

Nuevas Tecnologías de Diagnostico No Nomencladas:

Curso Anual De Auditoria Medica del
Hospital Alemán Año 2009

Director : Dr. Agustín Orlando



**Autores: Ftica. Ema Eiguren
Bqca. María Belén Fages
Dra. Betina Obrach**

24 de Noviembre 2009

INDICE:

PORTADA	PÁGINA 1
INDICE	PÁGINA 2
INTRODUCCION	PÁGINA 3
OBJETIVO	PÁGINA 3
NOMINA ALFABETICA DE PRÁCTICAS	PÁGINA 4
DESARROLLO	PÁGINA 5-26
CONCLUSION	PÁGINA 27
BIBLIOGRAGIA	PÁGINA 28

INTRODUCCION

En los últimos años los sistemas de atención de salud tienen que afrontar un tema recurrente: su sustentabilidad a mediano plazo.

La implementación del PMO, la judicialización de la medicina en progresivo aumento, la política del hecho consumado, el hospital público sobrecargado e insuficiente, las regulaciones estatales por fuera de lo legalmente establecido.

El PMO le permite a los pacientes y a los sistemas de salud conocer los alcances mínimos de la atención médica adecuada; sin embargo es en realidad un cuerpo legal que puede obligar sin límites, es decir más allá de lo convenido entre las partes, más allá de lo que su texto dictamina. Una ley que permanentemente crece con nuevas incorporaciones. Una ley que ha abierto la puerta a la judicialización del otorgamiento o no de prestaciones médicas no contempladas en ella, independientemente de las posibilidades y la razonabilidad.

La política del hecho consumado, algo así como: si existe la posibilidad de que no me corresponda la prestación, lo hago directamente y si no me la reconocen me dirijo a defensa del consumidor o al juez, instancia en la que fácilmente se falla en contra del sistema de salud, con el paradigma de proteger al más desprotegido.

Las regulaciones estatales han pasado de tener un papel de control del sistema, a ser quien lucha por el mantenimiento de los precios, independientemente de los costos prestacionales. Se condena a los prestadores por su “voracidad de lucro”, desconociendo los costos laborales, costos de internación, nuevas tecnologías (sistemas de diagnóstico que se hacen “viejos” en pocos años) y nuevos medicamentos.

Es inevitable que la carga económica generada por nuevas prestaciones sea trasladada al precio, so pena de no poder brindarlo con igual calidad o directamente no poder brindarlo. Ser cuidadoso con los recursos es permitir que todos los pacientes puedan acceder a todo lo que necesitan.

Es tarea de los prestadores bregar para que los reguladores y el Poder Judicial tengan como criterio fijar prioridades, y hacer un uso racional de los recursos, para poder seguir siendo la práctica médica una práctica económicamente factible, y no generar un desequilibrio por las prestaciones obligatorias u obligadas por decisión judicial y los recursos existentes.

OBJETIVOS

El objetivo de la siguiente presentación es mostrar las nuevas tecnologías aplicadas al diagnóstico, limitándonos en este caso a las “*Prácticas no Invasivas*” que por el momento no están incluidas en el Nomenclador Nacional, pero que por lo antes expuesto no están exentas de ser cubiertas en su totalidad por los financiadores del sistema de salud.

NOMINA ALFABÉTICA DE PRÁCTICAS:

