



**UNIVERSIDAD DEL AZUAY**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ESCUELA DE MEDICINA**

**FRECUENCIA DE ANEMIA EN PACIENTES CON  
ARTRITIS REUMATOIDE EN CONSULTA EXTERNA DE  
REUMATOLOGÍA EN LA “TORRE MEDICA” DURANTE EL  
PERIODO SEPTIEMBRE 2014 – AGOSTO 2015**

**TRABAJO DE GRADO PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE:**

**MEDICO**

**AUTOR:**

MARÍA ISABEL MERCHÁN ÁLVAREZ

DIANA CAROLINA PARRA SIGUENZA

**DIRECTOR:**

DRA. MARIA DEL CARMEN OCHOA

**Cuenca, Ecuador**

**2016**

# **FRECUENCIA DE ANEMIA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN CONSULTA EXTERNA DE REUMATOLOGÍA EN LA “TORRE MEDICA” DURANTE EL PERIODO SEPTIEMBRE 2014 – AGOSTO 2015**

**Autores: María Isabel Merchán Álvarez, Diana Carolina Parra Siguenza, Dra. Alejandra Neira, Dra. María del Carmen Ochoa.**

## **Resumen**

La artritis reumatoide es la enfermedad articular inflamatoria más frecuente, presenta una incidencia del 1% en el mundo y varía según la etnia.

Cuando la enfermedad está activa, una de las complicaciones hematológicas más común es la anemia.

El objetivo principal es determinar la frecuencia de anemia en pacientes con artritis reumatoide que acuden a consulta externa de Reumatología en la Torre Médica de Cuenca.

## **Métodología**

Se realizó un estudio transversal descriptivo con un total de 300 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, que acudieron a consulta externa entre el periodo septiembre 2014 - agosto 2015. Luego de seleccionar a los pacientes según los criterios de inclusión y exclusión se encontró que 87 pacientes presentaron anemia, estos fueron incluidos en este estudio. Los datos fueron analizados con SPSS versión 19.0. Para el análisis de las variables, utilizamos técnicas de estadística descriptiva,. En el análisis de la relación entre las variables se utilizó el estadígrafo chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y la razón de prevalencia, se consideró un nivel de asociación estadística  $p < 0.05$ .

## **Resultados**

De los 300 pacientes con artritis reumatoide, que fueron estudiados, la frecuencia de anemia fue del 29,0%, representando a 87 pacientes, 70 fueron mujeres (80,5%), mientras que 17 fueron hombres (19,5%). La media de edad de los pacientes fue de 48,61 años. El grupo etario más representado fue de 45 a 64 años (48,3%). La razón de prevalencias de paciente con anemia fue 4,2 pacientes mujeres por cada hombre (PR= 4,2).

La anemia normocítica fue la más común presentándose en un 59,8% (52 pacientes) siendo la causa principal la enfermedad crónica que padecen los pacientes en el 89.7%. De acuerdo al tipo de anemia según el sexo del paciente, se evidenció que en el masculino hay una mayor diferencia entre porcentajes entre los distintos tipos de anemia, donde la frecuencia de anemia normocítica es más marcada, sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ).

No se evidenció asociación significativa entre el tipo de anemia y los grupos de edades ( $p = 0,405$ ), aunque en el grupo de 30 a 44 años los tipos de anemia están más distribuidos.

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) fueron la clase más utilizada dando un 98,9% (86 pacientes). El metotrexate fue el fármaco más empleado para la artritis reumatoide en un porcentaje de 94,3% (82 pacientes). Se concluyó que la frecuencia de anemia se presentó en casi un tercio de los pacientes, predominantemente en mujeres y que la clase de fármaco más administrado fue el metotrexate.

