro-oesophageal reflux disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 (1):55.
6. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018 (2):267–76.
7. Sharma P, Yadlapati R. Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: looking beyond acid. *Ann N Y Acad Sci*. 2021; 1486(1):3–14.
8. Lottrup C, Olesen SS, Drewes AM. The Pain System in Oesophageal Disorders: Mechanisms, Clinical Characteristics, and Treatment. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:1–14.
9. Fass R. Gastroesophageal Reflux Disease. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(13):1207–16.
10. Zheng Z, Shang Y, Wang N, Liu X, Xin C, Yan X, et al. Current Advancement on the Dynamic Mechanism of Gastroesophageal Reflux Disease. *Int J Biol Sci*. 2021;17(15):4154–64.
11. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018 (7):1351–62.
12. Săraru ER, Enciu V, Peagu R, Fierbințeanu-Braticevici C. Advances in the diagnosis of GERD. *Romanian Journal of Internal Medicine*. 2021 (1):3–9.
13. Lee DP, Chang KJ. Endoscopic Management of GERD. *Dig Dis Sci*. 2022 (5):1455–68.
14. Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *BMJ*. 2020;m3786.
15. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2022;117(1):27–56.

16. Gyawali CP, Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):302–18.
17. Iwakiri K, Fujiwara Y, Manabe N, Ihara E, Kuribayashi S, Akiyama J, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *J Gastroenterol*. ;57(4):267–85.
18. Yadlapati R, DeLay K. Proton Pump Inhibitor–Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Medical Clinics of North America*. 2019;103(1):15–27.
19. Tack J, Zerbib F, Blondeau K, des Varannes SB, Piessevaux H, Borovicka J, et al. Randomized clinical trial: effect of the 5-HT₄ receptor agonist revexepride on reflux parameters in patients with persistent reflux symptoms despite PPI treatment. *Neurogastroenterology & Motility*. 2015 21;27(2):258–68.
20. Takeuchi T, Takahashi Y, Kawaguchi S, Ota K, Harada S, Kojima Y, et al. Therapy of gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia overlaps with symptoms after usual-dose proton pump inhibitor: Acotiamide plus usual-dose proton pump inhibitor *versus* double-dose proton pump inhibitor. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(3):623–30.
21. Shaheen NJ, Adler J, Dedrie S, Johnson D, Malfertheiner P, Miner P, et al. Randomised clinical trial: the 5-HT₄ agonist revexepride in patients with gastroesophageal reflux disease who have persistent symptoms despite PPI therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(7):649–61.
22. Choung RS, Locke GR, Francis DD, Katzka D, Winkle PJ, Orr WC, et al. Novel partial 5-HT₃ agonist pumosestrag reduces acid reflux events in uninvestigated GERD patients after a standard refluxogenic meal: a randomized, double-blind, placebo-controlled pharmacodynamic study. *Neurogastroenterology & Motility*. 2014;26(1):13–20.
23. Liu Q. Efficacy of mosapride plus proton pump inhibitors for treatment of gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(47):9111.
24. Theodoros Voulgaris VLJVDKAOGP and GK. Efficacy of citalopram or amitriptyline versus no treatment in patients with functional chest pain. *Ann Gastroenterol*. 2023
25. Dickman R, Maradey-Romero C, Fass R. The role of pain modulators in esophageal disorders – no pain no gain. *Neurogastroenterology & Motility*. 2014 ;26(5):603–10.
26. Matsueda K, Hongo M, Ushijima S, Akiho H. A Long-Term Study of Acotiamide in Patients with Functional Dyspepsia: Results from an Open-Label Phase III Trial in Japan on Efficacy, Safety and Pattern of Administration. *Digestion*. 2011;84(4):261–8.
27. Kusunoki H, Haruma K, Manabe N, Imamura H, Kamada T, Shiotani A, et al. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced

- postprandial gastric accommodation and emptying: randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography. *Neurogastroenterology & Motility*. 2012;24(6):540.
28. Gyawali CP, Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):302–18.
 29. Bixquert-Jiménez M, Bixquert-Pla L. Tratamiento con antidepresivos en los trastornos funcionales digestivos. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28(8):485–92.
 30. Nagahama K, Matsunaga Y, Kawachi M, Ito K, Tanaka T, Hori Y, et al. Acotiamide, a new orally active acetylcholinesterase inhibitor, stimulates gastrointestinal motor activity in conscious dogs. *Neurogastroenterology & Motility*. 2012;24(6):566.
 31. Ishimura N, Mori M, Mikami H, Shimura S, Uno G, Aimi M, et al. Effects of acotiamide on esophageal motor function and gastroesophageal reflux in healthy volunteers. *BMC Gastroenterol*. 2015;15(1):117.
 32. Park SW. Low-dose amitriptyline combined with proton pump inhibitor for functional chest pain. *World J Gastroenterol*. 2013;19(30):4958.
 33. Ostovaneh MR, Saeidi B, Hajifathalian K, Farrokhi-Khajeh-Pasha Y, Fotouhi A, Mirbagheri SS, et al. Comparing omeprazole with fluoxetine for treatment of patients with heartburn and normal endoscopy who failed once daily proton pump inhibitors: Double-blind placebo-controlled trial. *Neurogastroenterology & Motility*. 2014;26(5):670–8.
 34. Jamshed S, Bhagavathula AS, Zeeshan Qadar SM, Alauddin U, Shamim S, Hasan S. Cost-effective Analysis of Proton Pump Inhibitors in Long-term Management of Gastroesophageal Reflux Disease: A Narrative Review. *Hosp Pharm*. 2020 ;55(5):292–305.
 35. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Törnblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut–Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1140-1171.e1.
 36. Clevers E, Törnblom H, Simrén M, Tack J, Van Oudenhove L. Relations between food intake, psychological distress, and gastrointestinal symptoms: A diary study. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(7):965–73.