- 1. CARIOTIPO CON ALTA RESOLUCIÓN O DE BANDEO EXTENDIDO**
- 2. CONEXINA 26 (SORDERA HEREDITARIA)**
- 3. COREA DE HUNTINGTON**
- 4. ELASTOGRAFIA**
- 5. ENDOSCOPIA POR CAPSULA ENDOSCOPICA**
- 6. ESTUDIOS POR TECNICAS DE FISH**
- 7. FACTOR V LEIDEN Y RESISTENCIA A LA PROTEÍNA C ACTIVADA**
- 8. HEMOCROMATOSIS CON TECNICAS DE PCR**
- 9. HER-2/NEU TECNICA DE FISH**
- 10. LABORATORIO DE VOZ**
- 11. MASTOGRAFIA DIGITAL**
- 12. MASTOGRAFIA INFRARROJA**
- 13. NEUROSPET: Tomografía por emisión de fotón único**
- 14. OCT: TOMOGRAFIA DE COHERENCIA OPTICA**
- 15. PET-CT (Tomografía por emisión de positrones)**
- 16. PROTROMBINA 20210**
- 17. RADIOGRAFIA ODONTOLOGICA 3D**
- 18. SEPARACION MAGNETICA DE ESPERMATOZOIDES POR COLUMNAS DE ANEXINA**
- 19. SINDROME X FRAGIL**
- 20. TEST DE TUNEL Y CASPASA**
- 21. TOMOGRAFIA MULTISLICE**
- 22. VASODILATACION MEDIADA POR FLUJO (DMF)**



CARIOTIPO CON ALTA RESOLUCIÓN O DE BANDEO EXTENDIDO

Para poder ver los cromosomas con un microscopio, es necesario teñirlos. Cuando se los tiñe, los cromosomas parecen tiras con "bandas" claras y oscuras. La representación gráfica (la fotografía real de una célula) de todos los 46 cromosomas, en sus respectivos pares, recibe el nombre de cariotipo. El cariotipo normal de la mujer se escribe 46, XX, mientras que el cariotipo normal del hombre se escribe 46, XY.

El análisis estándar del material cromosómico evalúa tanto el número como la estructura de los cromosomas, con una precisión de más del 99,9 por ciento. Pero en el Bando extendido los cromosomas están dispuestos de manera tal que se alargan un poco, por lo que se pueden ver más de 850 bandas. Esto permite observar partes más reducidas del cromosoma e identificar, de este modo, anomalías cromosómicas estructurales más pequeñas que no pueden ser vistas en un análisis de rutina. Esta técnica permite la detección precoz, durante la gestación, de alteraciones en el número de copias en las regiones genómicas implicadas en los 100 principales Síndromes Prenatales. En este caso se utiliza células del líquido amniótico. A nivel Post-natal se utiliza como una técnica muy efectiva para el diagnóstico del retraso mental idiopático y de otros síndromes congénitos.

Valores: \$750 - \$850

CONEXINA 26 (SORDERA HEREDITARIA)

Descripción: La hipoacusia o discapacidad auditiva es el desorden sensorial hereditario más frecuente. Afecta a uno de cada 1000 niños, y alrededor de unas cada 25 personas menores de 45 años. Se considera que gran parte de las causas de las sorderas es debida a factores genéticos, pudiendo ser también hereditarios estos últimos representan alrededor del 60%.

De estas formas hereditarias, alrededor del 80% se heredan con un patrón mendeliano autosómico recesivo (se necesitan las dos copias del gen alterado, materna y paterna, para que se exprese la dificultad), 15% tiene herencia dominante (sólo una de las copias de los genes alterada es necesaria para que se manifieste), y un pequeño porcentaje es heredado ligado al cromosoma X (ligado al sexo). Alrededor del 90% de las formas congénitas severas, tienen un patrón hereditario recesivo. La sordera hereditaria

congénita ocurre en todas las poblaciones y grupos étnicos, especialmente en individuos de Israel, España e Italia.

Se descubrió que el gen GJB2 o Cx26, localizado en el cromosoma 13q es el que presenta mutaciones causales de la sordera.

Estamos hablando de las mutaciones (35delG y 179delT) en el gen GJB2 que codifica para la proteína Conexina 26.

La conexina 26 (Cx26) es un miembro de la gran familia de proteínas involucradas en la formación de uniones Gap. Se ha demostrado que la proteína Conexina 26 (GJB2) se expresa en la estría vascularis y la membrana basilar de la cóclea.

La relación de las uniones Gap con respuestas intercelulares al sonido están relacionadas con el reciclaje de iones de potasio endolinfático durante la transducción del sonido.