**Palabras Clave:** artritis reumatoide, anemia, enfermedad crónica, metotrexate, FARME.

INCIDENCE OF ANEMIA IN OUTPATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN THE  
"MEDICAL TOWER" FROM SEPTEMBER 2014 – AUGUST 2015

Authors: Isabel Merchán Álvarez, Diana Parra Siguenza, Dr. Alejandra Nería, Dr.  
María del Carmen Ochoa

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is the most common joint inflammatory disease, which has an incidence of 1% worldwide and varies by ethnicity. When the disease is active, one of the most common hematologic complications is anemia. The main objective is to determine the prevalence of anemia in patients with rheumatoid arthritis who frequent an outpatient clinic that specializes in rheumatoid arthritis located in Medical Tower in the city of Cuenca.

**Methodology**

A cross-wise analytical study was carried out with a total of 300 patients with a diagnosis of rheumatoid arthritis, who frequented the outpatient clinic from September 2014 to August 2015. After selecting patients according to inclusion and exclusion criteria, 87 patients were found to have anemia and were included in the study. The data were analyzed with SPSS version 19.0. The descriptive analysis was conducted with categorized quantitative and qualitative variables. For the analysis of the correlation between the variables, the study used Chi and prevalence tests and considered a p value of  $p > 0.05$ .

**Results**

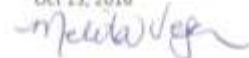
Of the 300 patients with rheumatoid arthritis who were studied, the prevalence of anemia was 29.0%, which represented 87 patients. Of these patients with anemia, 80.5% were women between the ages of 45 and 64. Normocytic anemia was the most common type among 59.8% (52 patients), thus serving as the main cause of this chronic disease.

Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) were used most at 98.9% (86 patients). Methotrexate was the most commonly administered drug for rheumatoid arthritis at 94.3% (82 patients). It was concluded that anemia was prevalent in nearly one third of patients, mostly women, and that the most administered drug was methotrexate.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, anemia, chronic disease, methotrexate, DMARD.

Translated by:

Melita Vega  
Oct 13, 2016



## INTRODUCCION

La artritis reumatoide es la enfermedad articular inflamatoria más frecuente, presenta una incidencia del 1% en el mundo y varía según la etnia. En cuanto a la incidencia se estima que por cada tres mujeres, un hombre padece esta enfermedad, es mayor en el sexo femenino por factores relevantemente hormonales. En grupos de mayor edad, sobre los 60 años, la diferencia de género no existe. Esta patología por lo general se presenta en mujeres entre 30 y 50 años y en los hombres es menos frecuente según avanza la edad (1).

En el Ecuador no se dispone de cifras de cuantas personas padecen la enfermedad; sin embargo, la ocurrencia es de aproximadamente tres casos nuevos por cada año y por 10 mil habitantes (2), siendo reconocida como una enfermedad discapacitante. Además de la incapacidad que causa este trastorno como tal, se encuentran las comorbilidades que se dan en el transcurso de la patología, como son daños en el tejido óseo (osteopenia, osteoporosis), problemas del aparato respiratorio (enfermedad pleural,

fibrosis intersticial, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, arteritis, hipertensión pulmonar, enfermedad de las vías respiratorias pequeñas), cardiovascular (pericarditis, miocarditis, vasculitis), renal (amiloidosis, nefropatía membranosa), hematológico (anemia normocítica, normocrómica) e incluso a nivel ocular (escleritis, epiescleritis). (10) (11)

Para nuestro estudio nos centramos en una de las complicaciones hematológicas más frecuentes como es la anemia, además de que su diagnóstico resulta muy fácil de establecer por medio de un hemograma y pruebas especiales que valoran la concentración de hierro, y con las cuales se puede establecer el tipo de anemia y su posible etiología.

La anemia en el paciente con artritis reumatoide es una anormalidad que puede darse en el transcurso de la enfermedad y ser originada por múltiples causas, dependiendo de la clase de anemia. Las tres cuartas partes de los pacientes presentan una anemia de trastornos crónicos (causada por alteración en el sistema retículo endotelial en su función de

atrapamiento de hierro o por incapacidad de la médula ósea para incrementar la eritropoyesis en respuesta a la anemia) y el porcentaje restante se divide en anemias de varios tipos como la ferropénica, hemolítica, macrocítica, entre otras. (5)

Por este motivo hemos creído necesario un estudio de frecuencia sobre anemia en pacientes reumáticos con el fin de identificar ¿Cuál es la frecuencia de anemia en pacientes con artritis reumatoide?.

