

Impacto cognitivo del uso crónico de opioides

Cognitive impact of chronic opioid use

Impacto cognitivo do uso crônico de opioides

Lara Macedo-Soares¹ , Marcelo Adrián Estrin^{1*} 

¹ Universidad Abierta Interamericana. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Argentina.

*Autor para la correspondencia: marceloadrian.estrin@uai.edu.ar

Recibido: 10-03-2023 Aprobado: 24-04-2023 Publicado: 16-05-2023

RESUMEN

Introducción: el impacto del uso crónico de opioides se ha relacionado con una amplia gama de desórdenes cognitivos, que abarcan desde deficiencias menores en habilidades cognitivas hasta problemas en habilidades como atención, aprendizaje, memoria y funciones ejecutivas. **Objetivo:** realizar una revisión sistemática para investigar el impacto cognitivo en pacientes que usan opioides crónicamente y evaluar la gravedad de ese impacto. **Método:** se evaluaron ensayos clínicos aleatorizados, estudios de casos y controles, cohortes prospectivas y retrospectivas en dos bases de datos: PubMed y Cochrane Central, con la utilización de los siguientes términos en su búsqueda: "analgesic opioids", "cognitive dysfunction", "cognition impairments", "chronic disease" y "abuse, substance". La búsqueda fue en los idiomas inglés, español y portugués de estudios realizados en humanos adultos en uso crónico de opioides y su impacto cognitivo. **Resultados:**

fueron seleccionados 7 estudios, 5 de los cuales los pacientes hicieron uso de tramadol y fue constatado el impacto cognitivo negativo, un estudio con el uso de tapentadol con impacto positivo sobre la cognición y un estudio con el uso de hidrocodona con impacto positivo en la neurocognición de los pacientes. **Conclusiones:** a pesar de las limitaciones encontradas, como conclusión se considera que el tramadol tiene un impacto negativo en la neurocognición, lo que no ocurre en relación con el tapentadol y la hidrocodona, que presentarán una mejoría en la calidad de vida y cognición de los pacientes.

Palabras claves: opioides; narcóticos; cognición; disfunción cognitiva; enfermedad crónica; abuso; sustancias

ABSTRACT

Introduction: the impact of chronic opioid use has been related to a wide range of cognitive disorders, ranging from minor deficiencies in cognitive abilities to problems in abilities such as attention, learning, memory, and executive functions. **Objective:** to carry out a systematic review to research the cognitive impact in patients who use opioids chronically and to assess the severity of this impact. **Method:** randomized clinical trials, case-control studies, prospective and retrospective cohorts were evaluated in two databases: PubMed and Cochrane Central, using the following search terms: "analgesic opioids", "cognitive dysfunction", "cognition impairments", "chronic disease" and "abuse, substance". The search was in English, Spanish, and Portuguese for studies conducted in adult humans with chronic opioid use and its cognitive impact. **Results:** 7 studies were selected, 5 of which the patients used tramadol and the negative cognitive impact was verified, a study with the use of tapentadol with a positive impact on cognition and a study with the use of hydrocodone with a positive impact on neurocognition of patients. **Conclusions:** despite the limitations found, as a conclusion it is considered that tramadol has a negative impact on neurocognition, which does not occur in relation to tapentadol and hydrocodone, which will present an improvement in the quality of life and cognition of patients.

Keywords: opioids; narcotics; cognition; cognitive dysfunction; chronic disease; abuse; substances

