

# Frecuencia y características de la encefalopatía hipertensiva secundaria a glomerulonefritis posinfecciosa en pacientes internados en un hospital de referencia nacional

## *Frequency and characteristics of hypertensive encephalopathy secondary to postinfectious glomerulonephritis in patients admitted to a national reference hospital*

Avelina Troche<sup>1,2</sup> , Margarita Samudio<sup>3</sup> , Domingo S. Avalos<sup>2</sup> , Teresita Adorno<sup>1,2</sup> , Mearlyn Basabe<sup>1,2</sup> , Nilsa Nuñez<sup>1,2</sup> , Cynthia Duarte<sup>1,2</sup> , Nidia Gómez<sup>1,2</sup> , Fabiola Lezcano<sup>1,2</sup> , Soraya Araya<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Hospital Nacional de Itauguá, Departamento de Pediatría. Itauguá, Paraguay.

<sup>2</sup>Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción. Asunción, Paraguay.

<sup>3</sup>Universidad del Pacífico. Asunción, Paraguay.

### RESUMEN

**Introducción:** La glomerulonefritis aguda pos infecciosa (GNPI) puede cursar con complicaciones como la encefalopatía hipertensiva en 7-11% de los casos. **Objetivo:** determinar la frecuencia y características de la encefalopatía hipertensiva (EH) secundaria a GNPI en pacientes internados en el Departamento de Pediatría del Hospital Nacional en el periodo enero/2000-diciembre/2018. **Materiales y Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de pacientes con síndrome nefrítico (SN) con C3 disminuido y normalización a los tres meses, con hipertensión arterial (HTA) severa acompañada de manifestaciones neurológicas (cefalea, náuseas, vómitos, alteración de conciencia, convulsiones), que cedieron al regularizarse la HTA. Se estudiaron las características sociodemográficas (edad, sexo, procedencia, escolaridad de los padres, número de hijos) y clínicas (edema periférico, edema agudo de pulmón, hematuria, y manifestaciones neurológicas). Los datos fueron analizados utilizando estadística descriptiva mediante EPIINFO (CDC, Atlanta),

### ABSTRACT

**Introduction:** Acute post-infectious glomerulonephritis (APGN) can present with complications such as hypertensive encephalopathy in 7-11% of cases. **Objective:** to determine the frequency and characteristics of hypertensive encephalopathy (HE) secondary to APGN in patients admitted to the Department of Pediatrics of the National Hospital from January/2000 to December/2018. **Materials and Methods:** This was an observational, descriptive and retrospective study of patients with nephritic syndrome (NS) with decreased C3 and normalization at three months, with severe arterial hypertension (AHT) accompanied by neurological manifestations (headache, nausea, vomiting, altered consciousness, seizures), which subsided when the AHT was controlled. Sociodemographic (age, sex, place of residence, parental education level, number of children in home) and clinical (peripheral edema, acute pulmonary edema, hematuria, and neurological manifestations) characteristics were studied. The data were analyzed using descriptive statistics through EPI INFO (CDC,

**Correspondencia:** Avelina Troche **Correo:** avtrocheh@yahoo.com.ar

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés.

**Financiamiento:** Los autores declaran no haber recibido financiación para la elaboración del presente artículo.

**Recibido:** 14/03/2023 **Aceptado:** 11/04/2023

DOI: <https://doi.org/10.31698/ped.50012023007>



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

expresando las variables cuantitativas como mediana y rango intercuartílico (RIC) y las cualitativas como frecuencia absoluta y porcentual. **Resultados:** 27 /160 (16,8%) pacientes, desarrollaron EH. La edad varió entre 3 a 16 años (mediana: 10 años; RIC: 5); el antecedente infeccioso más frecuente fue piodermatitis (40,7%), seguido de faringitis aguda (37%). Todos los pacientes presentaron edema periférico y cefalea intensa. La duración de la HTA tuvo una mediana de 5 días (RIC: 4) y los días de internación una mediana de 7 (RIC: 6). Ningún paciente requirió diálisis ni quedó con secuelas, no se registraron óbitos. **Conclusión:** en pacientes con EH debe considerarse el diagnóstico de GNPI, investigando antecedentes infecciosos y valorando adecuadamente la volemia.