### **Anemia en la Artritis Reumatoide**

Una de las manifestaciones extraarticulares más frecuentes en la artritis reumatoide es la anemia,

además de ser el trastorno hematológico más común presenta sintomatología y empeora el curso de la enfermedad.

En un paciente con artritis reumatoide se puede presentar varios tipos de anemia, es indispensable conocer los signos y síntomas de cada una, para poder diferenciarlas y establecer un correcto tratamiento. Tipos de anemia (6):

- Anemia de Trastornos Crónicos.
- Anemia Ferropénica
- Combinación de anemia de trastornos crónicos y ferropénica
- Anemia Macrocítica
- Anemia Hemolítica
- Anemia e hipoplasia de la médula ósea

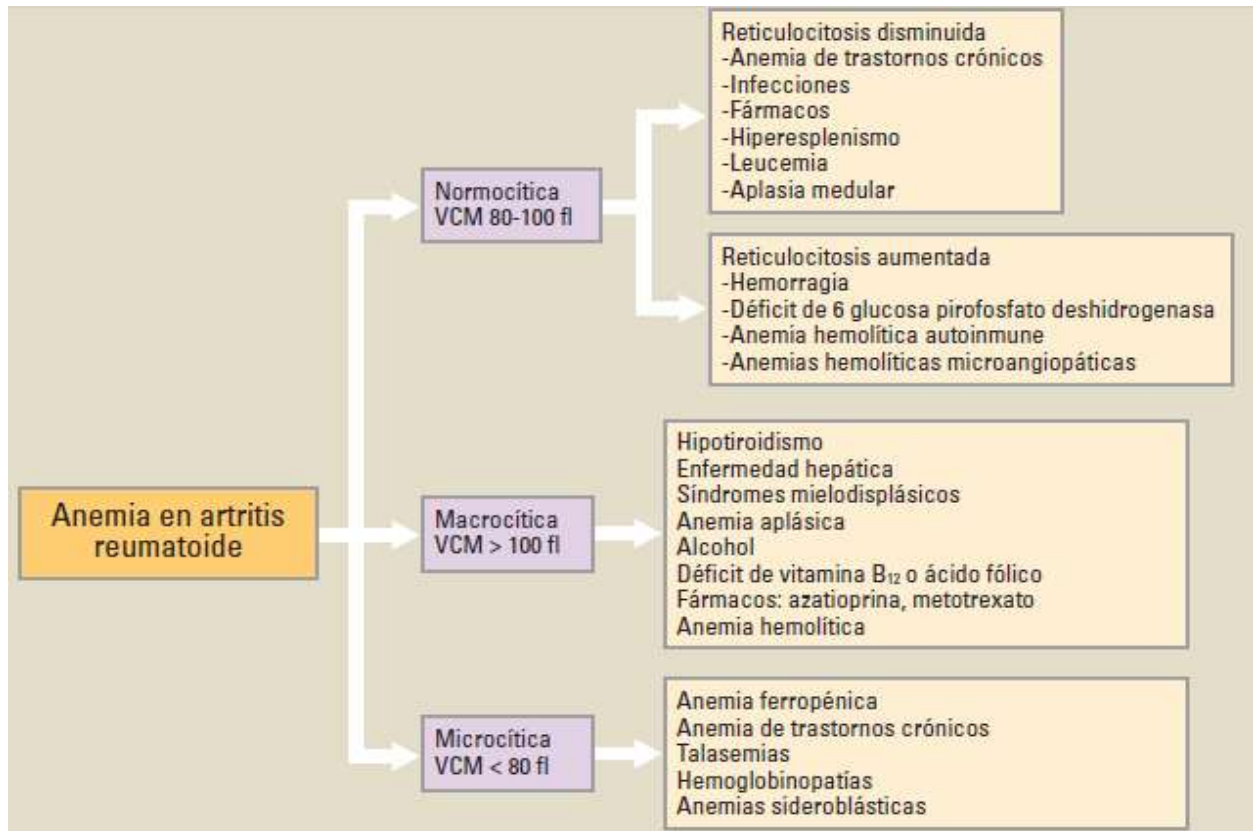


Fig. 1. Tipos de anemia y diagnóstico diferencial de las causas más frecuentes de anemia en la artritis reumatoide. (3)