Objetivo:

Detección de portadores en el grupo familiar. Confirmación del diagnóstico clínico.
Intervención precoz.

Técnica:

Estudio molecular con técnica de PCR.

COREA DE HUNTINGTON

Descripción: Es una enfermedad neurológica, degenerativa, hereditaria, autosómica dominante. Se manifiestan movimientos involuntarios incontrolados, desarreglos psíquicos, y una pérdida de las funciones intelectuales (demencia). Los síntomas aparecen en la cuarta o quinta décadas de la vida.

Objetivo:

Detección de portadores en el grupo familiar. Confirmación del diagnóstico clínico.

Técnica:

Estudio molecular con técnica de PCR.

ELASTOGRAFIA

Fundamento:

La Elastografía de transición es un procedimiento no invasivo de gran desarrollo como herramienta diagnóstica en el estudio de diversas enfermedades hepáticas crónicas, y que ha demostrado éxito en la precisión del diagnóstico de fibrosis y cirrosis en más del 90 % de los pacientes. El estudio se basa en la medición de la elasticidad o rigidez del tejido hepático.

Cuando el hígado es atacado, independientemente de la causa, se produce un proceso inflamatorio que posteriormente genera tejido cicatrizante en forma de fibrosis. Si la lesión se prolonga en el tiempo, es decir, se hace crónica la fibrosis se va extendiendo. El hígado puede cambiar su arquitectura y si la cicatrización se agrava se afecta el flujo sanguíneo y aparecen la cirrosis y la hipertensión portal. Entonces el riesgo de insuficiencia hepática y de cáncer es más elevado.

Hasta ahora la biopsia ha sido el método para establecer el estadio de fibrosis, pero al ser una técnica invasiva no está exenta de complicaciones, requiere anestesia, preparación previa por parte del paciente, y existe una gran reticencia de los mismos a realizarse el estudio, ya que más de la mitad de ellos experimentan dolor y siempre existe el riesgo de una hemorragia. Además la muestra obtenida en la biopsia solo representa una parte entre 50000 del total de la masa hepática, por lo cual se hace una extrapolación del estado general del órgano a partir del resultado que se obtiene de una pequeña muestra. Como consecuencia pueden obtenerse resultados falsamente positivos o negativos. A esto hay que sumarle que los resultados se obtienen una semana después. La **Elastografía** es realizada con tecnología de vanguardia denominada Fibroscan, que permite la evaluación diagnóstica no invasiva de las enfermedades hepáticas y reemplaza a la biopsia en un número significativo de pacientes.

El equipo funciona de manera similar a la de un ecógrafo. El estudio del hígado a través de este método dura entre 5 a 15 minutos, tiempo que le lleva al dispositivo evaluar si el órgano está intacto o si presenta daños y la magnitud del mismo. La preparación por parte del paciente es de solo 2 horas de ayuno. El resultado se obtiene en forma inmediata y se puede realizar frecuentemente de manera segura.

La información sobre la elasticidad del tejido se obtiene a través de la emisión de dos tipos de ondas: una pulsátil vibratoria que penetra en el tejido hepático y otra de ultrasonidos que capta a que velocidad se propaga la primera. Si la onda vibratoria viaja más rápidamente es un signo de que es poco elástico y por consecuencia existe una lesión. **A menor velocidad, el tejido presenta mayor elasticidad y por consecuencia un mejor pronóstico.**

El operador realiza unos diez disparos de ondas y luego un programa informático procesa estos datos y les da un valor. El dígito obtenido se relaciona con la severidad del daño hepático. Si el valor obtenido es menor que 10 estamos frente a un hígado sano, si el valor está por encima de 40, cirrosis, y en el medio se encuentran los distintos estadios de la fibrosis.

Indicaciones:

Esta indicado en pacientes que presentan enfermedades hepáticas crónicas tales como Hepatitis C, Hepatitis B, Colangitis esclerosante primaria, coinfección HBV/HIV, que pueden desarrollar a largo plazo una cirrosis salvo que el tratamiento frene el proceso. También para cuantificar el grado de fibrosis en pacientes trasplantados hepáticos.

