



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Neurografía por resonancia magnética
para el estudio de las neuropatías
periféricas***

**Magnetic resonance neurography to study peripheral
neuropathies**

Informe de Respuesta Rápida N°497

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Octubre de 2016

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dr. Viviana Brito

Dr. Agustín Ciapponi

Dr. Andrés Pichon-Riviere

Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Ariel Bardach

Dra. Analía López

Dra. Lucila Rey-Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Versiones: esta evaluación ha estado disponible por un período de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias, realizados a través del siguiente link: [clic aquí](#). Habiendo finalizado dicho período, la misma ha sido reemplazada por esta versión definitiva, aunque se seguirán recibiendo comentarios en forma continua a través del mismo link.

Informe de Respuesta Rápida N° 497

Neurografía por resonancia magnética para el estudio de las neuropatías periféricas.

Fecha de realización: Octubre de 2016
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Roberto Klappenbach
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dra. Natacha Larrea
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Belén Rodriguez
Dra. Anastasia Secco
Lic. Mónica Soria
Dra. Natalie Soto
Dra. Elena Tapia López

Para Citar este informe:

Brito V, Ciapponi A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, López A, Rey-Ares L. ***Neurografía por resonancia magnética para el estudio de las neuropatías periféricas.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 497, Buenos Aires, Argentina. Octubre 2016. Disponible en www.iecs.org.ar.

NEUROGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA EL ESTUDIO DE LAS NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

CONCLUSIONES

No hay evidencia que haya mostrado beneficios clínicos con la incorporación de la neurografía por resonancia magnética como herramienta diagnóstica en las neuropatías, plexopatías y polineuropatías de diversa etiología.

Evidencia de muy baja calidad muestra que la neurografía por resonancia magnética podría contribuir a la identificación de ciertas alteraciones estructurales a nivel de los nervios periféricos.

Las guías de práctica clínica identificadas señalan a la neurografía por resonancia magnética como una técnica de imágenes aún en fase de investigación, la cual a la fecha no ha mostrado ser superior a los exámenes diagnósticos habituales para el estudio de las neuropatías.

La mayoría de las políticas de cobertura de financiadores extranjeros identificadas no dan cobertura a la neurografía por resonancia magnética por considerarla en fase experimental.

En Argentina la neurografía por resonancia magnética no se encuentra incluida dentro del Programa Médico Obligatorio.

MAGNETIC RESONANCE NEUROGRAPHY TO STUDY PERIPHERAL NEUROPATHIES

CONCLUSIONS

There is no evidence having shown clinical benefits with the inclusion of magnetic resonance neurography as a diagnostic tool in neuropathies, plexopathies and polyneuropathies of different etiologies.

Very low-quality evidence shows that magnetic resonance neurography might contribute to identifying certain structural abnormalities in the peripheral nerves.

The clinical practice guidelines identified point out magnetic resonance neurography as an imaging technology still at investigational stage; which so far has not proved to be better than the standard diagnostic tests to study neuropathies.

Most coverage policies identified from foreign sponsors do not cover magnetic resonance neurography because they consider it at experimental stage.

In Argentina, magnetic resonance neurography is not included in the Mandatory Medical Program.

1. CONTEXTO CLÍNICO

El compromiso localizado o difuso de los nervios periféricos es una afección frecuente, con diversas formas de presentación (neuropatía, radiculopatía, plexopatías) y múltiples etiologías (traumática, inflamatoria, infecciosa, metabólica, neoplásica y hereditaria). Se caracteriza por el desarrollo de síntomas motores, sensitivos y/o autonómicos de distribución diferente según la etiología y localización de la lesión. Su investigación se basa en la evaluación clínica y la realización de estudios funcionales como el electromiograma. Sin embargo, éste último resulta incómodo para el paciente, no permite generalmente la localización espacial de la lesión, ni distingue los procesos fibróticos de los inflamatorios por lo cual debe recurrirse habitualmente al examen anatomopatológico.¹⁻³

Se postula la neurografía por resonancia magnética para el estudio de las neuropatías periféricas.¹⁻³

2. TECNOLOGÍA

La neurografía por resonancia magnética (N-RMN) consiste en la generación de imágenes de alta resolución de los nervios periféricos a partir de la combinación de las técnicas basadas en las secuencias T1 y T2 de la resonancia magnética y, la resonancia magnética con imágenes basadas en la difusión (DTI, su sigla del inglés *Diffusion-Tensor Imaging*). Esta última valora la integridad del tejido nervioso analizando la existencia de modificaciones en el movimiento normal, paralelo a las fibras de mielina (movimiento anisotrópico), de las moléculas del agua intracelular (valor de la fracción de anisotropía, FA: 0 a 1, reflejando los valores próximos a la unidad indemnidad en la estructura axonal.)