Dentro de los tipos de anemia la más frecuente es la de trastornos crónicos (moderada y asintomática) y la anemia ferropénica. Con menor frecuencia, se presentan la anemia macrocítica. Según estudios la frecuencia de anemia en la artritis reumatoide es del 30 al 70%. La causa de la anemia de trastornos crónicos es una combinación de la reducción de la disponibilidad de hierro y una disminución de la formación eritroide en la médula ósea. Es muy importante tener claro

la etiología de la anemia para establecer el tratamiento, ya que frecuentemente se asume que la anemia en la artritis reumatoide se debe a una anemia de trastornos crónicos. (4)

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

**Área de Estudio:** Esta investigación se llevó a cabo en Consulta Externa de Reumatología de una Institución Privada.

**Universo y Muestra:** El universo es finito ya que se trabajó con todos los pacientes que han sido diagnosticados de artritis reumatoide según los criterios del 2010 del ACR (American College of Rheumatology) que acudieron a esta casa de salud, durante el periodo establecido, del mismo universo se obtuvo el número de pacientes que presentaron anemia (frecuencia), estos se encontraban bajo tratamiento farmacológico .

Se obtuvo un universo de 300 pacientes diagnosticados de artritis reumatoide que acudieron a consulta durante el periodo establecido, luego de ser aplicados los criterios de inclusión y exclusión se identificaron 87 pacientes con anemia

Los criterios de Inclusión fueron: Pacientes diagnosticados de artritis reumatoide de al menos un año de duración; pacientes que estén recibiendo tratamiento farmacológico de segunda línea; pacientes mayores a 18 años; pacientes con anemia

comprobada con pruebas de laboratorio.

Los criterios de Exclusión fueron:

Pacientes que presenten artritis reumatoide juvenil; pacientes que no deseen participar en el estudio; pacientes que no cuenten con resultados de laboratorio.

**Tipo de Estudio:** transversal descriptivo, se trabajó con historias clínicas de los pacientes que acudieron a consulta de reumatología en el período comprendido entre septiembre 2014 - agosto 2015; estas incluían datos de laboratorio.

### **Técnicas y procedimiento de medición**

Los datos para la investigación se obtuvieron mediante técnica observacional, se procedió a identificar en las historias clínicas la información necesaria para las variables.

La información obtenida fue analizada con el programa estadístico, SPSS versión 19.0 para Windows.

Para el estudio transversal descriptivo se utilizaron frecuencias y porcentajes.

Para evaluar el riesgo se utilizó la Razón de Prevalencias (PR). En el análisis de la relación entre las variables se utilizó el estadígrafo Chi cuadrado ( $\text{Chi}^2$ ). Se consideró un nivel de diferenciación y asociación estadística entre las variables evaluadas de  $p < 0.05$ .(8)

### **Consideraciones éticas**

En nuestra investigación nos basaremos en la declaración de Helsinki en el que según el último punto de la misma, al ser este un estudio no experimental, estamos conscientes de que el riesgo es bajo o nulo, por lo que no se presentará conflicto con ningún principio ético de los investigadores.



## RESULTADOS

En el presente estudio se obtuvieron los siguientes resultados:

**Tabla 1.** Prevalencia de pacientes con anemia.

PRESENCIA DE ANEMIA	PACIENTES	
	N	%
SI	87	29,0
NO	213	71,0
<b>TOTAL</b>	<b>300</b>	<b>100</b>

Fuente: Historias clínicas de los/las pacientes atendidos en la Torre Medica Cuenca.  
Elaborado por: Isabel Merchán, Diana Parra

De los 300 pacientes con artritis reumatoide, 87 fueron diagnosticados con anemia representando una frecuencia de 29,0% del total.