RESUMO

Introdução: o impacto do uso crônico de opioides tem sido relacionado a uma ampla gama de distúrbios cognitivos, desde pequenas deficiências nas habilidades cognitivas até problemas em habilidades como atenção, aprendizado, memória e funções executivas. **Objetivo:** realizar uma revisão sistemática para investigar o impacto cognitivo em pacientes que fazem uso crônico de opioides e avaliar a gravidade desse impacto. **Método:** ensaios clínicos randomizados, estudos de caso-controle, coortes prospectivas e retrospectivas foram avaliados em duas bases de dados: PubMed e Cochrane Central, usando os seguintes termos em sua busca: "analgesic opioids", "cognitive dysfunction", "cognitive impairments", "doença crônica" e "abuso, substância". A busca foi em inglês, espanhol e português para estudos conduzidos em humanos adultos sobre o uso crônico de opioides e seu impacto cognitivo. **Resultados:** foram selecionados 7 estudos, 5 dos quais os pacientes usaram tramadol e foi verificado o impacto cognitivo negativo, um estudo com o uso de tapentadol com impacto positivo na cognição e um estudo com o uso de hidrocodona com impacto positivo na neurocognição de pacientes. **Conclusões:** apesar das limitações encontradas, como conclusão considera-se que o tramadol tem impacto negativo na neurocognição, o que não ocorre em relação ao tapentadol e hidrocodona, que apresentarão melhora na qualidade de vida e cognição dos pacientes.

Palavras-chave: opioides; narcóticos; conhecimento; disfunção cognitiva; doença crônica; Abuso; substâncias

Cómo citar este artículo:

Macedo-Soares L, Estrin MA. Impacto cognitivo del uso crónico de opioides. Rev Inf Cient 2023; 102:4197. DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7942941>



INTRODUCCIÓN

El término opioide es utilizado para denominar un grupo de drogas con propiedades semejantes al opio. Se denomina opiáceo a los derivados naturales y algunos congéneres semisintéticos de los alcaloides del opio, que actúan en receptores opioides. Existen variados agonistas opioides como la heroína, morfina y fentanilo, considerados altamente adictivos.⁽¹⁾

Los receptores opioides Mu, Delta y Kappa (μ , δ y κ) están ampliamente distribuidos en todo el sistema nervioso. Los opioides provocan cambios complejos a nivel celular y molecular, disminuyen la percepción del dolor y aumentan la tolerancia a los estímulos dolorosos; otras acciones de los opioides incluyen euforia, sedación, desregulación endocrina y somnolencia.^(2,3) Los opiáceos también alteran la regulación del sueño y se asocian con una mala calidad del mismo, las alteraciones observadas incluyen: insomnio, depresión respiratoria, apnea del sueño y trastornos respiratorios. La dependencia fisiológica de los opiáceos puede desarrollarse rápidamente después del uso de estos compuestos. El aumento de la dosis de opioides con el tiempo es una preocupación común y significativa con este grupo de medicamentos.^(4,5)

Un creciente grupo de evidencias sugiere que los usuarios crónicos de sustancias tienen tasas más altas de deterioro cognitivo que la población general. Numerosas investigaciones han tenido como objetivo investigar el desempeño neurocognitivo de las personas con diversos trastornos por uso de sustancias derivadas del opio.⁽⁶⁾

Se cree que los opioides empeoran el desempeño de las tareas psicomotoras debido a sus efectos sedantes y de “embotamiento” mental; como resultado, algunas normas de seguridad actualmente restringen el uso de opioides al conducir o usar equipos pesados.⁽⁷⁾

El uso a largo plazo de opioides plantea preocupaciones sobre posibles efectos cognitivos y psicomotores adversos. El potencial de tales efectos sobre la función cognitiva se sugiere por la presencia de receptores opioides en muchas áreas del cerebro que están involucradas en la atención, la memoria, el aprendizaje y en las tareas cotidianas, como las tareas laborales de rutina y la conducción segura de un automóvil.⁽⁸⁾

Se han observado aumentos drásticos en el número de prescripciones de opiáceos en todo el mundo desde la década de 2000; además, existe la posibilidad de eventos adversos graves tal como define la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés): son aquellos con resultados que amenazan la vida de paciente, hospitalización, discapacidad o daño permanente, dependencia o abuso de drogas, muerte u otro evento que pone en peligro el paciente o requiere tratamiento para prevenir dichos desenlaces.^(9,10)