Mediante la combinación de estas técnicas, la N-RMN permite obtener delgadas imágenes de la estructura nerviosa de interés (cortes de 2 a 3 mm) con orientación multiplanar y supresión de estructuras grasas y vasculares adyacentes. Las mismas buscan optimizar el contraste entre las estructuras anatómicas que integran el nervio y los tejidos perineurales (fascículos nerviosos, grasa perifascicular y perineural, estructuras vasculares) e, identificar la presencia de lesiones intra o perineurales secundarias a procesos inflamatorios, traumáticos o tumorales.¹⁻³

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de neurografía por resonancia magnética para el estudio de las neuropatías periféricas.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: ((Diffusion Magnetic[tiab] OR Magnetic resonance neurography[tiab] OR Neurography[tiab] OR Neurogram[tiab]) AND (neuropathy[tiab] OR polineuropathy[tiab]))

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), series de casos, evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron cinco series de casos en neuropatías del miembro inferior, cuatro series de casos en neuropatías del miembro superior, una serie de casos en neuropatía trigeminal periférica, tres series de casos en polineuropatía diabética, una serie de casos en polineuropatía desmielinizante crónica, dos series de casos en polineuropatías hereditarias, cuatro guías de práctica clínica, y cinco políticas de cobertura.

Neuropatías y plexopatías de los miembros

Miembro inferior

En 2016 una serie de casos en sujetos con plexopatía lumbosacra (retrospectiva, no controlada; n sintomáticos= 10; rango etario: 22 a 74 años), en 2014 una serie de casos en sujetos con neuropatía ciática extraespinal (controlada; n sintomáticos= 14; n controles= 6; rango etario: 36 a 85 años), en 2013 una serie de casos en sujetos con neuropatía del nervio femoral cutáneo lateral (controlada; n sintomáticos= 11; n controles= 28; rango etario: 31 a 61 años) y en 2012 una serie de casos en sujetos con neuropatía del nervio peróneo común (retrospectiva; n sintomáticos= 13; n controles= 15; rango etario 13 a 84 años) evidenciaron en la N-RMN de los individuos sintomáticos cambios en la intensidad de las imágenes (n= 34/35) y en la estructura anatómica de los plexos y nervios periféricos explorados (n= 24/24), inclusive en aquellos casos en que la RMN previa resultó normal (n= 24). Se observó entre los evaluadores (ciegos a la historia clínica) una concordancia pobre a moderada en la detección de cambios en la intensidad de la imagen (n= 67; Kappa= 0,42 - 0,62) y, estructura anatómica de los nervios y fascículos evaluados (n= 28; k=0,57).⁴⁻⁶

Miembro superior

En 2016 una serie de casos retrospectiva en sujetos con sospecha de plexopatía braquial (n= 121, rango etario: 14 a 79 años), en 2015 una serie retrospectiva en sujetos con radiculopatía cervical (n=12; rango etario: 41 a 81 años) y, en 2011 una serie de casos retrospectiva en sujetos con neuropatía a nivel supraescapular (n=13; rango etario: 26 a 74 años) evidenciaron en la N-RMN cambios estructurales con agrandamiento (n=20/25) y aumento de la intensidad de la imagen en la secuencia T2 (n=10/13) del nervio afectado, asociado a alteraciones a nivel muscular como edema secundario a la denervación (n= 23/25). Se observó una correlación del 76% entre los hallazgos de la N-RMN entre los individuos a quienes se les realizó un electromiograma (n=53/69,) y, la presencia de una N-RMN anormal en el 75% de los electromiogramas negativos (n=12/16,). Los hallazgos de la N-RMN modificaron sustancialmente la impresión diagnóstica clínica en el 28% de los casos (n=34/121) pero sólo en el 16% (n= 19/121) de los mismos modificó la conducta terapéutica.⁷⁻⁹

