

Diagnosis dan Tatalaksana Demam Tifoid pada Anak

Asmaul Husna

Rumah Sakit Umum Cut Meutia, Aceh Utara

ABSTRAK

Kata Kunci:

*Demam tifoid,
Salmonella typhi,
kultur,
vidal,
antibiotika,
personal hygiene*

Demam tifoid merupakan penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. Penyakit ini merupakan penyakit endemis di Indonesia dan termasuk ke dalam kelompok penyakit dengan peringkat sepuluh terbesar. Permasalahannya semakin kompleks dengan meningkatnya kasus carrier, relaps, dan resisten terhadap obat yang digunakan, sehingga akan menyulitkan upaya pencegahan dan penatalaksanaannya. Bakteri *Salmonella* akan masuk ke dalam tubuh melalui oral bersama dengan makanan atau minuman yang terkontaminasi. Sebagian bakteri akan dimusnahkan oleh asam lambung. Sebagian bakteri *Salmonella typhi* yang lolos akan segera menuju ke usus halus tepatnya di ileum dan jejunum untuk berkembang biak. Manifestasi klinis demam tifoid dan derajat beratnya penyakit bervariasi pada populasi yang berbeda. Untuk membuat diagnosis pada anak, sejumlah pemeriksaan penunjang diperlukan yang meliputi: kultur, darah tepi, serologi, widal, dan uji typhidot. Tatalaksanan demam tifoid pada anak meliputi tatalaksana medikamentosa dan non medikamentosa. Beberapa antibiotika yang dapat digunakan meliputi: amoksisilin, kloranfenokol, tiamfenikol, ceftriakson, cefiksim, cefotaksim. Tatalaksana nonmedikamentosa meliputi: personal hygiene dan hidup bersih.

Korespondensi: azmaulhusna_mk@yahoo.co.id (Asmaul Husna)

ABSTRACT

Keywords:

Typhoid fever,
Salmonella typhi,
culture,
Widal,
antibiotics,
personal hygiene

Typhoid fever is a disease caused by the bacteria Salmonella typhi. This disease is endemic in Indonesia and is included in the tenth largest disease group. The problem is increasingly complex with increasing cases of carriers, relapses and resistance to the drugs used, making prevention and management efforts difficult. Salmonella bacteria will enter the body orally along with contaminated food or drink. Some bacteria will be destroyed by stomach acid. Some of the Salmonella typhi bacteria that escape will immediately go to the small intestine, specifically the ileum and jejunum, to reproduce. The clinical manifestations of typhoid fever and the severity of the disease vary in different populations. To make a diagnosis in children, a number of supporting examinations are needed which include: culture, peripheral blood, serology, Widal, and typhidot test. Management of typhoid fever in children includes medical and non-medical management. Some antibiotics that can be used include: amoxicillin, chloranphenicol, thiamphenicol, ceftriaxone, cefixime, cefotaxime. Non-medical management includes: personal hygiene.

PENDAHULUAN

Demam tifoid atau lebih dikenal tipes merupakan penyakit infeksi akut disebabkan oleh bakteri yang menyerang sistem pencernaan manusia yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*. Bakteri ini biasanya ditemukan di air atau makanan yang terkontaminasi bahkan bisa juga ditularkan dari orang yang terinfeksi, dengan gejala demam satu minggu atau lebih disertai gangguan pada saluran pencernaan dan dengan atau tanpa gangguan kesadaran.^{1,2}

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), penyakit demam tifoid di dunia mencapai 11-20 juta kasus pertahun yang mengakibatkan sekitar 128.000-161.000 kematian tiap tahunnya. WHO memperkirakan angka kematian akibat demam tifoid mencapai 600.000 dan 70 % nya terjadi di Asia. Sedangkan prevalensi demam tifoid di Indonesia saat ini sejumlah 55.098 jiwa, dengan angka kematian 2,06 % dari jumlah penderita. Sehingga penyakit demam tifoid menjadi penyakit peringkat 10 penyakit terbesar di Indonesia dan merupakan penyakit endemis di Indonesia yang harus mendapatkan perhatian dari berbagai pihak. Permasalahannya

semakin kompleks dengan meningkatnya kasus carrier, relaps, dan resisten terhadap obat yang digunakan, sehingga akan menyulitkan upaya pencegahan dan penatalaksanaannya. Terdapat sekitar 81,7 per 100.000 penduduk dengan sebaran menurut kelompok umur 148,7/100.000 penduduk (2-4 tahun), 180,3/100.000 penduduk (5-15 tahun), 51,2/100.000 penduduk (>16 tahun), dengan usia rerata 10,2 tahun. Angka ini menunjukkan bahwa penderita demam tifoid terbanyak adalah pada kelompok usia 5-15 tahun.^{3,4}