**Tabla 2.** Distribución de los pacientes con anemia según sexo y edad.

GRUPO DE EDAD (AÑOS)	FEMENINO		MASCULINO	
	N	%	N	%
20 a 29	8	11,4	4	23,5
30 a 44	16	22,9	3	17,6
45 a 64	34	48,6	8	47,1
65 y más	12	17,1	2	11,8
<b>TOTAL</b>	<b>70</b>	<b>100</b>	<b>17</b>	<b>100</b>

Fuente: Historias clínicas de los/las pacientes atendidos en la Torre Medica Cuenca.  
Elaborado por: Isabel Merchán, Diana Parra

De los 87 pacientes diagnosticados con anemia: 70 fueron mujeres (80,5%), mientras que 17 fueron hombres (19,5%). La media de edad en mujeres fue de 49,3  $\pm$  14,3 años y en los hombres fue de 45,76  $\pm$  13,7 años.

**Tabla 3.** Distribución de los pacientes con anemia según el grupo de edad.

GRUPO DE EDAD (AÑOS)	PACIENTES	
	N	%
20 a 29	12	13,8
30 a 44	19	21,8
45 a 64	42	48,3
65 y más	14	16,1
<b>TOTAL</b>	<b>87</b>	<b>100</b>

Fuente: Historias clínicas de los/las pacientes atendidos en la Torre Medica Cuenca.  
Elaborado por: Isabel Merchán, Diana Parra

La media de edad de los pacientes fue de 48,61  $\pm$ 14,2 años, El grupo etario más representado es el de 45 a 64 años (48,3%).

**Tabla 4.** Distribución de los pacientes según el Tipo de Anemia.

TIPO DE ANEMIA	PACIENTES	
	N	%
NORMOCÍTICA	52	59,8
MICROCÍTICA	26	29,9
MACROCÍTICA	9	10,3
<b>TOTAL</b>	<b>87</b>	<b>100</b>

Fuente: Historias clínicas de los/las pacientes atendidos en la Torre Medica Cuenca.  
Elaborado por: Isabel Merchán, Diana Parra

El tipo de anemia más representativo fue la anemia normocítica (59,8%), seguido por la microcítica (29.9% y finalmente por la macrocítica (10.3%).

**Tabla 5.** Distribución de los pacientes según el Tipo de Anemia y el sexo.

TIPO DE ANEMIA	PACIENTES			
	FEMENINOS		MASCULINOS	
	N	%	N	%
NORMOCÍTICA	40	57,1	12	70,6
MACROCÍTICA	8	11,4	1	5,9
MICROCÍTICA	22	31,4	4	23,5
<b>TOTAL</b>	<b>70</b>	<b>100</b>	<b>17</b>	<b>100</b>
Estadígrafo	$X^2=1,106$		$p=0,575$	

Fuente: Historias clínicas de los/las pacientes atendidos en la Torre Medica Cuenca.  
Elaborado por: Isabel Merchán, Diana Parra

La razón de prevalencias de paciente con anemia fue 4,2 pacientes mujeres por cada hombre (PR= 4,2). En relación al tipo de anemia según el sexo del paciente, se evidenció que en el masculino existe una mayor diferencia entre porcentajes, donde la frecuencia de anemia normocítica es más marcada, sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa ( $p >0,05$ ).

**Tabla 6.** Distribución de los pacientes según el Tipo de Anemia por grupo de edad.

TIPO DE ANEMIA	GRUPO DE EDAD (años)							
	20 a 29		30-44		45-64		65 y más	
	N	%	N	%	N	%	N	%
NORMOCÍTICA	9	75,0	9	47,4	25	59,5	9	64,3
MICROCÍTICA	2	16,7	6	31,5	15	35,7	3	21,4
MACROCÍTICA	1	8,3	4	21,1	2	4,8	2	14,3
<b>TOTAL</b>	<b>12</b>	<b>100</b>	<b>19</b>	<b>100</b>	<b>42</b>	<b>100</b>	<b>14</b>	<b>100</b>
Estadígrafo			$X^2=6,164$		0,405			

Fuente: Historias clínicas de los/las pacientes atendidos en la Torre Medica Cuenca.  
Elaborado por: Isabel Merchán, Diana Parra

El tipo de anemia no mostró asociación significativa con los grupos de edades ( $p=0,405$ ), aunque en el grupo de 30 a 44 años los tipos de anemia están más distribuidos.

