



## REVISIÓN SISTEMÁTICA

# Gastric Cancer associated with the use of Omeprazole in Adults

## Cáncer Gástrico asociado al uso de Omeprazol en Adultos

Ariel Anibal Aviza Joaquín <sup>1</sup>  , Analía Claudia Sabattini <sup>1</sup>  

<sup>1</sup> Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Abierta Interamericana. Argentina.

**Citar como:** Aviza Joaquín AA, Sabattini AC. Gastric Cancer associated with the use of Omeprazole in Adults. SCT Proceedings in Interdisciplinary Insights and Innovations. 2024; 2:332. <https://doi.org/10.56294/piii2024332>

**Recibido:** 20-07-2024

**Revisado:** 22-09-2024

**Aceptado:** 25-10-2024

**Publicado:** 27-10-2024

**Editor:** Emanuel Maldonado 

### ABSTRACT

**Introduction:** proton pump inhibitors constitute a group of drugs used to suppress stomach acid secretion and whose consumption has intensified worldwide due to their consideration as the most effective gastric protectors, omeprazole being one of the most widely used.

**Objectives:** to analyze the existence of gastric cancer risk due to long-term use of omeprazole in adults.

**Methods:** a search for information was carried out in PubMed and Google Scholar. Search formulas were used by combining the terms: “Omeprazole”, “Cancer Gastric”, “Omeprazole and Adverse effects”, “Omeprazole and Helicobacter Pylori”. From the total number of articles identified, after the screening process, 8 articles were chosen for the present study.

**Results:** Prolonged treatment with omeprazole can induce histological changes in the gastric mucosa, including hyperplasia, increased gastrin-producing cells, atrophic gastritis and increased colonization of Helicobacter pylori. A rebound acid hypersecretion has been observed after discontinuation of treatment, persisting for at least two months. Endocrine hyperplasia may result from suppression of acid secretion, causing hypergastrinemia and increasing the risk of malignant lesions.

**Conclusions:** information has been compiled on the effects of prolonged use of omeprazole and its relationship with gastric carcinoma. This use is becoming more frequent, which underlines the need to investigate its long-term effects, since it may alter gastric histoarchitecture and predispose to cancer.

**Keywords:** Omeprazole; Gastric Cancer; Adult; Proton Pump Inhibitors; Epidemiology; Adverse Effects; Helicobacter Pylori.

### RESUMEN

**Introducción:** los Inhibidores de la bomba de protones constituyen un grupo de fármacos empleados para suprimir la secreción ácida del estómago y cuyo consumo se ha intensificado a nivel mundial por su consideración como los protectores gástricos más efectivos, siendo el omeprazol uno de los más empleados.

**Objetivos:** analizar la existencia de riesgo de cáncer gástrico por uso de Omeprazol a largo plazo en adultos.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda de información en PubMed y Google Scholar. Se emplearon fórmulas de búsqueda mediante la combinación de los términos: "Omeprazole", "Cancer Gastric", "Omeprazole and Adverse effects", "Omeprazole and Helicobacter Pylori". Del total de artículos identificados, posterior al proceso de cribado, se eligieron 8 artículos para realizar el presente estudio.

**Resultados:** el tratamiento prolongado con omeprazol puede inducir cambios histológicos en la mucosa gástrica, incluyendo hiperplasia, aumento de células productoras de gastrina, gastritis atrófica y mayor colonización de *Helicobacter pylori*. Se ha observado una hipersecreción ácida de rebote tras la interrupción del tratamiento, que persiste al menos dos meses. La hiperplasia endocrina puede resultar de la supresión de la secreción ácida, provocando hipergastrinemia y aumentando el riesgo de lesiones malignas.

**Conclusiones:** se ha recopilado información sobre los efectos del uso prolongado de omeprazol y su relación con el carcinoma gástrico. Este uso es cada vez más frecuente, lo que subraya la necesidad de investigar sus efectos a largo plazo, dado que puede alterar la histoarquitectura gástrica y predisponer al cáncer.

**Palabras clave:** Omeprazol; Cáncer Gástrico; Adulto; Inhibidores de la Bomba de Protones; Epidemiología; Efectos Adversos; *Helicobacter Pylori*.