El poder evaluar el grado de fibrosis es importante a la hora de tomar decisiones sobre el inicio del tratamiento y valorar la respuesta al mismo.

Como todo método diagnóstico, el mismo no puede ser utilizado en la totalidad de los afectados, ya que en los pacientes con obesidad mórbida, costillas muy juntas o que acumulan líquido en el abdomen, esta técnica no es aconsejable ya que existe cierta dificultad para que la misma sea efectiva.

Valores: \$700-\$900



ENDOSCOPIA POR CAPSULA

Fundamento:

Este sistema de cápsula endoscópica consiste en una microcámara color inalámbrica colocada en una capsula del tamaño de las vitaminas.

El paciente la ingiere vía oral sin dificultad y esta recorre el tubo digestivo propulsada por los propios movimientos intestinales.

En su camino obtiene 2 imágenes por segundo las que son transmitidas a unos receptores que el paciente lleva adherido a su abdomen. Luego las imágenes son analizadas en una computadora.

Esta técnica ambulatoria, indolora y no invasiva posibilita la visualización de todos los tramos del intestino delgado.

Este nuevo recurso de diagnóstico ha vencido una de las limitaciones que hasta el momento tenían los métodos endoscópicos convencionales ya que era imposible evaluar todo el intestino delgado sin prescindir de una exploración intraquirúrgica que requieren además de prolongados y cruentos procedimientos que obligan a su realización con anestesia.

Indicaciones:

Entre sus principales indicaciones se destacan las hemorragias digestivas o las anemias por pérdidas, (cuyas causas no han sido establecidas por los exámenes Endoscópicos convencionales), las diarreas crónicas idiopáticas, las enfermedades inflamatorias intestinales, los pólipos y otros tumores benignos y malignos y cuando es necesario evaluar el compromiso intestinal en las afecciones sistémicas.

El estudio por Capsula Endoscópica (CE) puede realizarse ambulatoriamente en pacientes adultos y pediátricos. Solo esta contraindicado ante una estenosis intestinal y durante el embarazo.



Valores: \$2500 - \$3000

ESTUDIOS POR TECNICAS DE FISH

La hibridación fluorescente in situ FISH (Fluorescent In Situ Hybridization), es una técnica de laboratorio que determina cuántas copias de un segmento específico de ADN existen en una célula. Ha sido autorizada por la FDA (Administración Nacional de Drogas y Alimentos de USA) y es altamente confiable y segura.

Se utiliza para identificar cromosomas con estructuras anómalas. En el laboratorio, se modifica químicamente un segmento de ADN y se lo marca de manera que pueda ser visto fluorescente utilizando un microscopio adecuado. Este ADN se conoce como "sonda". Cuando se las coloca en las células bajo ciertas condiciones, las sondas pueden detectar segmentos homólogos de ADN.

Por ejemplo, si se sospecha que un bebé padece del síndrome de Down de trisomía 21 y se realiza una amniocentesis durante la gestación, las células detectadas en el líquido amniótico pueden estudiarse a través de una hibridación fluorescente in situ. Una sonda hecha para el cromosoma 21 puede determinar la cantidad de copias del cromosoma 21 que el bebé posee. Con un microscopio especial, se vería que las células del bebé con trisomía 21 contienen tres "marcas" o tres áreas brillantes, en donde la sonda detectó los tres cromosomas 21. El estudio de hibridación fluorescente in situ no reemplaza un estudio cromosómico estándar, sino que lo complementa según el defecto congénito del que se trate.

La hibridación fluorescente in situ se puede utilizar para detectar anomalías cromosómicas estructurales (como las deleciones submicroscópicas) que se encuentran más allá de la resolución de los estudios cromosómicos de bandeado extendido.

APLICACIONES DE LA TECNICA FISH A LOS DIAGNOSTICOS HEMATOLOGICOS.