**Palabras clave:** Encefalopatía hipertensiva, síndrome nefrítico, niños.

## INTRODUCCIÓN

La glomerulonefritis aguda pos infecciosa (GNPI) es una entidad inflamatoria de afectación predominantemente glomerular y de patogenia inmunológica desencadenada por gran variedad de gérmenes, propia de la edad infantojuvenil<sup>(1-5)</sup>. Se manifiesta clínicamente por: hematuria, insuficiencia renal aguda, hipertensión arterial, proteinuria moderada y con la presencia de un sedimento urinario activo en el que se observan cilindros hemáticos, pigmentados y restos celulares. Puede cursar con complicaciones graves como insuficiencia cardíaca, edema agudo de pulmón, encefalopatía hipertensiva e insuficiencia renal aguda con necesidad de diálisis<sup>(4)</sup>.

La encefalopatía hipertensiva es una emergencia hipertensiva que se caracteriza por la elevación brusca de la presión arterial en un paciente previamente sano, caracterizada por cefalea intensa y progresiva, náuseas, vómitos y alteraciones visuales, pudiendo observarse, además, alteraciones de la conciencia y convulsiones focales o generalizadas. Estos síntomas aparecen progresivamente en las primeras 24-48 horas, lo que permite diferenciarla de la hemorragia intracraneal. Los síntomas desaparecen cuando desciende la presión, pero en ausencia de tratamiento la encefalopatía puede progresar al coma<sup>(6-9)</sup>.

La encefalopatía hipertensiva secundaria a GNPI es

Atlanta), expressing the quantitative variables as median and interquartile range (IQR) and the qualitative ones as absolute frequency and percentage. **Results:** 27/160 (16.8%) patients developed HE. Age ranged from 3 to 16 years (median: 10 years; IQR: 5); the most frequent infectious history was pyodermitis (40.7%), followed by acute pharyngitis (37%). All patients presented peripheral edema and severe headache. The duration of AHT had a median of 5 days (IQR: 4) and the days of hospitalization a median of 7 (IQR: 6). No patient required dialysis or was left with sequelae, no deaths were recorded. **Conclusion:** in patients with HE, the diagnosis of APGN should be considered, a history of infections obtained and adequately assessing fluid status.

**Key words:** Hypertensive encephalopathy, nephritic syndrome, children.

una complicación poco frecuente, pero bien reconocida, de la hipertensión grave en la niñez. En general, la recuperación es buena, pero si no se maneja adecuadamente te puede progresar a daño cerebral permanente, hemorragia cerebral, coma y muerte<sup>(10)</sup>.

El objetivo del presente trabajo es determinar la frecuencia y características de la encefalopatía hipertensiva secundaria a GNPI en los pacientes internados en el Departamento de Pediatría del Hospital Nacional en el periodo enero 2000 a junio de 2018, dado que si bien, esta patología es reconocida, existen pocos datos bibliográficos sobre ella.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal en el que se incluyó, de forma consecutiva, a pacientes menores de 16 años, internados en el Departamento de Pediatría del Hospital Nacional, entre enero de 2000 a diciembre de 2018, con el diagnóstico de egreso de GNPI. Se consideraron las siguientes características para la inclusión de los pacientes: síndrome nefrítico con evidencia de infección reciente y con C3 disminuido y normalización a los tres meses, aunque no se haya comprobado etiología estreptocócica u otro tipo de infección. Se excluyó a los pacientes con enfermedad

renal previa conocida y a aquellos con síndrome nefrítico secundario a enfermedades sistémicas. Se analizaron los datos de las historias clínicas de todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. No se calculó el tamaño de la muestra.

Se estudiaron las características sociodemográficas (edad, sexo, área de procedencia, escolaridad de la madre y del padre y presencia de hacinamiento) y clínicas (edema periférico, edema agudo de pulmón, hematuria, y manifestaciones neurológicas).