Berdasarkan hasil diagnosis tenaga kesehatan dan prevalensi nasional untuk demam tifoid adalah 1,60%. Sebanyak 14 provinsi mempunyai prevalensi demam tifoid di atas prevalensi nasional yaitu Nanggroe Aceh Darussalam sebesar 2,96%. Bengkulu (1,60%), Jawa Barat (2,14%), Jawa Tengah (1,61%), Banten (2,24%), NTB (1,93%), NTT (2,23%), Kalimantan Selatan (1,95%), Kalimantan Timur (1,80%), Sulawesi Selatan (1,80%), Sulawesi Tengah (1,65%), Gorontalo (2,25%), Papua Barat (2,39%), dan Papua (2,11%). Sedangkan berdasarkan Data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Provinsi Aceh tahun 2012, prevalensi kejadian tifoid di Provinsi Aceh adalah 6,3%. Dimana daerah dengan prevalensi

tifoid tertinggi yaitu Aceh Utara sekitar 0,7% dan ditemukan sebanyak 248 kasus demam tifoid selama tahun 2022.⁵

PATOGENESIS

Penyebab demam tifoid adalah bakteri *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi*. Bakteri *Salmonella typhi* merupakan bakteri basil gram negatif ananerob fakultatif. Penularan demam tifoid dapat terjadi melalui makanan, jari tangan, fomitus, lalat, feses. Bakteri *Salmonella* akan masuk kedalam tubuh melalui oral bersama dengan makanan atau minuman yang terkontaminasi. Sebagian bakteri akan dimusnahkan dalam lambung oleh asam lambung. Sebagian bakteri *Salmonella* yang lolos akan segera menuju ke usus halus tepatnya di ileum dan jejunum untuk berkembang biak. Bila sistem imun humoral mukosa (IgA) tidak lagi baik dalam merespon, maka bakteri akan menginvasi kedalam sel epitel usus halus (terutama sel M) dan ke lamina propia. Di lamina propia bakteri akan difagositosis oleh makrofag. Bakteri yang lolos dapat berkembang biak didalam makrofag dan masuk ke sirkulasi darah.^{6,7}

Dalam hati, kuman masuk ke dalam kandung empedu berkembang biak dan bersama cairan empedu diekskresikan secara intermitten ke dalam lumen usus. Sebagian kuman dikeluarkan melalui feses dan sebagian masuk lagi ke dalam sirkulasi setelah menembus usus. Proses yang sama terulang kembali berhubung makrofag telah teraktivasi dan

hiperaktif maka saat fagositosis kuman *Salmonella* terjadi pelepasan beberapa mediator inflamasi yang selanjutnya akan menimbulkan gejala reaksi inflamasi sistemik seperti demam, malaise, myalgia, sakit kepala, sakit perut, dan gangguan mental.⁶

DIANOGSIS

Demam tifoid disebabkan oleh patogen yang sangat spesifik, yang memiliki gejala klinis yang sangat luas sehingga menjadikannya sulit untuk didiagnosa. Hal ini menunjukkan betapa pentingnya anamnesa, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium. Pada umumnya diagnosis awal yang dilakukan untuk demam tifoid adalah mengevaluasi tanda dan gejala klinis. Untuk mengurangi resiko komplikasi, penegakan diagnosis sedini mungkin sangat dibutuhkan untuk pemberian terapi yang tepat. Manifestasi gejala klinis demam tifoid dan derajat beratnya penyakit bervariasi pada populasi yang berbeda. Pada bayi gejala klinis demam tifoid seringkali berupa gastroenteritis dan sepsis. Bayi biasanya tertular dari ibu yang menderita demam tifoid. Pada kelompok usia kurang dari 5 tahun, gejala yang muncul lebih ringan dan tidak spesifik, kadang hanya berupa demam disertai gejala gastrointestinal.^{7,9,10}