(Hibridación In Situ por fluorescencia)

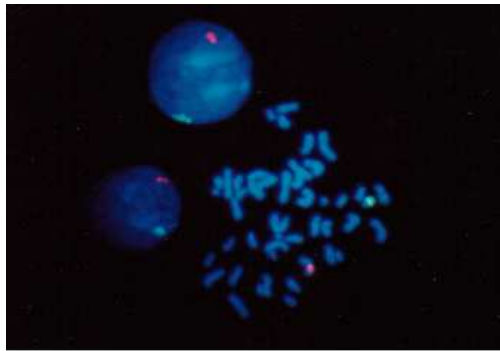
- Detección de anomalías cromosómicas numéricas y estructurales.
- Identificación de marcadores cromosómicos de origen incierto.
- Monitoreo del efecto de la terapia y detección de enfermedad residual mínima.
- Detección precoz de recaída.
- Identificación del origen de las células de M.O. posterior a un trasplante.
- Identificación del clon de las células neoplásicas.
- Examen del patrón del cariotipo en células en interfase.
- Detección de la amplificación génica.

APLICACIÓN DE LA TECNICA FISH EN LOS TRANSPLANTES DE MEDULA OSEA.

En los trasplantes de medula ósea (TMO) con sexos diferentes el rol del FISH tiene numerosas ventajas en relación a la clásica citogenética:

- Permite evaluar el cariotipo en interfase (células que no están en división) y en metafase (células en división).
- Pueden evaluarse 1000 células interfásicas.

- Los estudios citogenéticos clásicos demoran normalmente entre 21 a 28 días luego del TMO. Con la técnica FISH se obtienen buenos resultados un día después del trasplante.
- Los análisis pueden realizarse en sangre, médula ósea, o en cualquier tejido de interés.
- Ayuda en la documentación del trasplante y al monitoreo de los pacientes hacia una recaída precoz.
- Detecta 5 % o menos de poblaciones celulares del donante o del receptor.



FACTOR V LEIDEN Y RESISTENCIA A LA PROTEÍNA C ACTIVADA

Existe un cofactor en el sistema de la proteína C que es el responsable de los fenómenos tromboticos. Se trata del factor V, cuyo gen localizado en el cromosoma 1, presenta una mutación puntual. Esta mutación provoca un nuevo codón que se lo denominó factor V Leiden; y algunos años mas tarde se llegó a la conclusión que es la causa más importante de trombosis venosa hereditaria.

La proteína C (PC) regula la acción Pro coagulante de los factores Va y VIIIa, además el factor V es cofactor de la proteína C. Cuando el factor V esta mutado, la proteolisis del factor Va a cargo de la PCa se ve disminuida y como resultado aumenta la generación de trombina y consecuentemente hay un estado pro coagulante.

Es conocido como una de las causas de trombofilia mas frecuentes, está presente en el 20 % de los pacientes con TEV (Trombo Embolismo Venoso) y en la mitad de la población con fenómenos recurrentes.

La prueba coagulométrica (aPTT con y sin el agregado de PCa) con una sensibilidad de 98 % y especificidad de 76 %, se utiliza para tamizaje, pero el diagnóstico se debe confirmar con el estudio de DNA, por distintas técnicas moleculares como secuenciación de nucleótidos, hibridación, PCR seguidas de digestiones con diferentes enzimas de restricción, amplificación alelo-específica o análisis de heteroduplex.

Valores: \$100 - \$140

HEMOCROMATOSIS CON TECNICAS DE PCR

Eiguren, Ema (Farmacéutica)
 Fages, María Belén (Bioquímica)
 Obrach, Betina (Medica Oftalmóloga)

Descripción: La Hemocromatosis es una enfermedad que genera problemas para metabolizar el hierro provocando excesivos depósitos de este elemento en el cuerpo. El hierro se va acumulando en el hígado. La enfermedad puede provocar diabetes, cambios en el pigmento de la piel, problemas cardíacos, artritis, atrofia testicular, cirrosis del hígado, cáncer del hígado, dolor abdominal crónico, fatiga severa y aumento del riesgo de contraer ciertas infecciones bacterianas.