Se definió encefalopatía hipertensiva como la presencia de hipertensión arterial (HTA) severa acompañada de manifestaciones neurológicas (cefalea, náuseas, vómitos, alteración de conciencia y convulsiones), que cedieron al regularizarse la HTA<sup>(11)</sup>.

Para la definición de HTA se utilizaron las nuevas guías de la Asociación Americana de Pediatría<sup>(12)</sup>.

Se definió hacinamiento como la presencia de más de tres personas por dormitorio<sup>(13)</sup>.

Por ser un trabajo con recolección de datos

retrospectivo no se solicitó autorización del Comité de Ética.

Los datos fueron cargados en una planilla electrónica y analizados utilizando estadística descriptiva mediante EPIINFO (CDC, Atlanta), las variables cuantitativas se resumieron como mediana y rango intercuartílico (RIC) las variables cualitativas como distribución de frecuencia absoluta y porcentual.

## RESULTADOS

En el periodo de estudio, se hospitalizaron 160 pacientes con el diagnóstico de GNPI, Hubo predominio de varones (67,5%), de área rural (60%), escolaridad primaria tanto de la madre (80%) como del padre (75%). El 58,8% de la población de estudio vivía en condiciones de hacinamiento 27/160 pacientes, desarrollaron encefalopatía hipertensiva, lo que representa una frecuencia de 16,8%. La edad de los pacientes con encefalopatía hipertensiva varió entre 3 a 16 años (mediana: 10 años; RIC: 5).

Las características sociodemográficas de los pacientes con GNPI se describen en la tabla 1.

**Tabla 1.** Características sociodemográficas de los pacientes con GNPI internados en el Hospital Nacional. n = 160

Características Sociodemográficas	Con EH (n:27)	Sin EH (n:133)	Total (n:160)
Edad (mediana; RIC)	10 (5)	8 (5)	9 (5)
Grupo etario			
Menor 6	4 (14,3)	27 (20,3)	31 (19,4)
6 a 12	20 (71,4)	85 (63,9)	105 (65,0)
Mayor 12	4 (14,3)	21 (15,8)	25 (15,6)
Sexo			
Masculino	19 (67,9)	91 (68,4)	109 (68,1)
Femenino	9 (32,1)	42 (31,6)	51 (31,9)
Área			
Rural	18 (64,3)	78 (58,6)	96 (60,0)
Urbana	10 (35,7)	55 (41,4)	64 (40,0)
Escolaridad de la madre			
Primaria	22 (78,6)	106 (79,7)	127 (79,4)
Secundaria	4 (14,3)	19 (14,3)	23 (14,4)
Universitaria	2 (7,1)	8 (6,0)	10 (6,3)
Escolaridad del padre			
Primaria	21 (75,0)	100 (75,2)	121 (75,0)
Secundaria	6 (21,4)	23 (17,3)	29 (18,1)
Universitaria	1 (3,6)	10 (7,5)	11 (6,9)
Hacinamiento	17 (60,7)	76 (57,1)	93 (58,1)
Número de hijos (mediana; RIC)	4 (3)	3 (3)	3 (3)

El los pacientes con EH, el antecedente infeccioso más frecuente fue la piodermitis (40,7%), seguido de la faringitis aguda (37%). Todos los pacientes presentaron edema periférico y cefalea intensa. La duración de la HTA tuvo una mediana de 5 días

(RIC: 4) y los días de internación una mediana de 7 (RIC: 6). Ningún paciente requirió de diálisis, no se registraron óbitos y ningún paciente quedó con secuelas. Las características clínicas se describen en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Características clínicas de los pacientes con GNPI internados en el Hospital Nacional. n = 160