## INTRODUCCIÓN

El Omeprazol se encuentra dentro del grupo de fármacos inhibidores de la bomba de protones. El uso prolongado de este fármaco puede provocar un aumento del pH gástrico, hipoclorhidria y, en algunos casos, aclorhidria en comparación con otros agentes supresores de ácido como los bloqueadores del receptor de histamina-2 (H2) y los antiácidos.(1,2,3)

La hipoclorhidria por el uso crónico de IBP puede inducir hipergastrinemia, que, en última instancia media en los pólipos gástricos, los carcinoides y el cáncer gástrico.(4,5)

Uno de los principales usos del Omeprazol va enfocado al tratamiento de la gastritis y su uso es muy habitual dentro del ámbito hospitalario como así tan bien su venta libre sin prescripción médica. Los efectos adversos más comunes son; pirosis, náuseas, vómitos, cefalea, mareos, tos; pero se desconoce los efectos adversos a largo plazo como: gastritis atrófica, deficiencias de cobalamina, desarrollo de pólipos, hepatotoxicidad, citotoxicidad, genotoxicidad e inestabilidad genómica y mutaciones al aumentar el riesgo de ciertos tipos de cáncer.(6,7)

A lo largo de los años, varios estudios se centraron en la posible relación entre la inducción de hipoclorhidria, atrofia gástrica y el riesgo de desarrollar cáncer gástrico. Los inhibidores de la bomba de protones se asocian con un empeoramiento de la atrofia gástrica, particularmente en sujetos infectados por *Helicobacter Pylori* (HP).(8,9)

Faltan datos convincentes que respalden el riesgo de cáncer gástrico con el uso a largo plazo de omeprazol.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda de información en los portales Pub Med y Google Scholar, utilizando palabras clave como "Omeprazole" AND "Cancer Gastric" AND "adult", "Omeprazole" AND "Cáncer Gastric", "Omeprazole" AND "Adverse effects", "Cancer Gastric" AND "Helicobacter Pylori", como términos en PubMed. Se analizaron y seleccionaron: estudios de casos y control, estudios de cohorte y ensayos clínicos, publicados entre los años 2000 y 2023, con filtro de idioma inglés o español.

Descripción operacional de las variables:

Las variables a tomar en cuenta para el trabajo de investigación son las siguientes:

- Edad: Pacientes adultos
- Sexo
- Indicación de tratamiento.
- Dosis(mg)
- Duración del tratamiento con omeprazol
- Resultados: presencia o no.

Instrumentos para la recolección de los datos

Se implementó una tabla de selección e investigación de datos de los artículos científicos que se han colocado en una base de datos en Excel. Los artículos seleccionados se han agrupado de acuerdo con su tipo de estudio, y luego se han analizado las variables.

Plan de análisis de los datos

Se ha realizado la base de datos en el programa Excel, transcribiendo los datos adquiridos de los diversos artículos científicos. Se han colocado los resultados de las variables en la tabla de estudios analizados.

Sesgo y limitaciones del estudio

- Una de las principales limitaciones que tiene la investigación es la inmensa población de que se va a estudiar, ya que solo se basa en analizar pacientes adultos con el uso de omeprazol.
- Además de esta, existen otras limitaciones que pueden surgir al realizar una revisión sistémica. Como por ejemplo el sesgo de la publicación, el no acceso a algunos artículos, limitaciones del idioma.

## **RESULTADOS**

En la búsqueda realizada de artículos publicados en las bases de datos de PUBMED y GOOGLE SCHOLAR en relación con las frases “OMEPRAZOL and GASTRIC CANCER” arrojaron un total de 1100 artículos, y según el esquema mostrado en la figura 1 colocada en el anexo, hemos seleccionado 8 artículos del total.