Los opioides modulan el comportamiento de la microglía, células inmunitarias en el cerebro que median la inflamación, lo que puede contribuir a enfermedades neurodegenerativas; también estos promueven la apoptosis de la microglía y de las neuronas. Toda esa evidencia sugiere que el uso prolongado de opioides contribuye al deterioro cognitivo.⁽¹¹⁾



El trastorno por uso de opioides se asocia con disfunción cognitiva y comprender cómo la farmacoterapia puede afectar la cognición es una consideración importante. Numerosas investigaciones han tenido como objetivo investigar el desempeño neurocognitivo de las personas con diversos trastornos por uso de sustancias y la evidencia sugiere que las poblaciones que consumen sustancias difieren con respecto a los deterioros cognitivos específicos.^(6,12) En este contexto, la presente revisión sistemática buscará aclarar los efectos del uso crónico de opioides sobre la neurocognición.

MÉTODO

Se realizó una revisión sistemática basada en una pesquisa en plataformas digitales PubMed y Cochrane Central, en los idiomas inglés, español y portugués. Fueron usados los siguientes términos: "analgesic, opioids", "cognitive dysfunction", "cognition impairments", "chronic disease" y "abuse, substance" en dos diferentes bases de datos: PubMed y Hallándose un total de 220 artículos: 159 pertenecientes a PubMed y 61 a Cochrane Central.

Los criterios de inclusión fueron: randomized controlled trials, clinical studies y cohortes en inglés, español y portugués; fueron seleccionados los estudios que presentaban uso crónico de opioides y data del impacto neurocognitivo en seres humanos.

Los criterios de exclusión fueron: uso agudo del opioide, estudios que usaban otra substancia (cannabis, alcohol) que no fuera opioide, estudios en que los pacientes ya tenían alguna demencia previa al uso de opioides (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o VIH); también fueron excluidos los estudios en que los pacientes tenían alguna enfermedad mental. Resultaron excluidos 170 artículos y se hallaron 16.

Los estudios seleccionados deben reportar los elementos del uso crónico de opioides y el impacto cognitivo de su uso crónico. No cumplieron dichos criterios 127 artículos, por lo que resultaron finalmente 7 para el análisis.

De estos se analizó: cantidad de pacientes del estudio, tipo de opioide usado, dosis, uso, presencia de impacto neurocognitivo, tipo de impacto y efectos adversos.

RESULTADOS

La presente revisión sistemática analizó finalmente 7 estudios sobre uso crónico de opioides y el impacto cognitivo. En algunos estudios el único opioide utilizado fue el tramadol^(5,13), que fue el opioide más estudiado; otros estudios muestran una asociación de opioides como morfina, metadona, cetobemidona, buprenorfina y tramadol.⁽¹⁴⁾



En el estudio de Sjogren, *et al.*⁽¹⁴⁾ fueron estudiados 40 pacientes, con edad media de 60 años, que recibieron dosis de opioides en promedio de 60 mg y fueron comparados en su rendimiento neuropsicológico con 40 personas saludables que no usaban opioides por escalas VAS (Visual Analogue Scales, por CRT (Continuos Reaction Time), PASAT (Paced Auditory Serial Audition Task) y el FTT (Finger Tapping Test).

Las funciones testeadas en esas escalas son consideradas funciones cognitivas de orden alta. Los pacientes con uso de opioides demostraron menores valores en la CRT, es decir, empeoramiento en esa prueba; en el FTT también obtuvieron resultados negativos, asimismo con la escala PASAT también tuvieron como efecto adverso mareos, alucinaciones, sedación, prurito, constipación (Tabla 1).