Hallazgo N:160	Con EH (n:27)	Sin EH (n:133)	Total
<b>Antecedente Infeccioso</b>			
Faringitis aguda	10 (37,0)	40 (30,1)	50 (31,2)
Piodermitis	11 (40,7)	75 (56,4)	86 (53,8)
Neumonía	1 (3,7)	2 (1,5)	3 (1,9)
Desconocido	5 (18,5)	16 (12,0)	21 (13,1)
<b>Signos y síntomas</b>			
Edema periférico	27 (100,0)	133 (99,2)	160 (99,4)
Cefalea intensa	27 (100)	0	
Macrohematuria	18 (66,7)	102 (76,7)	120 (75)
Náuseas y vómitos	18 (64,2)	0	
Edema agudo de pulmón	27 (100,0)	132 (99,2)	159 (99,4)
Microhematuria	9 (33,3)	31 (23,3)	40 (25,0)
Convulsiones	7 (25)	0	
Visión borrosa	1 (3,6)	0	
Irritabilidad	1 (3,6)	0	
<b>Días de duración de la HTA (mediana; RIC)</b>	5 (4)	4 (2)	5 (3)
<b>Días de internación</b>	7 (3)	6 (3)	6 (3)

## DISCUSIÓN

La GNPI es la glomerulopatía más frecuente en pediatría y se manifiesta como síndrome nefrítico y puede presentar complicaciones como insuficiencia cardiaca con edema agudo de pulmón y encefalopatía hipertensiva<sup>(3)</sup>.

La encefalopatía hipertensiva es un síndrome neurológico raro en niños, asociado a un inicio rápido de hipertensión grave seguida de una recuperación completa si se trata con prontitud. Los hallazgos clínicos típicos incluyen dolor de cabeza, vómitos, cambios mentales, convulsiones y anomalías visuales<sup>(13,14)</sup>. Constituye una emergencia hipertensiva que se produce por la pérdida de la autorregulación cerebral, que es la capacidad intrínseca del cerebro para mantener una adecuada perfusión sanguínea en respuesta a los cambios en la presión. Esto produce una dilatación de las

arteriolas cerebrales, disfunción endotelial con disrupción de la barrera hematoencefálica y trasudación capilar, lo que produce acumulación de plasma y células en el espacio extracelular, lo cual lleva a edema cerebral, hemorragias petequiales y micro infartos.

Todos los pacientes con EH de nuestra población de estudio, presentaron edema periférico y cefalea intensa, mientras que solo 25% presentó convulsiones, detectándose un solo paciente con visión borrosa e irritabilidad. Esto coincide a lo descrito por Singh et al<sup>(15)</sup> pero difiere a lo reportado por Ahn et al<sup>(16)</sup>, en cuya serie, la manifestación más frecuente fueron las convulsiones. En general, la recuperación es buena, pero si no se maneja adecuadamente puede progresar a daño cerebral permanente<sup>(17,18)</sup>. En nuestra serie, la duración de la

HTA tuvo una mediana de 5 días y con una mediana de días de internación 7, con buena evolución dado que no se registraron óbitos y todos los pacientes quedaron sin secuelas.

La encefalopatía hipertensiva secundaria a GNPI se produce por hipervolemia y puede coexistir con edema agudo de pulmón, como se presentó en el 42 % de los casos de nuestra población. La HTA debe ser tratada en forma inmediata y progresiva, para asegurar un adecuado flujo sanguíneo cerebral y evitar complicaciones producidas por hipotensión como la neuropatía isquémica del nervio óptico, la mielopatía transversa isquémica e insuficiencia renal aguda. Como la HTA es por hipervolemia deben administrarse diuréticos de acción rápida como la furosemida vía endovenosa asociada a un vasodilatador si no hay respuesta. En caso de insuficiencia renal, de no presentar diuresis y de no lograrse la disminución de la PA estaría indicada la diálisis<sup>(19)</sup>. El uso del nitroprusiato de sodio está discutido y debe ser utilizado con cautela en pacientes con falla renal por la acumulación de metabolitos tóxicos como el tiocianato<sup>(20)</sup>.

En el diagnóstico diferencial se deben tener en cuenta eventos vasculares cerebrales, infecciones del sistema nervioso central, tumores cerebrales y alteraciones tóxico-metabólicas<sup>(17)</sup>.