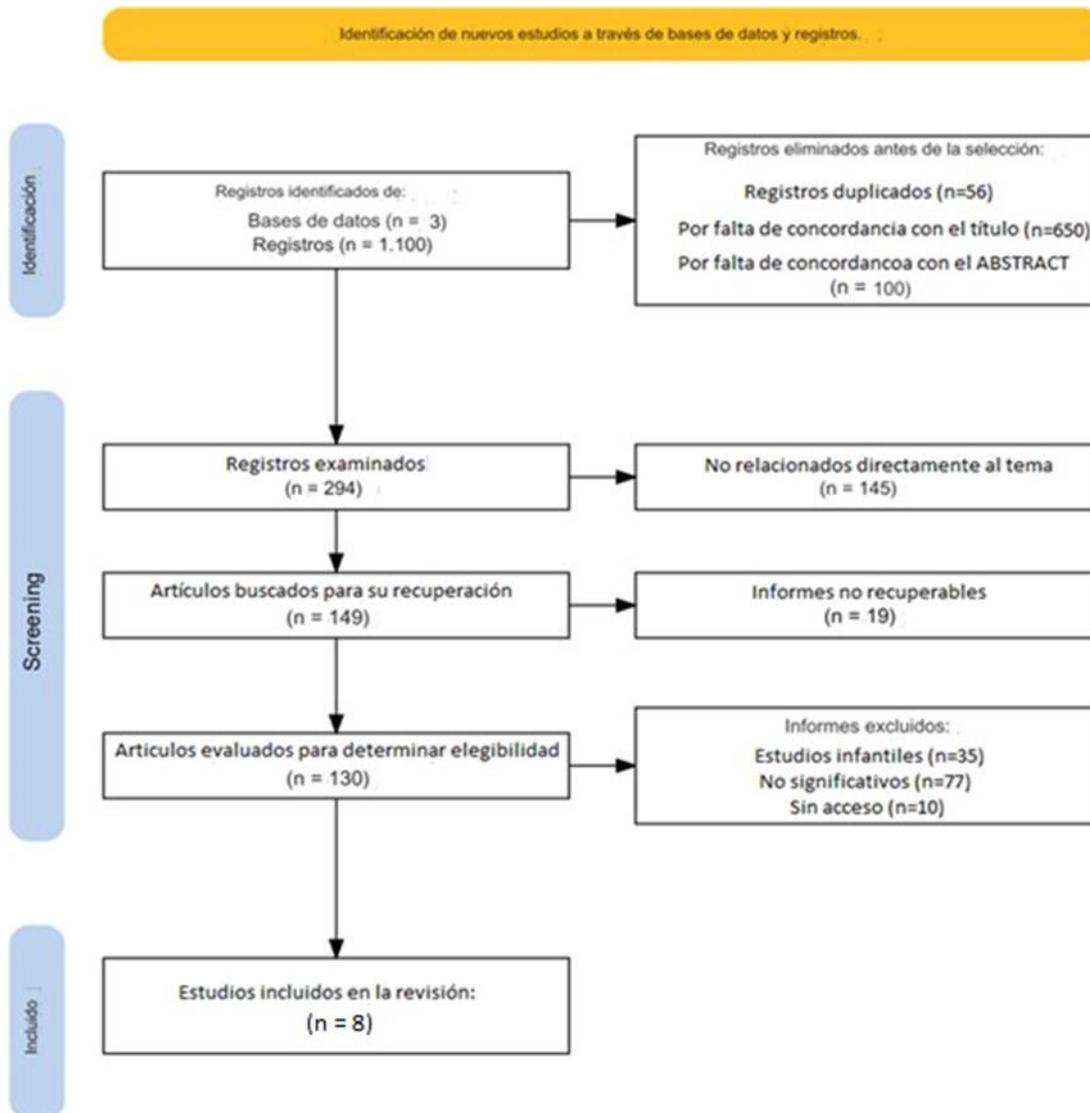


Figura 1. Diagrama de flujo

De estos artículos, luego de una lectura exhaustiva de los resúmenes o abstracts y empleando nuestros criterios de inclusión y exclusión, ocho artículos fueron seleccionados para este análisis.

Los artículos muestran los riesgos de la terapia con el inhibidor de la bomba de protones llamado omeprazol, que es usado habitualmente como tratamiento en diversas enfermedades con aumento del ácido clorhídrico y con riesgo de lesión en la mucosa gástrica, esofágica o duodenal.