Dos series de casos en sujetos con sintomatología clínica de neuropatía periférica a nivel del antebrazo, una en 2015 (retrospectiva; n=51) y la otra en 2012 (n=21 casos retrospectivos, n=10 controles prospectivos; rango etario: 25 a 70 años), identificaron en la N-RMN aumento del calibre (n=19/21), e intensidad en la imagen de los nervios mediano, cubital y/o radial homolaterales al sitio afectado (señal en T2, n=68/72,) junto a cambios estructurales en los grupos musculares afectados por la denervación. Entre los individuos a quienes se realizó un electromiograma (n=10/12,) se observó correlación positiva con los hallazgos de la N-RMN en el 83% de los casos y, una N-RMN anormal en el 66% de los electromiogramas negativos (n=2/3). En relación a los controles sanos, se observó tanto un incremento del calibre como de la intensidad de la imagen del nervio en la N-RMN significativamente superior entre los individuos sintomáticos (n sintomáticos= 21, mediana diámetro cubital: 0,12 cm²; intensidad relativa cubital: 2,2 versus n sanos = 10; mediana diámetro cubital: 0,06 cm²; intensidad relativa cubital: 1,4; p<0,01).^{10,11}

Neuropatía Trigeminal

En 2016 una serie de casos en sujetos con clínica de neuropatía trigeminal periférica crónica (n=17; rango etario: 25 a 62 años) identificó en la N-RMN cambios estructurales (engrosamiento difuso n=12/17, fibrosis perineural n=7/17) e incremento en la intensidad de la imagen (señal T2 y DTI n=13/17) a nivel de la porción extracraneal ipsilateral del nervio, comparado a su segmento intracraneal y, al nervio trigémino contralateral. Entre los sujetos intervenidos quirúrgicamente (n=8/17) se observó correlación entre los hallazgos de N-RMN e intraoperatorios.¹²

Polineuropatías diabética

En 2016 en una serie de casos en sujetos diabéticos tipo 1 con polineuropatía diabética (PND) (n=11, rango etario: 62 a 69 años) la N-RMN mostró alteraciones compatibles con compromiso de las fibras mielínicas de los nervios ciático y tibial (señal DTI, FA ciático: 0,37; FA tibial: 0,31) comparado con los sujetos diabéticos tipo 1 sin neuropatía (n= 10; FA ciático 0,47; FA tibial 0,41; p<0,01) y los controles sanos (n=10, FA ciático 0,49; FA tibial 0,43; p< 0,01).¹³

En 2015 una serie de casos retrospectiva controlada en sujetos con PND (grupo estudio= 35 diabéticos con PND, grupo control= 15 diabéticos sin PND y, 25 no diabéticos; rango etario: 54 a 70 años) identificó mediante N-RMN en el grupo con PND, comparado a los controles, alteraciones significativas en el calibre de los nervios del plexo lumbosacro (grupo estudio: nervio peróneo 62 - 74 cm², nervio tibial 29 - 24 cm² versus grupo control: nervio peróneo 52 - 60 cm², nervio tibial 23 cm²; p=0,001), y en la intensidad de la imagen (señal T2).¹⁴

Polineuropatía desmielinizante crónica

En 2016 una serie de casos en sujetos con polineuropatía desmielinizante (casos sintomáticos=13; controles sanos=12; rango etario 38 a 84 años) la N-RMN corporal total evidenció un incremento significativo del calibre y volumen de los plexos braquial (8,7 a 50 cm³/m²) y lumbar (10 a 54 cm³/m²) comparado con los controles sanos (plexo braquial 6,8 a 4 cm³/m²; plexo lumbar 3,4 a 9,7 cm³/m²; p< 0,01).¹⁵

Polineuropatías hereditarias

En 2016 una serie de casos en sujetos con polineuropatía de Charcot Marie Tooth (n=11 portadores; n=9 controles sanos; edad media 44 años) y en 2015 una serie de casos en sujetos con polineuropatía amiloide familiar (n=20 portadores sintomáticos y asintomáticos; n=40 controles sanos, rango etario 26 a 73 años) describieron en la N-RMN alteraciones significativas del calibre y la intensidad de la señal a nivel predominantemente proximal de los nervios periféricos con relación a los sujetos sin afección incluidos en dichas series.^{16,17}