**Tabla 7.** Distribución de los pacientes según la Causa de la Anemia.

CAUSA DE LA ANEMIA	PACIENTES	
	N	%
ENFERMEDAD CRÓNICA	78	89,7
DEFICIENCIA DE VIT B12	7	8,0
ENFERMEDAD CRÓNICA y DEFICIENCIA DE VIT B12	1	1,1
DEFICIENCIA DE VIT B12 y ACIDO FÓLICO	1	1,1
<b>TOTAL</b>	<b>87</b>	<b>100</b>

Fuente: Historias clínicas de los/las pacientes atendidos en la Torre Medica Cuenca.  
Elaborado por: Isabel Merchán, Diana Parra

#### **Distribución de los pacientes según el tipo de fármaco empleado:**

Casi la totalidad de los pacientes (98,9%) emplean fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), corticoesteroides (29,9%) y un pequeño grupo (4,6%) biológicos, aunque estos últimos siempre vinculados a otro tipo de medicamento. El metotrexate demostró ser el fármaco más empleado, siendo prescrito en el 94,3% de los pacientes

#### **DISCUSIÓN**

La anemia es una de las complicaciones hematológicas más frecuentes de la artritis reumatoide, la misma complica el curso de la enfermedad, debido a esto es importante diagnosticar y tratar la anemia a tiempo.

Según Romero (7) la anemia se detecta en alrededor de la mitad de las personas con artritis reumatoide, mientras que en nuestro estudio se demostró que afecta a casi la tercera parte de los pacientes. Es posible que

la anemia sea producida por la propia enfermedad, ya que suele presentarse o agravarse durante los períodos de exacerbación sintomática, pero también puede aparecer a consecuencia de úlceras y hemorragias digestivas pequeñas y persistentes que originan algunos medicamentos como los corticoides y los AINES.

Según estudios (1,8) la frecuencia de anemia en la artritis reumatoide es del 30 al 70%. En nuestro estudio se evidenció un porcentaje muy cercano

al límite inferior ya que la frecuencia de anemia fue de 29,0%, se cree que esta diferencia marcada en la frecuencia podría estar influenciada por el tipo de población estudiada, ya que existe una estrecha relación entre el desarrollo de anemia en pacientes con artritis reumatoide y su etnia, siendo más frecuente en afroamericanos e hispanos, en la población de nuestro estudio no existieron pacientes afroamericanos, razón por la cual nuestra prevalencia se cree es menor a la citada previamente.

La anemia normocítica en el presente estudio fue la más común (59,8%), resultados similares obtuvo Quintero (16) en su publicación quien plantea que dentro de las manifestaciones hematológicas de la artritis reumatoide, la anemia normocítica y normocrómica fue la más común, lo mismo plantean Wernick *et al* (11). La causa de la anemia es básicamente la propia enfermedad crónica que padecen los pacientes encontrándose en un 89.7% en el presente estudio.

De acuerdo al sexo, según estudios (1,2) el femenino presenta una frecuencia de anemia 2,5 veces mayor, sin embargo en la presente investigación se evidenció que la

anemia es 4,2 veces más frecuente en mujeres que en hombres, esta mayor frecuencia se desencadenaría desde la incidencia de la artritis reumatoide que estima que por cada tres mujeres, un hombre padece esta enfermedad, siendo mayor en el sexo femenino debido a factores relevantemente hormonales, y en esta investigación se evidencia desde el enrolamiento mayor presencia de mujeres, que se encuentran principalmente en etapa premenopáusica presentando pérdidas sanguíneas producidas por sus ciclos menstruales.