El omeprazol ha demostrado ser importante en el tratamiento de enfermedades ácido/pépticas; sin embargo, su uso terapéutico se ha tornado desmedido, debido a la venta libre al público y su administración prolongada e irresponsable, lo que puede alterar su relación riesgo-beneficio.

El tratamiento prolongado puede relacionarse, en algunos casos, con la aparición de cambios histológicos en la mucosa gástrica; como la hiperplasia de la mucosa, aumento de células endocrinas productoras de gastrina o incluso relacionarlo con gastritis atrófica y aumento en la colonización de la bacteria *Helicobacter pylori*.

En el tratamiento con omeprazol se ha demostrado una importante hipersecreción ácida de rebote, debido al gran efecto inhibitorio que tiene el omeprazol sobre dicha secreción, este efecto rebote persiste durante al menos dos meses. El aumento de las células endocrinas (ECL) podría deberse también a la

supresión prolongada de la secreción ácida por el tratamiento con omeprazol; y esta hiperplasia endocrina lleva a la producción excesiva de gastrina (hipergastrinemia), lo cual podría favorecer la formación de la lesión maligna.

Según los artículos leídos el estado de *Helicobacter pylori* positivo en el paciente aumenta el riesgo de sufrir alteración en la mucosa gástrica ante el tratamiento prolongado con omeprazol; por lo tanto, podemos concluir que sea necesario verificarse como negativo antes de iniciar la terapia continua. Aunque, aún no es comprobado que la erradicación de *H. pylori* o la disminución de las tasas de infección por esta bacteria, puedan cambiar la eficacia del omeprazol, sus efectos adversos a largo plazo y su relación con el carcinoma gástrico.

También la condición de gastritis atrófica en la mucosa debe ser comprobado, antes del tratamiento con omeprazol a largo plazo, debido a que podría estar relacionado con alteraciones de la mucosa y carcinogénesis.

Además de la relación con el carcinoma gástrico, el uso prolongado de omeprazol puede también estar relacionado con el tumor carcinoide gástrico solitario, cáncer de esófago o duodenal.

#### Características generales de los estudios analizados

Autores y año	Tipo de estudio	Lugar de estudio	Pacientes (n=)	Edad/ Sexo	Indicación, dosis, duración del tratamiento	Objetivo	Resultados
LUNDEL L et al. <sup>(16)</sup> 2006	Ensayo clínico, aleatorizado	Centro gastrointestinal, Hospital Universitario Karolinska, Estocolmo, Suecia.	n = 117	Edad entre 50 a 64 años Hombres y mujeres	Sin datos de dosis Pacientes con enfermedad de reflujo tratado por 7 años	Analizar la respuesta en pacientes, tras 7 años de tratamiento con omeprazol	Durante los 7 años, no se observaron cambios en la morfología de la mucosa, excepto por una hiperplasia celular endocrina.
ERNST J et al. <sup>(11)</sup> 1996	Estudio de cohortes	4 centros de salud de referencia en los Países Bajos	n = 109	Edad promedio 62 años Hombres y mujeres	Pacientes tratados con 40 mg por día de omeprazol 4 a 16 semanas y luego dosis de mantenimiento de 20 mg o 40 mg dependiendo si durante 5 años, según si hubo recaída o no.	Investigar la relación entre el uso prolongado del omeprazol con la gastritis atrófica y la infección por <i>H.pylori</i> .	Los resultados han demostrado que la gastritis aumenta durante el tratamiento a largo plazo con omeprazol y sugieren que este aumento puede tener importantes consecuencias asociadas al cáncer gástrico.