En esta serie la EH se presentó con una alta frecuencia, dado que el 16,8% de los pacientes la presentaron. Este hallazgo es superior a lo reportado por otros autores, como Berrios et al en Chile quienes informaron un 7% de EH en una experiencia de 20 años<sup>(21)</sup>, mientras en Costa Rica se ha reportado encefalopatía en menos de 1% de los pacientes<sup>(22,23)</sup>. Esto podría deberse a consultas tardías a nuestro Servicio por fallas en el sistema de referencia contra referencia o por falta de accesibilidad por la distancia.

La mayor frecuencia de EH encontrada en nuestra serie, también podría explicarse por el bajo nivel educativo parental, dado que se describe que el bajo nivel educativo de los padres, especialmente el de la madre, tiene influencia en los hábitos de cuidado de

los niños, tales como los hábitos de higiene, de alimentación, y en la búsqueda de atención sanitaria<sup>(24,25)</sup>.

Entre las limitaciones del presente estudio, se pueden mencionar que, no es multicéntrico, y por tratarse de un estudio retrospectivo, no se pudieron obtener datos de otros factores como el peso de nacimiento y la prematurez, que podrían desencadenar hipertensión arterial a largo plazo. A pesar de esta limitación, el estudio permite realizar una descripción epidemiológica y clínica de una patología sobre la que hay pocos datos en la literatura.

En conclusión, en todo paciente con encefalopatía hipertensiva debe ser considerado el diagnóstico de GNPI, para lo que debe investigarse el antecedente de infección (faringitis, piodermatitis u otras), y evaluar correctamente la volemia del paciente, para instaurar un tratamiento precoz.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

