South American Publishing

SAP Multidisciplinary Open. 2024; 2:99
doi: 10.62486/mo202499

CASE REPORT

Usefulness of ultrasound in the diagnosis of lumbricoid ascaris. Case Report and Literature Review

Utilidad de ecografía en el diagnóstico de Áscaris Lumbricoides. Reporte de Caso y Revisión de la Literatura

Ismael Vargas Gallego[1], Jhossmar Cristians Auza-Santivañez[2], Ariel Sosa Remón[3], Eloy Paycho Anagua[4], Marco Antonio Gumucio Villarroel[4], Ritdber Alfredo Quispe Sarmiento[5], Mildred Ericka Kubatz La Madrid[6]

[1]Hospital de Tercer Nivel Dr. Hernán Messuti Ribera. Pando, Bolivia.
[2]Ministerio de Salud y Deportes. Instituto Académico Científico Quispe-Cornejo. La Paz, Bolivia.
[3]Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Habana, Cuba.
[4]Hospital de Tercer Nivel Dr. Hernán Messuti Ribera. Pando, Bolivia.
[5]Hospital de Tercer Nivel Daniel Bracamonte. Potosí, Bolivia.
[6]Hospital Boliviano Japonés «Dr. Roberto Galindo Terán». Pando, Bolivia.

Cite as
Vargas Gallego I, Auza-Santivañez JC, Sosa Remón A, Paycho Anagua E, Gumucio Villarroel MA, Quispe Sarmiento RA, et al. Usefulness of ultrasound in the diagnosis of lumbricoid ascaris. Case Report and Literature Review. SAP Multidisciplinary Original. 2024; 2:99. https://doi.org/10.62486/mo202499

Publication History
Submitted: 21-12-2023
Revised: 06-04-2024
Accepted: 05-08-2024
Published: 06-08-2024

Corresponding Author
Jhossmar Cristians Auza-Santivañez

ABSTRACT

Introduction: the World Health Organization (WHO) points out that more than a third of the world's population is infected by one or more parasites. Ascariasis is the most prevalent parasitic disease in the world, with approximately 664 million people infested.
Clinical case: a 22-year-old female patient enters the emergency department with general malaise, with worsening symptoms in recent days, intense abdominal pain, associated with nausea and uncontrollable vomiting. She also reports non-elimination of gas and absence of bowel movements. An emergency ultrasound is requested, it reports the stomach with the presence of a linear, tubular echogenic image that moves in different directions.
Discussion: the widespread use of ultrasound in Emergency Departments for the diagnosis of acute abdomen, as well as in the laboratory, allowed us to reach the presumptive diagnosis of temporary biliary obstruction due to A. lumbricoides, in addition, the presence of jaundice, direct hyperbilirubinemia and discrete elevation gamma-glutamyltransferase (GGT); findings that could direct the exploration of the bile duct during the surgical procedure.
Conclusions: the importance of the clinical case lies in the use of abdominal ultrasound as a diagnostic method for Ascaris Lumbricoides. The use of ultrasound in emergency services is essential in the presence of an acute abdomen, and in any patient who presents acute biliary symptoms, always think about this pathology.

Keywords: Ascaris Lumbricoides; Biliary Obstruction; Jaundice; Ascariasis.

RESUMEN

Introducción: la Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que más de la tercera parte de la población mundial está infectada por uno o más parásitos. La ascaridiasis es la parasitosis de mayor prevalencia en el mundo, con aproximadamente 664 millones de personas infestadas.
Caso clínico: paciente femenina de 22 años de edad, ingresa al servicio de emergencias con un cuadro malestar general, con empeoramiento de los síntomas en los últimos días, dolor abdominal intenso, asociado a náuseas y vómitos incoercibles, además refiere no eliminación de gases y ausencia de deposiciones. Se solicita una ecografía, de emergencia, la misma informa estomago con presencia de imágen ecogénica lineal, tubular que se mueve en diferentes direcciones.
Discusión: el extendido uso de la ecografía en los servicios de Urgencias para el diagnóstico del abdomen agudo, así como el de laboratorio, permitió llegar al diagnóstico presuntivo de obstrucción biliar temporal por A. lumbricoides, además, la presencia de ictericia, hiperbilirrubinemia directa y discreta elevación de la gama-glutamiltransferasa (GGT); hallazgos que pudieron direccionar a la exploración de la vía biliar durante el acto quirúrgico.
Conclusiones: la importancia del caso clínico radica en el uso de la ecografía abdominal como método de diagnóstico del Ascaris Lumbricoides. Se hace indispensable el uso de la ecografía en los servicios de urgencias ante la presencia de un abdomen agudo, además en todo paciente que presente síntomas biliares agudos, pensar siempre en esta patología.