Nishi et al. <sup>(13)</sup> 2005	Ensayo clínico controlado	Universidad de Medicina, T. Tokai Japón	n = 69	Pacientes adultos, edad no informada a Hombr es y mujer es	Pacientes con esófago de Barret tratados con 80 mg por día de omeprazol el primer año y 40 mg/día el segundo año.	Investigar la relación entre la administración prolongada de omeprazol y cambios hiperplásicos en células enterocromafinas del estómago.	El omeprazol aumentó inicialmente el número de células ECL durante el tratamiento prolongado, pero luego de 24 meses disminuye este efecto.
Brusselaers et. <sup>(14)</sup> al 2017	Ensayo clínico controlado	Hospital Universitario de Estocolmo, Suecia	n = 797,067	Adultos >18 años Hombr es y mujer es	Tratamiento para diferentes enfermedades, dosis no informada durante al menos 180 días	Investigar el riesgo de cáncer gástrico asociado con el uso de IBP en pacientes mayores de 18 años, evaluar riesgo beneficio del tratamiento.	El uso prolongado de IBP podría ser un factor de riesgo de cáncer gástrico. Esto cuestiona el tratamiento general de mantenimiento con IBP, especialmente si la indicación es débil.
Brusselaers et. <sup>(15)</sup> al 2019	Estudio de cohortes	Departamento de Medicina y Cirugía, Estocolmo, Suecia	n = 796,425	Adultos >18 años Hombr es y mujer es	Sin datos de dosis, la duración del tratamiento se estableció en tiempos: primer año, hasta 3 años, hasta 5 años y mayor a 5 años.	Analizar la asociación entre los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el riesgo de cáncer gástrico	Estos resultados concluyen en respaldar la idea original, que el uso de IBP puede ser un factor de riesgo de cáncer gástrico en la población general y el mantenimiento tiene un riesgo mayor.

Da Mata et al. <sup>(20)</sup> 2022	Estudio de casos y controles	Sector de Gastroenterología del Hospital Getulio Vargas, Brasil	n = 152	Edad promedio 62 años Hombres y mujeres	Tratamiento prolongado con omeprazol en pacientes hospitalizados en dosis de 20, 30 y 40 mg	Investigar la relación del omeprazol con mutagénesis y carcinogénesis.	Estos datos señalan los riesgos con respecto al uso/terapia de omeprazol a largo plazo, así como el seguimiento de cambios citogenéticos y daño oxidativo en células de la mucosa gástrica.
Duan et al. <sup>(18)</sup> 2009	Estudio de casos y controles	Instituto Nacional del Cáncer- Los Ángeles California	n = 9,5 millones	Edad promedio 20 a 40 años Hombres y mujeres	Pacientes tratados con 40 mg por día de omeprazol por aproximadamente 3 años según el resultado obtenido.	Analizar la relación de antiácidos con el adenocarcinoma gástrico.	Descubrimos que el riesgo de adenocarcinoma de estómago fue mayor entre los medicamentos neutralizantes del ácido de venta libre a largo plazo.
Rindi et al. <sup>(19)</sup> 2005	Estudio de cohortes	Grupo de estudio europeo de Hospital, Reikiavik, Islandia	n = 243	Edad promedio 62 años Hombres y mujeres	Pacientes tratados con 20 mg por día de omeprazol por 5 años	Analizar el efecto del uso prolongado de omeprazol y el riesgo de cáncer gástrico	Este estudio ha confirmado el vínculo entre la hiperplasia de las células ECL y las concentraciones elevadas de gastrina sérica, pero no ha encontrado evidencia de que esto progrese a grados altos de hiperplasia durante 5 años de tratamiento.

## DISCUSIÓN

En los últimos años, la terapia supresora del ácido se ha vuelto de fundamental importancia en el tratamiento de las enfermedades gastroesofágicas, enfermedad de reflujo y todo tipo de gastritis. Debido a la alta tasa de recaída de los pacientes a menudo reciben terapia de mantenimiento; por lo tanto, las consecuencias a largo plazo del tratamiento son relevantes.<sup>(3,19)</sup>

En el pasado, se prestó especial atención a la hipergastrinemia (aumento hormona gastrina en plasma) e hiperplasia de células parietales como efectos secundarios del tratamiento con inhibidores de la bomba

de protones.(13) En la actualidad no solo se utilizan en aquellas personas mayores de 18 años, sino también se pueden administrar en adolescentes, niños y bebés para brindar protección gástrica a pacientes internados.