Tabla 1. Estudios del impacto cognitivo en el uso crónico de opioides

Estudio/ Año	No. de pacientes	Opioide	Dosis	Uso	Impacto neurocognitivo	Tipo de neurocognitivo impacto/ Efecto adverso
Sjogren, <i>et al.</i> 2000 ⁽¹⁴⁾	40	Morfina, metadona, cetobemidona, buprenorphina, tramadol	15 - 300 mg	Crónico	Sí	Mareo, alucinaciones, sedación, somnolencia
Mullican, <i>et al.</i> 2001 ⁽¹⁵⁾	462	Tramadol/paracetamol Codeína/paracetamol	37,5/ 325 mg	Crónico	Sí	Somnolencia
Babul, <i>et al.</i> 2004 ⁽¹³⁾	124	Tramadol	100 - 400 mg	Crónico	Sí	Somnolencia, mareo, dolor de cabeza
Lee, <i>et al.</i> 2013 ⁽¹⁶⁾	245	Tramadol/paracetamol.	75/650 mg	Crónico	Sí	Mareo, dolor de cabeza, somnolencia
Bassiony, <i>et al.</i> 2017 ⁽⁵⁾	100	Tramadol	1 125 mg	Crónico	Sí	Memoria, habilidades visuales, habilidades espaciales, fluencia verbal
Hale, <i>et al.</i> 2017 ⁽¹⁷⁾	330	Hidrocodona ER	30 - 180 mg	Crónico	No	-
Tarsitano, <i>et al.</i> 2019 ⁽¹⁸⁾	80	Tapentadol PR	25 - 500 mg	Crónico	No	-

En el estudio de Mullican, *et al.*⁽¹⁵⁾ fueron estudiados 462 pacientes que usaron tramadol/paracetamol y codeína/paracetamol. El principal efecto adverso observado fue somnolencia; así como Lee, *et al.*⁽¹⁶⁾, que utilizó tramadol/paracetamol y estudió 245 pacientes con efectos adversos igualmente con somnolencia, pero con presencia además de mareo y dolor de cabeza.

Por otro lado, Bassiony, *et al.*⁽⁵⁾, en un estudio con 100 pacientes con uso de tramadol en que el impacto cognitivo fue avalado por la prueba de evaluación cognitiva de Montreal (MoCA, por sus siglas en inglés), resultó que todos los pacientes en uso crónico de tramadol mostraron un uso abusivo (1 125 mg/día) tuvieron en todos los dominios cognitivos un empeoramiento significativo, los más afectados fueron la memoria, habilidades visuales y espaciales y fluencia verbal; los pacientes que usaron tramadol tuvieron tres veces más disfunción neurocognitiva que los casos controles.



En el estudio de Hale, *et al.*⁽¹⁷⁾ fueron estudiados 330 pacientes con hidrocodona ER que fueron testeados por el CAPF (Clinician Assessment of Patient Function), con el PAF (Patient Assessment of Function), el BPI-SF (Brief Pain Inventory Short Form), SDS (Sheehan Disability Scale), y el HPQ-SF (World Health Organization and Work Performance Questionnaire Short Form). En ese estudio los pacientes tuvieron una mejora en todas las áreas, como en las actividades generales, habilidades para caminar, trabajar, relacionamientos, ejercitar. En las mediciones de CAPF y PAF no tuvieron diferencias.

En el SDS se indicó una mejora en el estado funcional en el tratamiento con hidrocodona. El estudio en general demostró una mejora de los pacientes tratados con hidrocodona en el funcionamiento, discapacidad, en la vida y en la productividad; también una mejora en la productividad en el trabajo, vida afectiva y sexual.

El trabajo de Tarsitano, *et al.*⁽¹⁸⁾ evaluó como opioide el tapentadol PR en 80 pacientes y para evaluar la discapacidad cognitiva usó el MMSE (Mini-Mental State Examination) El testeo en esa escala mostró valores más estables en los pacientes que usaron el tapentadol, sin variabilidad significativa, con mejora para la ansiedad y depresión; tanto en la evaluación física cuanto en la mental tuvieron mejoría con la medicación. Los datos disponibles de esa revisión no permiten que se haga un metaanálisis.

DISCUSIÓN

Los opioides son a menudo considerados los grandes responsables de los impactos cognitivos en pacientes tanto en uso reglamentado como en el abuso de los mismos, por eso la necesidad de estudiar el tema y analizar su impacto.