Palabras clave: Ascaris Lumbricoides; Obstrucción Biliar; Ictericia; Ascaridiasis.

© 2024; The Authors. This Open access article is distributed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que más de la tercera parte de la población mundial está infectada por uno o más parásitos y que alrededor de 155 000 personas mueren cada año por complicaciones asociadas a esta patología. La ascaridiasis es la parasitosis de mayor prevalencia en el mundo, con aproximadamente 664 millones de personas infestadas.[1,2,3] Además, es una enfermedad prevalente en la población pediátrica, situación favorecida por el desplazamiento de personas parasitadas, sumando las particularidades económicas, ambientales y malas condiciones higiénicas. En la actualidad las enfermedades parasitarias constituyen un problema de salud pública. El impacto de esta enfermedad en Bolivia no está claramente definido, sin embargo, aún persisten comunidades que viven en condiciones económicas, culturales y ambientales desfavorables. La ecografía abdominal, en sus diferentes modalidades constituye un pilar en el diagnóstico de muchas entidades, sobre todo se identifican signos particulares como el de la "masa de gusanos" y del "doble tubo".

El Áscaris lumbricoides es conocido como lombriz intestinal. Fue descrito por primera vez en 1758 por el zoólogo sueco Carlos Linneo.[4] Se conoce desde la antigüedad; los griegos la denominaban *Elnus strongyle*. Hipócrates lo menciona como parásito de lactantes, y los romanos lo llamaron *Lumbricus teres*, ya que no lo distinguían de la lombriz de tierra. En momias coreanas del reino de Joseon, siglo xv, se encontraron huevos de *A. lumbricoides* en regular estado. No obstante ser conocido desde tiempos remotos, recién en 1916 Stewart demuestra en experimentos en roedores el ciclo pulmonar de la parasitosis. Posteriormente, en 1922, los hermanos Koino confirmaron el ciclo vital en humanos, a través de autoinfecciones, y la presencia de larva en el esputo. Existen evidencias de la enfermedad desde la antigüedad. Se han encontrado momias del antiguo Egipto infectadas con este parásito, así como también huevo de áscaris lumbricoides en coprolitos humanos en Perú que datan aproximadamente del año 2277 a. C. Dado el gran tamaño de este gusano, su existencia debe haber sido bastante obvia, y existen muchos escritos antiguos que hacen referencia a esta infección. El papiro Ebers, del Siglo XV a.C., comenta su existencia y su tratamiento, y tanto Hipócrates como médicos chinos, árabes y romanos escribieron en su momento al respecto. Para 1915, Stewart describió el ciclo vital del helminto, incluyendo su paso por los pulmones, y en 1922, Koino en Japón ingirió experimentalmente 2000 huevos de áscaris lumbricoides, 11 días después encontró larvas en su esputo, y días después eliminó 667 gusanos por las deposiciones al administrarse un antihelmíntico, estableciendo el ciclo completo.[5]

La Ascariasis es más prevalente en niños de países tropicales y en vías de desarrollo, donde la contaminación de la tierra por heces humanas y el uso de heces no tratadas como fertilizantes la perpetúan. Áscaris lumbricoides son gusanos cilíndricos alargados de simetría bilateral, no segmentados y con sexos separados. Son transmitidos por vía digestiva, fecal-oral.[6]

Dentro de los países con mayor frecuencia de geohelmintiasis encontramos a Brasil, Colombia, México, Bolivia, Guatemala, Haití, Honduras, Nicaragua, Perú y República Dominicana.[7] En Bolivia se le conoce como los más prevalentes, con los estudios realizados en el altiplano que le adjudican una prevalencia del 1,4 %, en los valles de 5 % a 83 % y en las zonas tropicales, del 15,0 % al 96 %.[8]

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 22 años de edad, ingresa al servicio de emergencias del Hospital Japonés "Dr. Roberto Galindo Teran", con un cuadro de malestar general, con síntomas de frialdad y palidez cutánea, sudoroso, presenta el antecedente, de hace tres meses con dolor abdominal, decaimiento, en ocasiones tos seca y escasa, pérdida de apetito, con empeoramiento de los síntomas en los últimos días, dolor abdominal intenso, asociado a náuseas y vómitos incoercibles, además refiere no eliminación de gases y ausencia de deposiciones.