Gejala klinis demam tifoid yang pasti dijumpai adalah demam. Gejala demam meningkat perlahan ketika menjelang sore hingga malam hari dan akan turun ketika siang hari. Demam akan semakin tinggi



(a) Coated Tongue (Lidah kotor)



(b) Rose Spot (Lesi Makulopapular)

Gambar 1. Gejala khas pada demam tifoid coated tongue (a) dan Rose Spot (Lesi Makulopapular)

(39 – 40 derajat Celsius) dan menetap pada minggu kedua. Masa inkubasi demam tifoid sekitar 7 sampai 14 hari (dengan rentang 3 sampai 60 hari). Umumnya gejala demam tifoid tidak khas, diantaranya adalah demam, sakit kepala, anoreksia, myalgia, athralgia, nausea, nyeri perut dan konstipasi.⁷

Pada umumnya pasien yang di bawa ke RSUD Meutia dengan keluhan yang dirasakan menjelang akhir minggu pertama dengan gejala demam, gejala mirip influenza, nyeri kepala, anoreksia, nausea, nyeri perut, batuk kering dan mialgia. Lidah kotor, nyeri abdomen, diare, hepatomegali dan splenomegali sering ditemukan. Rose spot berupa lesi makulopapular dengan diameter sekitar 2-4 mm dilaporkan pada 5%-30% kasus, tetapi jarang ditemukan pada ras Asia. Pada kasus berat, komplikasi yang bisa terjadi antara lain anikterik hepatitis, supresi sumsum tulang, ileus paralitik, miokarditis, psikosis/ensefalopati, kolesistitis, osteomyelitis, peritonitis, pneumonia, hemolisis dan syndrome of inappropriate release of antidiuretic hormone (SIADH).¹⁰

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan kultur

Kultur adalah pemeriksaan penunjang gold standart dalam menegakkan diagnosis demam tifoid. Pemilihan spesimen untuk kultur sebagai penunjang diagnosis pada demam minggu pertama dan awal minggu kedua adalah darah, karena masih terjadi bakteremia. Hasil kultur darah positif sekitar 40%-60%. Sedangkan pada minggu kedua dan ketiga spesimen sebaiknya diambil dari kultur tinja.^{11,12,13}

Pemeriksaan Darah tepi

Pemeriksaan darah tepi diambil dan dianalisis berbagai parameter hematologis Menggunakan vena antecubital, seperti jumlah eritrosit, leukosit dan trombosit umumnya tidak spesifik untuk mendiagnosis demam tifoid. Leukopenia sering ditemukan pada kasus demam tifoid, tetapi jumlah leukosit jarang kurang dari 2.500/mm³. Kondisi leukopenia dapat menetap 1 sampai 2 minggu setelah

infeksi. Pada kondisi tertentu, jumlah leukosit dapat ditemukan meningkat (20.000-25.000/mm³). Hal ini dapat berkaitan dengan adanya abses pyogenic atau adanya infeksi sekunder pada usus. Selain hitung jumlah leukosit yang tidak normal, anemia normokromik normositer dapat ditemukan beberapa minggu setelah infeksi demam tifoid. Kondisi ini dapat disebabkan oleh pengaruh sitokin dan mediator inflamasi sehingga menyebabkan depresi sumsum tulang belakang. Selain itu, kondisi ini juga dapat berkaitan dengan perdarahan dan perforasi usus. Adanya trombositopenia pada pasien demam tifoid menandakan adanya komplikasi penyakit koagulasi intravaskuler (disseminated intravascular coagulation).¹⁴

Pemeriksaan serologi widal

Pemeriksaan serologi widal tidak direkomendasikan oleh AAP dan IDAI, karena nilai sensitivitas dan spesifitas yang cukup rendah dan nilai diagnosis yang rendah. walaupun memiliki keterbatasan sensitivitas dan spesifitas, pemeriksaan ini umum digunakan untuk menegakkan diagnosis tifoid. Tes Widal terutama digunakan di negara-negara berkembang, karena harga yang relatif murah, tersedia secara luas, dan prosedur pemeriksaan yang mudah sehingga tidak membutuhkan tenaga profesional terlatih.¹⁵