La hiperplasia ocurre predominantemente en pacientes que tienen gastritis atrófica; algunos investigadores han considerado esto como consecuencia normal del envejecimiento y han considerado la tasa de progresión a gastritis atrófica durante el tratamiento con omeprazol. Siendo que los resultados demuestran que la gastritis aumenta durante el tratamiento a largo plazo con omeprazol y esto sugiere que este aumento puede tener importantes consecuencias clínicas.(11)

Además, estos estudios sugieren que los pacientes infectados por *H. pylori* tienen un riesgo considerablemente mayor que los pacientes no infectados para el desarrollo de gastritis atrófica durante la supresión ácida profunda por omeprazol. El riesgo de atrofia puede aumentar exponencialmente a edades más avanzadas.(12) Sin embargo, creemos que es poco probable que esta diferencia moderada en la edad, explica completamente la discrepancia observada en la progresión de la atrofia.(21)

En conclusión, la terapia supresora del ácido a largo plazo con omeprazol no se asocia con la erradicación de *H. pylori* en pacientes infectados. Sin embargo, tal tratamiento se asocia con un aumento persistente de la inflamación del corpus y con el desarrollo de gastritis atrófica e hiperplasia en pacientes que son positivos para *H. pylori*, pero no en aquellos que son negativos. Estudios futuros sobre los efectos a largo plazo de la supresión ácida debe centrarse en el *H. pylori* en lugar de la gastrina y células argirófilas.

La terapia de mantenimiento con omeprazol debe ser evaluado en pacientes infectados con *H. pylori*; pues si están infectados, sería mejor aconsejar una terapia para erradicar *H. pylori* previamente a la terapia con omeprazol. Queda por analizar futuramente, sin embargo, si tal estrategia puede prevenir la atrofia y la hiperplasia celular en estos pacientes.

## CONCLUSIONES

Estos hallazgos mencionados anteriormente apoyan la hipótesis de que el uso de omeprazol es un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer gástrico. Tras haber realizado una exhaustiva búsqueda, se ha reunido información necesaria y seleccionado los artículos que indican efectos del uso prolongado de omeprazol y su relación con el riesgo de desarrollo de carcinoma a nivel de la mucosa gástrica. En estos artículos se remarcó que el uso prolongado de omeprazol es cada vez más frecuente, esto puede ser debido a su venta libre o su uso cada vez mayor en el tratamiento de enfermedades crónicas. Todo esto indica que hay una gran necesidad de investigar sus efectos a largo plazo; pues dentro de estos efectos hemos encontrado que el uso de este medicamento podría generar cambio de la histoarquitectura de la mucosa gástrica, además de un efecto de rebote en la secreción ácida, hiperplasia de células endocrinas productoras de gastrina que podría complicar un cuadro de gastritis crónica o la infección por *Helicobacter pylori* generando una predisposición al desarrollo del cáncer gástrico. Es necesario realizar nuevas investigaciones para reconocer la frecuencia en que estos efectos adversos aparecen y determinar si hay algún otro factor predisponente, ya sea genético o adquirido, que lleven a los pacientes al desarrollo de cáncer gástrico tras el tratamiento prolongado por omeprazol.

## REFERENCIAS

1. Koyyada A. Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. *Therapie*. 2021;76(1):13-21.
2. Abraham NS. Proton pump inhibitors: potential adverse effects. *Curr Opin Gastroenterol*. noviembre de 2012;28(6):615-20.