Los estudios con el tramadol^(5,13-16) indican el impacto cognitivo en los pacientes que hacen uso crónico de esa medicación, principalmente y con más impacto Bassiony, *et al.*⁽¹⁵⁾ que utiliza para eso el MoCA test, lo que trae objetivamente qué tipo de impacto neurocognitivo presentaron sus pacientes. También hay que resaltar que en el trabajo de Bassiony la dosis de tramadol diario era de 1 125 mg, un uso abusivo de la medicación y en el cual los resultados negativos fueron mucho más intensos que en los otros estudios, como ejemplo el de Sjogren, *et al.*⁽¹⁴⁾ donde la dosis máxima fue de 300 mg.

En comparación, el estudio de Lee, *et al.*⁽¹⁶⁾ en que el abordaje fue un tanto más subjetivo y el tramadol venía asociado al paracetamol en un dosis de 75/650 mg.

Las limitaciones de este trabajo se notaron también en el aspecto de comparación entre los tipos de pruebas de cognición con el uso respectivo de MoCA, otros con uso del MMSE⁽¹⁸⁾ o el SDS.⁽¹⁷⁾

En el estudio del tapentadol hay que resaltar como limitación el rango etario de los pacientes, que tenían un promedio de 80 años.



CONCLUSIONES

A pesar de las limitaciones encontradas se considera que el tramadol tiene un impacto negativo en la neurocognición, lo que no ocurre en relación con el tapentadol y la hidrocodona que presentaron una mejoría en la calidad de vida y cognición de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roberts D, Wolfarth A, Sanchez C, Pehrson AL. Chapter 5 - Frontal cortex dysfunction as a target for remediation in opiate use disorder: Role in cognitive dysfunction and disordered reward systems. *Prog Brain Res* [Internet]. 2018 [citado 13 Feb 2023]; 239:179-227. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.07.001>
2. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EKB, *et al.* Assessment of pain. *Br J Anaesth* [Internet]. 2008 Jul [citado 13 Feb 2023]; 101(1):17-24. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aen103>
3. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, *et al.* Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* [Internet]. 2008 Ago [citado 13 Feb 2023]; 8(4):287-313. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2008.00204.x>
4. Toledo-Fernández A, Brzezinski-Rittner A, Roncero C, Benjet C, Salvador-Cruz J, Marín-Navarrete R. Assessment of neurocognitive disorder in studies of cognitive impairment due to substance use disorder: A systematic review. *J Subst Use* [Internet]. 2018 Sep [citado 13 Feb 2023]; 23(5):535-50. DOI: <https://doi.org/10.1080/14659891.2017.1397208>
5. Bassiony MM, Youssef UM, Hassan MS, Salah El-Deen GM, El-Gohari H, Abdelghani M, *et al.* Cognitive Impairment and Tramadol Dependence. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2017 Feb [citado 13 Feb 2023]; 37(1):61-6. DOI: <https://doi.org/10.1097/jcp.0000000000000617>
6. Aharonovich E, Campbell ANC, Shulman M, Hu MC, Kyle T, Winhusen T, *et al.* Neurocognitive Profiling of Adult Treatment Seekers Enrolled in a Clinical Trial of a Web-delivered Intervention for Substance Use Disorders. *J Addict Med* [Internet]. 2018 Feb [citado 13 Feb 2023]; 12(2):99-106. DOI: <https://doi.org/10.1097/adm.0000000000000372>
7. Kristek G, Radoš I, Kristek D, Kapural L, Nešković N, Škiljić S, *et al.* Influence of postoperative analgesia on systemic inflammatory response and postoperative cognitive dysfunction after femoral fractures surgery: a randomized controlled trial. *Reg Anesth Pain Med* [Internet]. 2019 Ene [citado 13 Feb 2023]; 44(1):59-68. DOI: <https://doi.org/10.1136/rapm-2018-000023>
8. Jamison RN, Schein JR, Vallow S, Ascher S, Vorsanger GJ, Katz NP. Neuropsychological effects of long-term opioid use in chronic pain patients. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2003 Oct [citado 13 Feb 2023]; 26(4):913-21. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(03\)00310-5](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(03)00310-5)