**Avelina Troche:** concepción y diseño del tema. Redacción del manuscrito.

**Margarita Samudio:** diseño y análisis estadístico.

**Domingo Avalos:** análisis estadístico y redacción del manuscrito.

**Teresita Adorno:** Revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final.

**Nilsa Nuñez:** Revisión crítica.

**Mearlyn Basabe:** Revisión crítica.

**Cynthia Duarte:** Recolección de datos.

**Nidia Gomez:** Recolección de datos.

**Fabiola Lezcano:** Recolección de datos.

**Soraya Araya:** Revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final.

## REFERENCIAS

1. Kirsztajn G. Investigación laboratorial das glomerulopatias. En: *Diagnostico Laboratorial em Nefrología*. São Paulo: Sarvier; 2009. p. 189-197.
2. Kher KK. Acute Glomerular Diseases in Children. *The Open Urology & Nephrology Journal*. [Internet]. 2015 [citado 4 Abr 2018]; 8(3: M4):104-116. Disponible en: <https://openurologyandnephrologyjournal.com/VOLUME/8/PAGE/104/FULLTEXT/>
3. Torres Saltarín J. Síndrome Nefrítico. En: *Nefrología Básica 2* [Internet]. 2017. [citado 4 Abr 2018]. Disponible en: <http://asocolnef.com/wp-content/uploads/2018/03/Cap06.pdf>
4. León Castro A, Huertas JF, Hurtado JS: Glomerulonefritis aguda con énfasis en compromiso rápidamente progresivo. *Colomb Med*. 2011; 42 (4):536-548.
5. Wong W, Lennon DR, Crone S, Neutze JM, Reed PW. Prospective population-based study on the burden of disease from post-streptococcal glomerulonephritis of hospitalized children in New Zealand: Epidemiology, clinical features and complications. *J Paediatr Child Health*. 2013; 49(10):850-855.
6. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrítico Agudo Post estreptocócico en Edad Pediátrica: Guía de referencia rápida [Internet]. Mexico: CENETEC; 2018. [Citado 05 abr 2019]. Disponible en: <http://www.cenetecdifusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-826-18/RR.pdf>
7. Castaño Rivero A, González Calvete L. Crisis hipertensiva. Manejo en Urgencias. *Protoc diagn ter pediatr*. 2020; 1:183-196.
8. Santamaría Olmo R, Redondo Pachón MD, Valle Domínguez C, Aljama García P. Urgencias y emergencias hipertensivas: tratamiento. *NefroPlus* 2009; 2(2):25-35.
9. Ortigado Matamala A. Hipertensión arterial sistémica. *Pediatr Integral* 2016; 20(8):559.e1-559.e14
10. Noguera-Valverde RM. Encefalopatía hipertensiva secundaria a glomerulonefritis aguda postestreptocócica. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2009; 66(3):260-264.
11. Caldevilla BD, Martínez Pérez J, Artigao Rodenas LM, Divisón Garrote JA, Carbayo Herencia JA, Massó Orozco J. Crisis Hipertensivas. *Rev Clin Med Fam* [Internet]. 2008 Oct [citado 2022 Jul17]; 2(5):236-243. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-695X2008000300007&lng=e](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2008000300007&lng=e)
12. Samuels J, Samuel J. New guidelines for hypertension in children and adolescents. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018; 20(5):837-839. doi: 10.1111/jch.13285
13. Dirección General de Estadísticas, Encuestas y Censos. Análisis del déficit habitacional en Paraguay, 2012 [Internet]. 2012 [citado 2022 Jul 17] Disponible en: <https://www.ine.gov.py/Publicaciones/Biblioteca/documento/25e3 Analisis%20del%20deficit%20habitacional%20en%20Paraguay,%202012.pdf>
14. Hu MH, Wang HS, Lin KL, Huang JL, Hsia SH, Chou ML, et al. Clinical experience of childhood hypertensive encephalopathy over an eight-year period. *Chang Gung Med J*. 2008; 31(2):153-8.
15. Singh D, Akingbola O, Yosypiv I, El-Dahr S. Emergency Management of Hypertension in Children. *Int J Nephrol*. 2012; 2012:420247. doi: 10.1155/2012/420247
16. Ahn CH, Han SA, Kong YH, Kim SJ. Clinical characteristics of hypertensive encephalopathy in pediatric patients. *Korean J Pediatr* 2017; 60(8):266-271. doi: 10.3345/kjp.2017.60.8.266
17. Noguera-Valverde RM. Encefalopatía hipertensiva secundaria a glomerulonefritis aguda postestreptocócica. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2009; 66(3):260-264.
18. Gamio B, Rodríguez A, Pandolfo S, Giachetto G, Cerisola A, Kanopa V. Encefalopatía posterior reversible en el curso de una emergencia hipertensiva, serie de cuatro niños hospitalizados en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Arch. Pediatr. Urug.* [Internet]. 2018 [citado 2021 Ago 09]; 89(3):171-178. doi: 10.31134/ap.89.3.4
19. Briones L, Pompozzi L, López M. Hipertensión arterial [Internet]. [citado 2021 Ago 09] Disponible en: [https://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/guias\\_atencion/protocolo/hta.pdf](https://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/guias_atencion/protocolo/hta.pdf)
20. Bertazza Partigiani N, Spagnol R, Di Michele L, Santini M, Grotto B, Sartori A, et al. Management of Hypertensive Crises in Children: A Review of the Recent Literature. *Front Pediatr*. 2022; 10:880678. doi: 10.3389/fped.2022.880678
21. Berríos X, Lagomarsino E, Solar E, Sandoval G, Guzmán B, Riedel I. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in Chile - 20 years of experience. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19:302-12.
22. Madrigal G. Glomerulonefritis aguda post-infecciosa. En: Madrigal G, editor. *Manual de diagnóstico y terapéutica en Pediatría*. San Pedro: Editorial Universidad de Costa Rica; 1999. p. 413-20.

23. Saborío P, Jiménez F. Glomerulonefritis aguda post-infecciosa. *Rev Cost Cien Med.* 1994; 15: 47-54.
24. Barros FC, Victora CG, Scherpbier R, Gwatkin D. Socioeconomic inequities in the health and nutrition of children in low/middle income countries. *Rev Saude Publica.* 2010 ;44(1):1-16. doi: 10.1590/s0034-89102010000100001
25. Otero Puime A, Zunzunegui MV. Determinantes sociales de la salud y su influencia en la atención sanitaria. En: *Atención familiar y salud comunitaria* [Internet]. España; 2011[citado 2022 Jul 17] p. 87-99. Disponible en: <http://paginas.facmed.unam.mx/deptos/sp/wp-content/uploads/2013/12/biblio-basica-1.2.2-1.pdf>