3. Abbas MK, Zaidi ARZ, Robert CA, Thiha S, Malik BH. The Safety of Long-term Daily Usage of a Proton Pump Inhibitor: A Literature Review. *Cureus*. 4 de septiembre de 2019;11(9):e5563.
4. Crafa P, Franceschi M, Rodriguez-Castro KI, Franzoni L, Russo M, Brandimarte G, et al. PPIs and gastric cancer: any causal relationship? *Acta Bio-Medica Atenei Parm*. 14 de junio de 2023;94(3):e2023096.
5. Seo SI, Park CH, You SC, Kim JY, Lee KJ, Kim J, et al. Association between proton pump inhibitor use and gastric cancer: a population-based cohort study using two different types of nationwide databases in Korea. *Gut*. noviembre de 2021;70(11):2066-75.
6. Jiang K, Jiang X, Wen Y, Liao L, Liu FB. Relationship between long-term use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: A systematic analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. noviembre de 2019;34(11):1898-905.
7. Paz MFCJ, de Alencar MVOB, de Lima RMP, Sobral ALP, do Nascimento GTM, dos Reis CA, et al. Pharmacological Effects and Toxicogenetic Impacts of Omeprazole: Genomic Instability and Cancer. *Oxid Med Cell Longev*. 28 de marzo de 2020;2020:3457890.
8. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut*. enero de 2018;67(1):28-35.
9. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention [Internet]. [citado 9 de enero de 2024]. Disponible en: <https://journal.waocp.org/?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:15373702&key=2004.5.3.246>
10. Lundell L, Havu N, Miettinen P, Myrvold HE, Wallin L, Julkunen R, et al. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 de marzo de 2006;23(5):639-47.
11. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med*. 18 de abril de 1996;334(16):1018-22.
12. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Mashiba H, et al. Changes in *Helicobacter pylori*-induced gastritis in the antrum and corpus during long-term acid-suppressive treatment in Japan. *Aliment Pharmacol Ther*. octubre de 2000;14(10):1345-52.
13. Nishi T, Makuuchi H, Weinstein WM. Changes in gastric ECL cells and parietal cells after long-term administration of high-dose omeprazole to patients with Barrett's esophagus. *Tokai J Exp Clin Med*. julio de 2005;30(2):117-21.
14. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 30 de octubre de 2017;7(10):e017739.
15. Brusselaers N, Lagergren J, Engstrand L. Duration of use of proton pump inhibitors and the risk of gastric and oesophageal cancer. *Cancer Epidemiol*. octubre de 2019;62:101585.

16. Nandy N, Hanson JA, Strickland RG, McCarthy DM. Solitary Gastric Carcinoid Tumor Associated with Long-Term Use of Omeprazole: A Case Report and Review of the Literature. *Dig Dis Sci.* marzo de 2016;61(3):708-12.
17. Duan L, Wu AH, Sullivan-Halley J, Bernstein L. Antacid drug use and risk of esophageal and gastric adenocarcinomas in Los Angeles County. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* febrero de 2009;18(2):526-33.
18. Duan L, Wu AH, Sullivan-Halley J, Bernstein L. Antacid Drug Use and Risk of Esophageal and Gastric Adenocarcinomas in Los Angeles County. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 10 de febrero de 2009;18(2):526-33.
19. Rindi G, Fiocca R, Morocutti A, Jacobs A, Miller N, Thjodleifsson B, et al. Effects of 5 years of treatment with rabeprazole or omeprazole on the gastric mucosa. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* mayo de 2005;17(5):559- 66.
20. da Mata AMOF, Paz MFCJ, de Menezes AAPM, dos Reis AC, da Silva Souza B, de Carvalho Sousa CD, et al. Evaluation of mutagenesis, necrosis and apoptosis induced by omeprazole in stomach cells of patients with gastritis. *Cancer Cell Int.* 18 de abril de 2022;22:154.
21. Valido Valdes D, Benítez Falero Y, Junco Sena B, Sánchez Rodríguez Y, Gallardo Romero E. Risk factors for colorectal cancer, a present and a future. *AG Salud.* 2024;2:49. <https://doi.org/10.62486/agsalud202449>

#### **FINANCIACIÓN**

Ninguna.

#### **CONFLICTO DE INTERÉS**

Ninguno.

#### **CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA**

*Conceptualización: Ariel Aníbal Aviza Joaquín, Analía Claudia Sabattini.*

*Curación de datos: Ariel Aníbal Aviza Joaquín, Analía Claudia Sabattini.*

*Análisis formal: Ariel Aníbal Aviza Joaquín, Analía Claudia Sabattini.*

*Investigación: Ariel Aníbal Aviza Joaquín, Analía Claudia Sabattini.*

*Metodología: Ariel Aníbal Aviza Joaquín, Analía Claudia Sabattini.*

*Administración del proyecto: Ariel Aníbal Aviza Joaquín, Analía Claudia Sabattini.*

*Redacción - borrador original: Ariel Aníbal Aviza Joaquín, Analía Claudia Sabattini.*

*Redacción - revisión y edición: Ariel Aníbal Aviza Joaquín, Analía Claudia Sabattini.*