Al examen físico muy álgido, taquicárdico, tensión arterial 60/30 mmhg. La auscultación revela ruidos cardíacos arrítmicos. Abdomen, ruidos hidroaéreos disminuidos, pared abdominal blanda, depresible y dolorosa a la palpación. No presencia de visceromegalia.

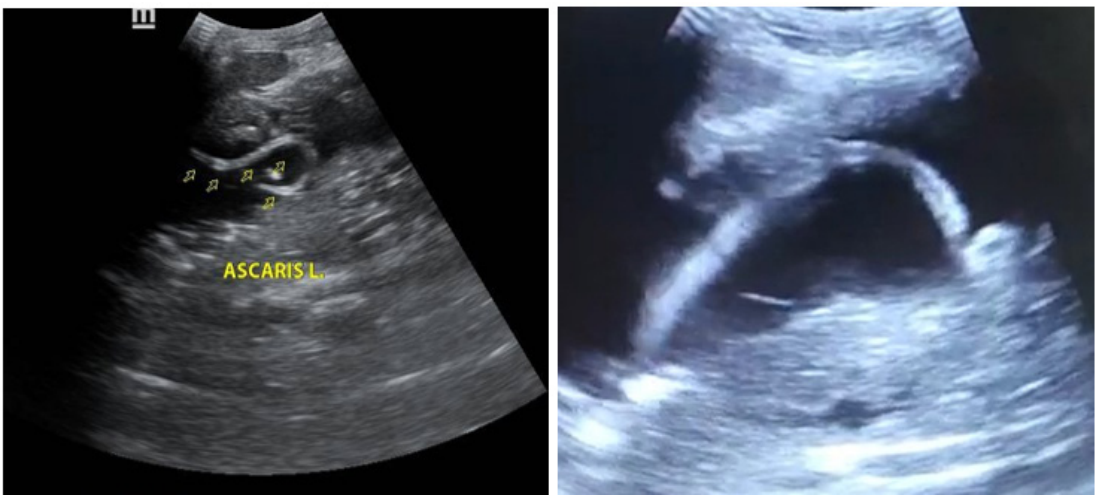

Figura 1. (A) Ecografía en escala de grises, corte sagital, donde se observa imagen ecogénica lineal, tubular. Signo de ojo de buey (B) Ecografía se observa el signo de la raya es por una delgada raya sin tubo interno, sin sombra acústica

Es valorado por el servicio de cirugía y se sospecha una oclusión intestinal, se solicita una ecografía de emergencia, la misma informa vesícula biliar con edema (perivesicular) de 8 mm, estomago con presencia de imagen ecogénica lineal, tubular (móvil) en diferentes direcciones, presencia de líquido libre (ecolúcido) en cavidad abdominal de pequeña cuantía. Presencia de estructura tubular hipoecoica con paredes ecogénicas bien definidas el cual pudiera corresponder con parásito (gusano adulto).

Durante la evaluación en tiempo real, se puede visualizar gusanos adultos Ascaris, haciendo movimientos de curvatura del estómago, este cuando esta llego de líquido se observa al áscari lumbricoides imagen ecogénico, lineal, con movimiento lineal, que se conoce con el nombre de signo del tubo interno. Otro hallazgo es el signo del espagueti, cuando hay superposición longitudinal de parásitos en la vía biliar debido al enrollamiento de uno o varios áscaris. El signo de la raya es por una delgada raya sin tubo interno. El signo de ojo de buey implica enrollamiento del parásito. Su motilidad puede observarse en la ecografía de tiempo real. (figura 1A - 1B)

Se repitió la ecografía abdominal al egreso del paciente el cual resulto normal, ya que desaparecieron las imágenes reportadas con anterioridad.

DISCUSIÓN

La mayor incidencia de Ascariasis se describe entre los 2 y 10 años de edad, declinando significativamente a partir de los 15 años. Del mismo modo, las complicaciones debidas a este parásito, también predominan en la infancia, debido al pequeño tamaño de sus órganos y a las dimensiones que puede alcanzar un ejemplar adulto.[9,10] La obstrucción intestinal o biliar, colangio-hepatitis, absceso hepático, pancreatitis, apendicitis aguda y perforación intestinal son complicaciones que se producen debido al gran número de ejemplares y a los movimientos de migración intraluminal que presentan.