Uji widal dilakukan untuk deteksi antibodi terhadap bakteri *Salmonella typhi*. Pemeriksaan ini dilakukan dengan melihat aglutinasi dalam serum penderita aglutinin yang dideteksi yaitu aglutinin O, aglutinin H dan aglutinin Vi. Namun interpretasinya hanya dari aglutinin O dan H saja. pemeriksaan widal sebaiknya mulai dilakukan pada minggu pertama demam. Hal ini dikarenakan aglutinin baru meningkat pada minggu pertama dan akan semakin tinggi hingga minggu keempat. Pembentukan aglutinin dimulai dari aglutinin O dan diikuti dengan aglutinin H. Pada penderita demam tifoid yang telah bebas demam, aglutinin O akan tetap ditemukan hingga 4-6 bulan sedangkan aglutinin H 9-12 bulan. Oleh karena itu, uji widal tidak dapat dijadikan acuan kesembuhan pasien demam tifoid.¹⁶

Uji Typhidot

Uji typhidot dilakukan untuk mendeteksi antibodi IgM dan IgG yang terdapat pada protein membran bakteri *Salmonella typhi*. Uji ini dapat dilakukan dengan hasil positif 2-3 hari pasca terinfeksi dengan sensitivitas 98%, spesifisitas sebesar 76,6%. Uji ini hampir sama dengan uji tubex.¹⁷

TATALAKSANA

Mendikamentosa

Terapi antibiotik adalah tatalaksana utama pada demam tifoid. Kriteria yang sebaiknya dipenuhi

oleh antibiotik empiris antara lain cara pemberian mudah bagi anak, tidak mudah resisten, efek samping minimal, dan telah terbukti efikasi secara klinis (15). Ada beberapa antibiotik pada saat ini yang digunakan sebagai terapi lini pertama pada demam tifoid diantaranya adalah, kloramfenikol, tiamfenikol atau amoksisilin/ ampicilin. Pemberian antibiotik kloramfenikol pada demam tifoid biasanya dapat menimbulkan beberapa efek samping, diantaranya adalah penekanan sumsum tulang dan juga yang parah dapat terjadinya anemia aplastik pada pasien. Selanjutnya adalah antibiotik golongan Sefalosporin generasi III (sefotaksim, seftriakson,

Tabel 1. Terapi antibiotik penyakit demam tifoid²⁰

Antibiotik	Dosis	Keterangan
Ciprofloxacin	PO 5-7 hari Dewasa: 1 gram/hari dalam 2 dosis terbagi Anak – anak : 30 mg/kg/hari dalam 2 dosis terbagi	Tidak direkomendasikan pada anak - anak usia dibawah 15 tahun akan tetapi risiko yang mengancam jiwa dari tyfoid melebihi risiko efek samping (alternatif 2, fully sensitive multidrug resistant)
Cefixime	PO 7 hari Anak – anak (lebih dari usia 3bulan) : 20 mg/kg/hari dalam 2 dosis terbagi	Dapat menjadi alternatif dari Ciprofloxacin bagi anak – anak di bawah 15 tahun
Amoksisilin	PO 14 hari Dewasa : 3 gram / hari dalam 3 dosis terbagi Anak- anak : 75-100 mg/kg/ hari dalam 3 dosis terbagi	Jika tidak adanya resisten (fully sensitive)
Kloramfenikol	PO 10-14 hari (tergantung tingkat keparahan) Anak – anak 1-12 tahun : 100 mg/kg/hari dalam 3 dosis terbagi ≥ 13 tahun : 3 gram/ hari dalam 3 dosis terbagi	Jika tidak adanya resisten (pilihan utama, fully sensitive)
Tiamfenikol	PO 5-6 hari 75 mg/kgBB/hari	Efek samping hematologis pada penggunaan tiamfenikol lebih jarang daripada kloramfenikol (alternatif 1)
Azitromisin	PO 6 hari 20 mg/kg/hari	Azitromisin efektif dan aman diberikan pada anak-anak dan dewasa yang menderita demam tifoid tanpa komplikasi
Ceftriaxone*	IM/IV (3 menit) Infus (30 menit) 10 – 14hari (tergantung tingkat keparahan) Dewasa : 2-4 gram sehari sekali Anak – anak: 75 mg/kg sehari sekali	<i>Salmonella typhi</i> dengan cepat berkembang resisten terhadap kuinolon (quinolone resistant). Pada kasus ini gunakan ceftriaxone

sefiksim), fluorokuinolon (ofloksasin, siprofloksasin, perfloksasin) dan pada saat ini azitromisin juga digunakan sebagai terapi pada demam tifoid (tabel 1).¹⁸