10. ANEXOS

SCOPUS

(neuromodulator OR neuromodulators OR "Receptors, Neurotransmitter" AND therapy OR treatment OR "Treatment outcome" AND "gastroesophageal reflux")

Welcome to a more intuitive and efficient search experience. [See what is new](#)

Advanced query

Search within: Article title, Abstract, Keywords

Search documents *: OR treatment OR "Treatment outcome" AND "gastroesophageal reflux"

Save search | Set search alert | Add search field | Reset | Search

Documents | Preprints | Patents | Secondary documents | Research data

26 documents found | Analyze results

Refine search: Search within results

Filters: Clear all | Year: Clear

Document title	Authors	Source	Year	Citations
1 Efficacy of citalopram or amitriptyline versus no treatment in patients with functional chest pain	Voulgaris, T., Lekakis, V., Vlachogiannakos, J., Papatheodoridis, G., Karamanolis, G.	Annals of Gastroenterology, 36(1), pp. 6-11	2023	0

PUBMED

(neuromodulator OR neuromodulators OR Receptors, Neurotransmitter) AND (Therapy OR Treatment OR Treatment outcome OR ("Therapeutics"[Mesh])) AND (gastroesophageal reflux OR ("Gastroesophageal Reflux"[Mesh]))

PubMed

/mesh)) AND (gastroesophageal reflux OR ("Gastroesophageal Reflux"[Mesh]))

Advanced | Create alert | Create RSS | User Guide

Save | Email | Send to | Sort by: Best match | Display options

122 results | Page 1 of 1

MY NCBI FILTERS

RESULTS BY YEAR: 2013 2023

TEXT AVAILABILITY: Abstract Free full text

Filters applied: Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, in the last 10 years, Humans. [Clear all](#)

Alginate **therapy** is effective **treatment** for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis.

Cite: Leiman DA, Riff BP, Morgan S, Metz DC, Falk GW, French B, Umscheid CA, Lewis JD. Dis Esophagus. 2017 May 1;30(5):1-9. doi: 10.1093/dote/dow020. PMID: 28375448 [Free PMC article](#). Review.

Share: In patients with **gastroesophageal reflux** disease (GERD) and erosive esophagitis, **treatment** with proton pump inhibitors (PPIs) is highly effective. However, in some patients, especially those with nonerosive **reflux** disease or atypical GERD symptoms, aci ...

WebofScience

(neuromodulator OR neuromodulators OR "Receptors, Neurotransmitter" AND therapy OR treatment OR "Treatment outcome" AND "gastroesophageal reflux")

Search > ... > Results for (neuromodulat... > Results for (neuromodulator OR neuromodulators OR "Receptors, Neurotra...

150 results from Web of Science Core Collection for: Analyze Results Citation Report Create Alert

Q (neuromodulator OR neuromodulators OR "Receptors, Neurotransmitter" AND therapy OR treatment OR "Treatment outcome" AND "gastroesophag...

All Fields Example: liver disease india singh

And Title Example: water consum* (neuromodulator)

And Author Example: O'Brian C* OR OBrian C*

[+ Add row](#) [+ Add date range](#) [Advanced search](#)

2023-11-26: Neuromoduladores y ERGE 298 new articles 20 duplicates found Starting duplicate detection

Detect duplicates Compute ratings Export Copy New search All reviews

Showing 0 to 0 of 0 entries

Search:

Date	Title	Authors	Rating
No matching articles found. It may take several seconds before your actions reflect.			

No articles selected, use your mouse or keyboard to select articles from the above table.

Luis Help

Possible Duplicates

Unresolved	20
Deleted	0
Not duplicates	0
Resolved	0

Inclusion decisions

Undecided	0
Maybe	0
Included	0
Excluded	0

Search methods [Add new]

Uploaded Referenc...	150
Uploaded Referenc...	26
Uploaded Referenc...	122

Keywords for include [Add new]

randomised controlled trial	0
randomized controlled trial	0
placebo controlled	0
randomly allocated	0
controlled design	0

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Evelyn Paola Rodas Matute portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105854731**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**Tratamiento con Neuromoduladores en la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **16 de febrero de 2024**

F:

Evelyn Paola Rodas Matute
C.I. 0105854731