En un inicio no se consideró dentro del diagnóstico diferencial, la obstrucción por ovillos de A. lumbricoides, probablemente debido a que la atención se realizó en un hospital ubicado en una zona no endémica. Sin embargo, si analizamos retrospectivamente los datos, como la procedencia, la ausencia de patologías previas, la presentación subaguda del cuadro clínico y la inespecificidad de los análisis de laboratorio; este diagnóstico pudiera ser considerado.

En nuestro paciente, el diagnóstico se hizo en base a las manifestaciones clínicas y a los hallazgos ecográficos de abdomen. El estudio con ecografía abdominal con (preparación de intestinal) se recomienda cuando existe la sospecha de invasión en la vía hepato-biliar; o la búsqueda de parásitos en las deposiciones, que, en circunstancias semejantes, han evitado la cirugía en adultos mayores, con buenos resultados.[11] El manejo por A. lumbricoides es médico y la conducta quirúrgica debe ser expectante, debido a la elevada morbilidad intra y postoperatoria, tal como ocurrió en nuestro paciente, quien además de requerir manejo y monitoreo del estado crítico en la UCI, presentó infecciones intrahospitalarias graves.[10]

Si el manejo médico fracasa, la cirugía de urgencia es la principal indicación. Según Sónmez y Hershkovitz, la técnica quirúrgica dependerá de los hallazgos intraoperatorios, describiendo la realización de diversos procedimientos desde la resección intestinal, en el caso que exista evidencia de gangrena o infarto intestinal, hasta la enterostomía, cuando se encuentre perforación, o bien una enterotomía si el intestino está indemne y sólo se busca la extracción de los gusanos. Siempre se debe tener la precaución de no liberar los ejemplares adultos o huevos en la cavidad abdominal.[10,11]

En nuestro paciente el diagnóstico fue antes del proceder operatorio, la edad del paciente hizo optar por no prolongar el acto quirúrgico y elegir el manejo médico adecuado. Se debe tener en consideración, la actual disponibilidad de la endoscopia como posible herramienta terapéutica. Pekery cols., comunicaron el caso de un paciente de 78 años, con obstrucción intestinal por A. lumbricoides, en quien lograron extraer múltiples gusanos adultos mediante esta técnica, siendo tratado posteriormente con mebendazol, con buen resultado.[12]

La ecografía abdominal es el método de elección para el diagnóstico de áscaris biliares, los hallazgos dependerán del número de áscaris, de la localización, de la visualización logitudinal o transversal del parasito.[13] Finalmente, consideramos que nuestro caso tuvo una presunta obstrucción biliar temporal por A. lumbricoides, debido a la presencia de ictericia, hiperbilirrubinemia directa y discreta elevación de la gama-glutamiltransferasa (GGT); hallazgos que pudieron direccionar a la exploración de la vía biliar durante el acto quirúrgico.

Complicaciones de Áscaris Lumbricoides

Retraso en el crecimiento. La pérdida de apetito y la mala absorción de los alimentos digeridos hacen que los niños que presentan ascariosis tengan riesgo de no recibir una nutrición suficiente, lo que puede retrasar el crecimiento. Obstrucción de conducto. En algunos casos, los gusanos pueden bloquear los estrechos conductos del hígado o del páncreas, lo que causa dolor intenso. Neumonía. Que corresponde a la emigración transpulmonar del helminto durante su ciclo de vida, el Áscaris. Las manifestaciones pulmonares ocurren 5-26 días después de la ingestión de óvulos viables. La neumonía por Áscaris puede desarrollarse y consiste en reacciones inflamatorias intraalveolares migratorias, transitorias y localizadas.[12] Peritonitis biliar. Por perforación del conducto. Colangitis. Es debido a la obstrucción del conducto biliar. Colecistitis aguda. es debido a la obstrucción del conducto biliar extra hepática o conducto cístico, al invadir el conducto biliar, es causa de complicaciones. Síndrome íctero obstructivo. Es debido por la oclusión del conducto biliar por áscaris lumbricoides.[13] Apendicitis aguda. Es por la obstrucción del parasito y la fisiopatología de la apendicitis se atribuye a una reacción granulomatosa como respuesta a los huevos del parásito.[14,15] Oclusión intestinal. En ciertos pacientes, más en niños, la infestación intestinal con adultos de áscaris lumbricoides puede ser tan intensas debido a la presencia de múltiples parásitos que se entrelazan entre ellos y pueden llegar a provocar un síndrome de suboclusión u obstrucción intestinal definitiva. Ambos cuadros se caracterizan por distensión del abdomen, ausencia de evacuaciones, vómitos y meteorismo. Se puede palpar una masa abdominal que es el "ovillo de áscaris". Pero también puede ocurrir la intususcepción, vólvulos. [14,16] Perforación intestinal.