Di negara Asia termasuk Indonesia memiliki resistensi chloramphenicol, tetracycline, streptomycin dan sebanyak 3,6% dan ampicilin 1,8%, tetapi tidak terjadi resistensi pada ciprofloxacin, cefotaxime, ceftazidime, imipenem. Pada daerah dengan prevalensi resisten fluorokuinolon yang rendah, WHO merekomendasikan pilihan pertama penggunaan antibiotik adalah ciprofloxacin. Pada anak tidak dianjurkan penggunaan antibiotik golongan fluorokuinolon karena berpotensi menyebabkan rusaknya kartilago pada tulang dan mengganggu pertumbuhan tulang.^{19,20}

Di Indonesia penggunaan antibiotik ciprofloxacin sangat lazim, namun penggunaan pada anak harus diperhatikan karena dapat menimbulkan efek samping yang serius yaitu menurunkan lempeng epifisis. Obat ini tidak dianjurkan pada anak yang berusia kurang dari 18 tahun.

Selain terapi antibiotik, asupan nutrisi dan cairan juga diperlukan untuk pasien demam tifoid. Pasien demam tifoid disarankan untuk mengonsumsi diet lunak rendah serat. Asupan serat maksimal yang dianjurkan adalah 8 gram/ hari. Pasien disarankan untuk menghindari susu, daging berserat kasar, lemak terlalu manis, asam, bumbu tajam serta diberikan dalam porsi kecil. Selain itu pasien disarankan untuk tirah baring selama 7 hari setelah bebas demam. Untuk mengurangi risiko terjadinya penularan maupun relaps, maka pasien dan keluarganya disarankan untuk menjaga kebersihan.⁷

Non Medikamentosa

Penatalaksanaan nonmedikamentosa pada pasien yaitu sebagai berikut:

1. Edukasi penyakit demam tifoid mengenai penyebab, penanganan awal, komplikasi, dan pencegahan kekambuhan penyakit demam tifoid.
2. Edukasi mengenai personal hygiene seperti cuci tangan yang baik dan benar, memotong kuku dan

mandi sehari minimal dua kali.

3. Edukasi kepada anggota keluarga mengenai pentingnya melakukan perilaku hidup bersih dan sehat misalkan dengan membiasakan merebus atau memasak air hingga matang, mencuci piring segera sehabis makan, mencuci tangan pakai sabun sebelum makan, mengurangi kebiasaan jajan makanan diluar rumah yang kurang higienis, dan membiasakan menjaga kebersihan lingkungan rumah setiap hari.²⁰

KESIMPULAN

Demam tifoid masih menjadi masalah kesehatan yang sangat penting di Asia, termasuk Indonesia. Demam tifoid adalah penyakit sistemik yang bersifat akut, disebabkan *Salmonella typhi*, Demam tifoid dapat didiagnosis dengan pemeriksaan fisik, darah tepi, serologi widal, diagnosis gold standard berupa kultur darah. Diagnosis demam tifoid ditegakkan berdasarkan gambaran klinis dan pemeriksaan penunjang dari laboratorium, Hal yang dapat disarankan dari pembahasan ini adalah untuk menegaskan diagnosis pasti demam tifoid pada anak, harus dilakukan pemeriksaan biakan darah. Tidak disarankan menegaskan diagnosis demam tifoid hanya berdasarkan pemeriksaan darah tepi ataupun pemeriksaan widal. Tatalaksana demam tifoid pada anak meliputi: tatalaksana medikamentosa dan non medikamentosa. Medikamentosa adalah pemberian antibiotika, seperti cefiksim, amoksisilin, cefotaksin, ceftriakson.