Guías de práctica clínica

En 2015 la Guía del Colegio Estadounidense de Radiología sobre los criterios en las imágenes luego de la artroplastia de cadera (American College of Radiology: *Appropriateness Criteria imaging after total hip arthroplasty*) menciona a la N-RMN como una alternativa a considerar ante la sospecha de lesión del nervio post-artroplastia.¹⁸

En 2012 la Guía del Colegio Estadounidense de Radiología sobre los criterios en las plexopatías (American College of Radiology Appropriateness Criteria plexopathy) señala a la N-RMN como una promisorio técnica diagnóstica de imagen en investigación.¹⁹

En 2013 una guía para el manejo del dolor neuropático de origen diabético del Centro Estadounidense Strelitz de Desórdenes Endócrinos y Metabólicos (Guidelines in the

management of diabetic nerve pain. Strelitz Diabetes Center for Endocrine and Metabolic Disorders) señala a la N-MRI como una técnica en investigación para la visualización de lesiones intra y extraneurales a nivel de los nervios periféricos.²⁰

En 2015 la Guía sobre imágenes en los desórdenes de los nervios periféricos del grupo MedSolutions (MedSolutions, Inc. Clinical Decision Support Tool Diagnostic Strategies. Peripheral Nerve Disorders (PND) Imaging Guidelines) señala la falta de evidencia sobre la superioridad diagnóstica de la N-RMN frente a la evaluación clínica y los exámenes electrodiagnósticos habituales, debiendo ser la misma considerada aún en fase experimental.²¹

Políticas de cobertura

La mayoría de las políticas de cobertura de financiadores estadounidenses identificadas no contemplan la cobertura de la N-RMN por considerarla experimental, excepto algunos financiadores como BlueShield que la considera médicamente necesaria en el estudio de las neuropatías cuando los hallazgos del examen clínico, estudios clínicos incluyendo los electrodiagnósticos y de imágenes (radiología convencional, tomografía, etc.) no son concluyentes.²²⁻²⁵

En Argentina la N-RMN no es una prestación incluida en el Programa Médico Obligatorio.²⁶

Costos

El costo de la N-RMN oscila en los ARS 6.633 (pesos argentinos, octubre/2016), equivalentes a aproximadamente USD 431 (dólares estadounidenses, octubre/2016).²⁷