Migración de los adultos a través de orificios intestinales por cirugías previas, granulomas peritoneales por depósito de huevos, además de cuadros de apendicitis aguda.[17,18] Absceso hepático. Se produce por la muerte de parasito que se necrosa el tejido del parénquima hepático o por la obstrucción del conducto biliar, El absceso hepático causado por áscaris es una forma rara de presentación.[19,20] Peritonitis. Por la perforación de asas intestinal o la complicación de apendicitis aguda.[19,20] Pancreatitis aguda. Se produce por el paso de áscaris al conducto pancreático, y además puede causar la formación de pseudoquistes. Deshidratación. Por presentar fiebre, diarrea por largo tiempo, liquido libre en cavidad abdominal.[20] Desnutrición. Uno de estos mecanismos es el de la respuesta inflamatoria que se genera por la presencia de los parásitos. La respuesta inflamatoria produce citoquinas que generan pérdida del apetito y tiene además un efecto deletéreo sobre el metabolismo de las proteínas, haciendo que su aprovechamiento por parte del cuerpo sea ineficiente. Otro mecanismo es la escasa absorción de nutrientes en el intestino, debido principalmente a dos situaciones. La primera, al aprovechamiento por parte de los parásitos. Se han hecho cálculos que indican que un A. lumbricoides puede llegar a consumir hasta 100mg de proteínas; mientras que el segundo mecanismo se da por la inflamación de la pared interna del intestino que hace que éste incremente su velocidad de tránsito intestinal y sea escaso el tiempo en que las proteínas puedan ser aprovechadas debidamente. Todo este conglomerado genera que exista retardo en el crecimiento e incluso en el desarrollo intelectual. Estos niños son los llamados “niños barrigones”. En la actualidad con el desarrollo de nuevos equipos de ecografía y técnicas de innovación, destaca la evaluación de ecografía del tracto digestivo o ecografía intestinal para el diagnostico por imagen, en la enfermedad inflamatoria intestinal, abdomen agudo del adulto y pediátrico, patología infecciosa y tumoral del intestino y el peritoneo, y la ecografía intestinal en pediatría con resultados de alta sensibilidad y especificidad. Como fue presentado en la serie de ecografía del tracto digestivo por la sociedad española de radiología, según T. Ripollés Gonzales.[21]

CONCLUSIONES

La importancia de nuestro caso clínico radica en el uso de la ecografía abdominal como método de diagnóstico del *Ascaris Lumbricoides*. Se hace indispensable el uso de la ecografía en los servicios de urgencias ante la presencia de un abdomen agudo, además en todo paciente que presente síntomas biliares agudos, pensar siempre en esta patología.

CONSENTIMIENTO

Para la realización de este trabajo se obtuvo el consentimiento del paciente.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para la aplicación del presente estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Ismael Vargas Gallego.

Investigación: Jhossmar Cristians Auza-Santivañez, Ismael Vargas Gallego.

Metodología: Jhossmar Cristians Auza-Santivañez, Ariel Sosa Remón.

Visualización: Ariel Sosa Remón, Marco Antonio Gumucio Villarroel.

Redacción-borrador original: Ismael Vargas Gallego, Jhossmar Cristians Auza-Santivañez, Eloy Paycho Anagua, Marco Antonio Gumucio Villarroel, Ritdber Alfredo Quispe Sarmiento, Ariel Sosa Remón, Mildred Ericka Kubatz La Madrid.

Redacción-revisión y edición: Ismael Vargas Gallego, Jhossmar Cristians Auza-Santivañez, Eloy Paycho Anagua, Marco Antonio Gumucio Villarroel, Ritdber Alfredo Quispe Sarmiento, Ariel Sosa Remón, Mildred Ericka Kubatz La Madrid.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acuña A, Calegari L, Curto S, Lindner C, Rosa R, Salvatella R, et al. Helmintiasis intestinales: manejo de las Geohelmintiasis. Montevideo: OPS, 2008.

2. Organización Panamericana de la Salud. Marco de referencia de un programa regional para el control de las geohelmintiasis y esquistosomiasis en América. Santo Domingo: OPS, 2003:5-35.