DAFTAR PUSTAKA

1. Crump JA. Progress in Typhoid Fever Epidemiology. *Clinical Infectious Diseases*, 2019;15(68):S4–9.
2. Storey, H.L, Huang Y, Crudder C. Golden A, Hawkin K. A metaanalysis of typhoid diagnostic accuracy studies: a recommendation to adopt a standardized composite reference. *Plos ONE*, 2015;10:e0142364.

3. Bhandari J, Thada P.K, Devos, E. Typhoid Fever. J. National Library of Medicine : Stat Pearls Publishing. 2022.
4. Medise BE, Soedjamiko S, Rengganis I, et al. Six month follow up of a randomized clinical trial phase I study in indonesia adults and children: safety and immunogenicity of salmonella typhi polisaccharide diphtheria toxoid (Vi-DT) conjugate vaccine. PLoS One. 2019; 14(2):1-14.
5. Zhou L, Pollard AJ. A fast and highly sensitive blood culture PCR method for clinical detection of Salmonella enterica serovar typhi. Annal of Clinical Microbiology and Antimicrobial. 2020;9:680-6
6. Rahmat W, et al. Thypoid Fever With Sepsis Complication : Definition, Epidemiology, Pathogenesis, and A Case Report. Jurnal Medical Profession (MedPro). 2019, 3
7. Levani Y, Prastya AD. Demam Tifoid: Manifestasi Klinis, Pilihan terapi dan Padangan Islam. Al-Iqra Medical Journal: Jurnal Berkala Ilmiah Kedokteran. 2020;3(1);10-16
8. Chowdhury MJ, Shumy F, Anam AM, Chowdhury MK. Current status of typhoid fever : a review. Bangladesh Med J. 2014,43(2):106–11.
9. Hardianto D. Telaah Metode Diagnosis Cepat dan Pengobatan Infeksi Salmonella typhi. Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia, 2019;6(1):149-158.
10. Hulu V T. Buku-Epidemologi-Penyakit-Menular-Riwayat-Penularan-dan-Pencegahan. Yayasan Kita Menulis. 2020;
11. Veronese P, Pappalardo M, Maffini V, Rubini M, Giacometti A, Ruozzi MB, et al. Severe Typhoid Fever Complicated by Superior Mesenteric and Splenic Vein Thrombosis. Infect Dis Rep. 2023;8;15(4):377–85.
12. Deksissa T, Gebremedhin EZ. A cross-sectional study of enteric fever among febrile patients at Ambo hospital: Prevalence, risk factors, comparison of Widal test and stool culture and antimicrobials susceptibility pattern of isolates. BMC Infect Dis. 2019, 27;(19):1.
13. UKK Infeksi dan Penyakit Tropis IDAI. Rekomendasi IDAI mengenai Pemeriksaan Penunjang Diagnostik Demam Tifoid. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2016
14. Evaluation of Haematological Variables in Patients with Typhoid in Pakistan. Pakistan Journal of Heath Sciences, 2022;3(6):73-77.
15. Antonius H. Pudjiadi. Pedoman Pelayanan Medis Ikatan Dokter Anak Indonesia. Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2015;
16. Yakubu T M, Muhammed U Z, Mohammed C Z, Elisha R, Okpalauwaekwe O, Ngozi O M. Prevalence and Antibiotic Susceptibility Pattern of Salmonella enterica Isolated from Apparently Healthy Students Screened for Salmonella Agglutinins. Sokoto J Med Lab Sci. 2022;7(1):115–23.
17. Sucipta AAM. Buku Emas Pemeriksaan Laboratorium Demam Tifoid pada Anak. Jurnal Skala Husada, 2015;12(1):22-26.
18. Sidabutar S, Satari H.I. Pilihan Terapi Empiris Demam Tifoid pada Anak: Kloramfenikol atau Seftriakson?. J. Sari Pediatri, 2016;11(6): 434- 439
19. Dyson ZA, Klemm EJ, Palmer S, Dougan G. Antibiotic resistance and typhoid. Clinical Infectious Diseases. 2019; 7;68:S165–70.
20. Sari AN. Penatalaksanaan Holistik pada Pasien Anak dengan Demam Tifoid Melalui Pendekatan Kedokteran Keluarga. Medula, 2020;10(3):415-422.