Capriotti (12) indica que, con respecto a los tratamientos que los pacientes realizan, se puede asegurar que el fármaco de remisión de la enfermedad más utilizado es el metotrexate (77% del total), de la misma manera en nuestro estudio el metotrexate demostró ser el fármaco más empleado, siendo prescrito en el 94,3% de los pacientes.

Banfi (9) refiere que la enfermedad se presenta con mayor frecuencia entre los 40 y 60 años, con un pico para mujeres entre los 45 y 54 años, mientras que en hombres se observa

una disminución progresiva con la edad. Según Fauci (1), la artritis reumatoide es una patología que puede presentarse a cualquier edad y su frecuencia se incrementa con la misma, encontrándose mayor incidencia entre los 30-50 años. En nuestro estudio se presentaron resultados similares a los expuestos por los autores antes mencionados dado que se observó que el grupo etario más representativo fue el de 45 a 64 años (48,3%).

## CONCLUSIONES

La frecuencia de anemia se presenta en casi un tercio de los pacientes incluidos en la investigación, predominantemente en mujeres en una relación 4:1 con varones,

En el presente estudio se pudo evidenciar que el tipo de anemia más común fue la normocítica, la que se asocia por lo general a enfermedad crónica.

El grupo etario más representativo fue el de 45- 64 años de edad.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Shah A, William E, Clair S. Trastornos de la . lesión mediada por mecanismos inmunitarios. In Kasper D, Hauser S, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna. Mexico D.F: Mc Graw Hill; 2016. p. 2136-2148.
- 2 Toscano Rivera MF. Anemia asociada a . una artritis reumatoidea. 2015. <http://repo.uta.edu.ec/bitstream/123456789/11448/1/Toscano20Rivera,20Maura20Fernanda.pdf>.
- 3 García-Magallon B, Sanguesa Gomez C, . Méndez Perles C, Mulero Mendoza J. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la anemia en pacientes con artritis reumatoide. Medicine. 2013 Marzo; 11(<http://www.medicineonline.es/es/protocolo-diagnostico-terapeutico-anemia-pacientes/articulo/S0304541213705420/>) .
- 4 Schrier SL, Camaschella C. Anemia of . chronic disease/inflammation. Wolter Kluwer. 2016;(<http://www.uptodate.com/contents/anemia-of-chronic-disease-inflammation>).
- 5 Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE. Kelley . and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th ed.: Elsevier; 2016.
- 6 Schrier SL, Mentzer W, Tirnauer J. . Approach to the adult patient with anemia. Wolter Kluwer. 2014;(<http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-patient-with-anemia>).
- 7 Romero Jurado M. Artritis Reumatoide . información actualizada para pacientes y familiares. Madrid: Conartritis; 2010.

- 8 Quezada Alberto MFCME. Método y . Técnicas de Indagación en las Ciencias Medicas. In Quezada Alberto MFCME. Método y Técnicas de Indagación en las Ciencias Medicas. Cuenca: Universidad del Azuay; 2010. p. 41-52.
- 9 Banfi MA. Epidemiología e Impacto de la . Artritis Reumatoide. Revista Colombiana de Reumatología. ;  
(<https://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/reumatologia/vol-722/reuma722000-epidemiologia/>).
- 10 Bell A. Anemias: morfologi de los eritrocitos y enfoque diagnostico. In . Rodak BF. Hematología: fundamentos y aplicaciones clinicas. Buenos Aires: Medica Panamericana; 2010. p. 201.
- 11 Quintero Rodríguez HJ, Pila Pérez R, Pila Peláez R, Hernández Benedicto R. . Manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide. Revista Archivo Médico de Camagüey. 2008 Enero-Febrero.
- 12 Capriotti A, Siri D. Calidad de vida en pacientes con diagnostico de Artritis . Reumatoide. 2012.  
<http://imgbiblio.vaneduc.edu.ar/fulltext/files/TC087366.pdf>.