3. Arcia M, Carrillo N, Quintero G, Oliva G. Ascariasis biliar. Rev Venez Cir 1990; 43(1):33-5.

4. Pearson R, 2017. Ascariasis. Obtenido de: https://www.msdmanuals.com/es-

5. Bethony J, Brooker S, Albonico M, Geiger SM, Loukas A, Diemert D, et al. Soiltransmitted helminth infections: Ascariasis, trichuriasis, and hookworm. Lancet.2006;367:1521–32.

6. Walker M, Hall A, Basánez˜ MG. Individual predisposition, household clustering and risk factors for human infection with Ascaris lumbricoides: New epidemiological insights. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5:e1047.

7. OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. Geohelmintiasis [Internet]. Geohelmintiasis en las Américas para público en general. 2017 [citado 3 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.paho.org/es/temas/geohelmintiasis.

8. Sergio Mollinedo, Cecilia prieto. El enteroparasitismo en Bolivia. 2006.

9. C. Hommeyer, G. S. Hamill, J. A. Johnson. CT diagnosis of intestinal ascariasis. Abdom Imaging 20:315 -316 (1995)

10. Eric J. Rodriguez, MD, Maggie A. Gama, MD, Sanford M. Ornstein, MD, William D. Anderson, MD. 2003. Ascariasis Causing Small Bowel Volvulus. RadioGraphics 2003, 23:1291-1293.

11. CJ Das, J Kumar, J Debnath, A Chaudhry. Imaging of ascariasis. Australasian Radiology (2007) 51, 500-506. https://doi.org/10.1111/j.1440-1673.2007.01887.x

12. Q.F. Angela Del Rocio Mite Parrales. "Incidencia de parasitismo por ascaris lumbricoides en la parroquia Manuel j. calle". 2001.

13. Castaño, R., Yepes, N.L., Sanín, E., &Sepúlveda, M. (2013). Ascaridiasis biliar: manejo endoscópico. Rev Colomb Gastroenterol.,18, 83-87.

14. Coello, L. (2012). Repercusión sobre la Productividad Estudiantil de las Helmintiasis Intestinales. Revista Médica de Nuestros Hospitales, 18 (4), 183- 186. Recuperado de https://www.revistamedica.org.ec/vol18no4/2441-repercusion-sobre-la-productividadestudiantil-de-las-helmintiasis-intestinales.

15. Napoleón González Saldañaa, Javier Ordoñez Ortegaa, Cecilia Ridaura-Sanzb, Salim Kuri Ayalac, José Iván Castillo Bejarano. Arch. Pediatr. Urug. complicaciones simultáneas de ascariasis invasiva: migración errática. 2019

16. Alfredo Chiappe, Kovy Arteaga, Cristhian Resurrección, Marcos Ñavincopa y Eduardo Ticona. Obstrucción intestinal por Ascaris lumbricoides en un adulto mayor. 16 de agosto de 2016.

17. Chiappe, A., Arteaga, K., Resurrección, C., Ñavincopa, M., & Ticona, E. (2016). Obstrucción intestinal por Ascaris lumbricoides en un adulto mayor. Revista chilena de infectología, 33(5), 572-575. https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182016000500014.

18. Neira, J., Manzo, C., Abad, L., & Santana, R. (2018). Isquemia intestinal por vólvulo de intestino delgado ocasionado por Ascaris múltiple. A propósito de un caso. Revista Médica de Nuestros Hospitales, 18 (4),187-190. Recuperado de https://www.juntadebeneficencia.org.ec/revista/vol18no4/2442-isquemia-intestinal.

19. Orellana, A., Gonzabay, M., & Mosquera, R. (2010). Complicaciones hepatobiliares: Ascaridiasis y litiasis coledociana. Revista Médica de Nuestros Hospitales, 16 (1), 28-31. Recuperado de https://www.juntadebeneficencia.org.ec/revista/numeros-anteriores/513-revistamedica-vol16-no1.

20. Tuñón Pitalua, M., Martínez Muñoz, E., & Gómez Villa, J. (2014). Ascariasis hepática. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Salud Unmite Barranquilla (Col). 30(2):252-257. Recuperado de http://www.scielo.org.co/pdf/sun/v30n2/v30n2a16.pdf.

21. T. Ripollés González. Radiología. (2020). Presentacion de la serie 'ecografía del tracto digestivo'. Rev., de la Sociedad Española de Radiologia (SERAM), 62(6):500-501. Recuperdado de https://doi.org/10.1016/j.rx.2020.04.002