9. Els C, Jackson TD, Kunyk D, Lappi VG, Sonnenberg B, Hagtvedt R, *et al.* Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Oct. [citado 13 Feb 2023]; 10(10):CD012509. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012509.pub2>
10. Mercadante S. Opioid Analgesics Adverse Effects: The Other Side of the Coin. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2019 [citado 13 Feb 2023]; 25(30):3197-202. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612825666190717152226>
11. Dublin S, Walker RL, Gray SL, Hubbard RA, Anderson ML, Yu O, *et al.* Prescription Opioids and Risk of Dementia or Cognitive Decline: A Prospective Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2015 Ago [citado 13 Feb 2023]; 63(8):1519-26. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgs.13562>
12. Kosten T, Aharonovich E, Nangia N, Zavod A, Akerman SC, Lopez-Bresnahan M, *et al.* Cognitive performance of patients with opioid use disorder transitioned to extended-release injectable naltrexone from buprenorphine: Post hoc analysis of exploratory results of a phase 3 randomized controlled trial. *Addict Behav* [Internet]. 2020 Dic [citado 13 Feb 2023]; 111:106538. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106538>
13. Babul N, Noveck R, Chipman H, Roth SH, Gana T, Albert K. Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2004 Jul [citado 13 Feb 2023]; 28(1):59-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2003.11.006>
14. Sjogren P, Thomsen AB, Olsen AK. Impaired neuropsychological performance in chronic nonmalignant pain patients receiving long-term oral opioid therapy. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2000 Feb [citado 13 Feb 2023]; 19(2):100-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(99\)00143-8](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(99)00143-8)
15. Mullican WS, Lacy JR, TRAMAP-ANAG-006 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther* [Internet]. 2001 Sep [citado 13 Feb 2023]; 23(9):1429-45. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(01\)80118-1](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(01)80118-1)
16. Lee JH, Lee CS, Ultracet ER Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain. *Clin Ther* [Internet]. 2013 Nov [citado 13 Feb 2023]; 35(11):1830-40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.09.017>
17. Hale ME, Zimmerman TR, Ma Y, Malamut R. Evaluation of Quality of Life, Functioning, Disability, and Work/School Productivity Following Treatment with an Extended-Release Hydrocodone Tablet Formulated with Abuse-Deterrence Technology: A 12-month Open-label Study in Patients with Chronic Pain. *Pain Pract* [Internet]. 2017 Feb [citado 13 Feb 2023]; 17(2):229-38. DOI: <https://doi.org/10.1111/papr.12433>
18. Tarsitano A, Cortese M, Barile M, Scarpelli P. Tapentadol prolonged release and the long-term management of chronic musculoskeletal pain in the elderly - focus on



anxiety, depression, cognitive status and life quality: the TaPE study. Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet]. 2019 Nov [citado 13 Feb 2023]; 23(4 Suppl):35-9. DOI: <https://doi.org/10.26355/eurrev 201911 1 9374>

Declaración de conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores:

Conceptualización: Lara Macedo-Soares, Marcelo Adrián Estrin.

Curación de datos: Lara Macedo-Soares, Marcelo Adrián Estrin.

Análisis formal: Lara Macedo-Soares, Marcelo Adrián Estrin.

Investigación: Lara Macedo-Soares, Marcelo Adrián Estrin.

Metodología: Lara Macedo-Soares, Marcelo Adrián Estrin.

Administración del proyecto: Lara Macedo-Soares, Marcelo Adrián Estrin.

Supervisión: Lara Macedo-Soares, Marcelo Adrián Estrin.

Visualización: Lara Macedo-Soares, Marcelo Adrián Estrin.

Redacción-borrador original: Lara Macedo-Soares, Marcelo Adrián Estrin.

Redacción-revisión y edición: Lara Macedo-Soares, Marcelo Adrián Estrin.

Financiación:

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