BIBLIOGRAFÍA

1. Cejas C, Rollan C, Michelin G, Nogues M. High resolution neurography of the brachial plexus by 3 Tesla magnetic resonance imaging. *Radiologia*. Mar-Apr 2016;58(2):88-100.
2. Thawait GK, Subhawong TK, Thawait SK, et al. Magnetic resonance neurography of median neuropathies proximal to the carpal tunnel. *Skeletal Radiol*. Jun 2012;41(6):623-632.
3. Chhabra A, Andreisek G, Soldatos T, et al. MR neurography: past, present, and future. *AJR. American journal of roentgenology*. Sep 2011;197(3):583-591.
4. Chhabra A, Farahani SJ, Thawait GK, Wadhwa V, Belzberg AJ, Carrino JA. Incremental value of magnetic resonance neurography of Lumbosacral plexus over non-contributory lumbar spine magnetic resonance imaging in radiculopathy: A prospective study. *World J Radiol*. Jan 28 2016;8(1):109-116.
5. Bucknor MD, Steinbach LS, Saloner D, Chin CT. Magnetic resonance neurography evaluation of chronic extraspinal sciatica after remote proximal hamstring injury: a preliminary retrospective analysis. *J Neurosurg*. Aug 2014;121(2):408-414.
6. Chhabra A, Del Grande F, Soldatos T, et al. Meralgia paresthetica: 3-Tesla magnetic resonance neurography. *Skeletal Radiol*. Jun 2013;42(6):803-808.
7. Fisher S, Wadhwa V, Manthuruthil C, Cheng J, Chhabra A. Clinical impact of magnetic resonance neurography in patients with brachial plexus neuropathies. *The British journal of radiology*. Sep 19 2016:20160503.
8. Yoshida T, Sueyoshi T, Suwazono S, Suehara M. Three-tesla magnetic resonance neurography of the brachial plexus in cervical radiculopathy. *Muscle & nerve*. Sep 2015;52(3):392-396.
9. Chalian M, Faridian-Aragh N, Soldatos T, et al. High-resolution 3T MR neurography of suprascapular neuropathy. *Acad Radiol*. Aug 2011;18(8):1049-1059.
10. Schwarz D, Weiler M, Pham M, Heiland S, Bendszus M, Baumer P. Diagnostic signs of motor neuropathy in MR neurography: nerve lesions and muscle denervation. *Eur Radiol*. May 2015;25(5):1497-1503.
11. Keen NN, Chin CT, Engstrom JW, Saloner D, Steinbach LS. Diagnosing ulnar neuropathy at the elbow using magnetic resonance neurography. *Skeletal Radiol*. Apr 2012;41(4):401-407.
12. Cox B, Zuniga JR, Panchal N, Cheng J, Chhabra A. Magnetic resonance neurography in the management of peripheral trigeminal neuropathy: experience in a tertiary care centre. *Eur Radiol*. Oct 2016;26(10):3392-3400.
13. Vaeggemose M, Pham M, Ringgaard S, et al. Diffusion tensor imaging MR neurography for the detection of polyneuropathy in type 1 diabetes. *J Magn Reson Imaging*. Jul 29 2016.
14. Pham M, Oikonomou D, Hornung B, et al. Magnetic resonance neurography detects diabetic neuropathy early and with Proximal Predominance. *Ann Neurol*. Dec 2015;78(6):939-948.
15. Ishikawa T, Asakura K, Mizutani Y, et al. Magnetic resonance neurography for the evaluation of CIDP. *Muscle & nerve*. Aug 8 2016.
16. Chhabra A, Carrino JA, Farahani SJ, et al. Whole-body MR neurography: Prospective feasibility study in polyneuropathy and Charcot-Marie-Tooth disease. *J Magn Reson Imaging*. Apr 29 2016.
17. Kollmer J, Hund E, Hornung B, et al. In vivo detection of nerve injury in familial amyloid polyneuropathy by magnetic resonance neurography. *Brain*. Mar 2015;138(Pt 3):549-562.
18. National Guideline C. ACR Appropriateness Criteria & reg; imagin after total hip arthroplasty. 2015; <https://www.guideline.gov/summaries/summary/49912>. Accessed September 28, 2016.
19. National Guideline C. ACR Appropriateness Criteria® plexopathy. 2012; <https://www.guideline.gov/summaries/summary/37935?>
20. Vinik AI, Casellini CM. Guidelines in the management of diabetic nerve pain: clinical utility of pregabalin. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2013; 6:57-78.
21. MedSolutions, Inc. Clinical Decision Support Tool Diagnostic Strategies. Peripheral Nerve Disorders (PND) Imaging Guidelines[®]. 2011. <http://www.tmhp.com/RadiologyClinicalDecisionSupport/2011/PERIPHERAL%20NERVE%20DISORDERS-PND%20IMAGING%20GUIDELINES%202011.pdf>. Accessed September 29, 2016.
22. Molina Healthcare. Molina Clinical Policy: MCP - 238. Magnetic Resonance Neurography. <http://www.molinahealthcare.com/providers/wa/medicaid/resource/PDF/MCG-238-Magnetic-Resonance-Neurography.pdf>. Accessed September 28, 2016.
23. Aetna. Magnetic Resonance Neurography. Number 0387. http://www.aetna.com/cpb/medical/data/300_399/0387.html. Accessed October 2, 2016.
24. Anthem. Magnetic Resonance Neurography. Policy # RAD.00044 . https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_a053267.htm. Accessed October 2, 2016.
25. BlueCross BlueShield of Arizona. Medica Coverage Guidelines. Section Radiology. Magnetic Resonance (MR) Neurography.

- <https://www.azblue.com/~media/azblue/files/healthcare/resources/medical-coverage-guidelines/radiology/o486.pdf>. Accessed October 2, 2016.
- 26.** Ministerio de Salud. Salud Pública. Resolución 201/2002. Programa Médico Obligatorio de Emergencia (PMOE). <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=73649>. Accessed September 28, 2016.
- 27.** Banco Nación Argentina. Cotización billetes. <http://www.bna.com.ar/>. Accessed Octubre 11, 2016.