Objetivo:

- Simplificar el diagnóstico de HH evitando estudios más agresivos para el paciente (biopsia).
- Los pacientes pueden ser diagnosticados y tratados antes de que aparezcan daños irreversibles evitándose el desarrollo de formas severas de HH.
- El estudio familiar permite diagnosticar individuos en fases pre sintomático.
- El diagnóstico temprano y el tratamiento con flebotomías periódicas previenen daño orgánico y normalizan la esperanza de vida del paciente.
- Un resultado de un estudio genético no es suficiente para excluir el diagnóstico. Hay que tener en cuenta que la presencia de un determinado genotipo no siempre se asocia con un determinado fenotipo sino que predice el riesgo de desarrollarlo. La penetrancia de las mutaciones en el gen HFE está lejos de ser del 100%. Las mutaciones C282Y exhiben mayor penetrancia que las H63D. Un paciente puede ser homocigoto y no tener HH y otros pueden tener HH y no tener mutaciones detectables.
- El diagnóstico debe hacerse mediante una combinación de estudios bioquímicos (saturación de transferrina y/o capacidad de fijación de hierro libre y ferritina sérica), genéticos y la búsqueda de otras causas de sobrecarga férrica (AASDL Practice Guidelines 2001.)

Indicaciones: para realizar el test genético

- Diagnóstico clínico de hemocromatosis
- Antecedente familiar de diagnóstico de HH, especialmente si es Cys282Tyr
- Saturación elevada de transferrina (> 60%) o concentración sérica de ferritina elevada (> 400 ng/ml en hombres y > 200 ng/ml en mujeres)
- Elevación sin causa aparente de enzimas hepáticas en el suero
- Cirrosis, carcinoma hepatocelular o falla hepática
- Diabetes mellitus
- Síntomas y signos compatibles no específicos: fatiga, dolor abdominal, hepatoesplenomegalia, arritmia cardíaca, impotencia, hipogonadismo, hipotiroidismo, hiperpigmentación, etc.

Técnica:

Estudio de genética molecular con técnica de PCR.

Valores: \$780 - \$850

HER-2/NEU TECNICA DE FISH

Descripción: En el 15-20% de los tumores de mama, se detecta la amplificación de un gen llamado Her-2/neu. Cuando este gen se amplifica, se sobre-expresa, esto está asociado al crecimiento tumoral agresivo y de mal pronóstico que se observa en ciertos tipos de cánceres humanos de mama, ovario, pulmón, aparato digestivo y próstata. La amenaza que representa el HER2/ neu, está siendo convertida en oportunidad, gracias al desarrollo de anticuerpos monoclonales que lo convierten en la diana terapéutica de nuevos fármacos.

Los resultados de la evaluación económica establecieron que la determinación del marcador HER2 en el tejido tumoral mediante inmunohistoquímica o hibridación in situ, del cáncer de mama estadio I-III en el momento del diagnóstico inicial, en lugar de hacerlo cuando aparece la metástasis, proporciona un ahorro económico relevante. Además este indicador pronóstico da lugar a la selección de la quimioterapia óptima, susceptible de ahorrar costos adicionales y mejorar el cuidado del paciente.

Recientemente, se ha desarrollado un anticuerpo monoclonal anti Her2neu, el Trastuzumab conocido como HERCEPTIN[®] que ataca los tumores donde el gen está amplificado.

La importancia de la determinación del estatus de Her2 radica en que aquellas pacientes que tienen cáncer de mama en estadios avanzados de la enfermedad y que además presentan amplificación de Her2 tienen una mayor resistencia a los tratamientos convencionales de quimioterapia y tratamiento hormonal, además de una menor tasa de supervivencia. Sin embargo, responden mejor al tratamiento combinado de quimioterapia con Trastuzumab (HERCEPTIN[®]) un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige contra el dominio extracelular del receptor Her2, aumentando la tasa de supervivencia de las pacientes.

Entonces, antes de iniciar el tratamiento, se hacen los estudios para saber si el Her2neu está amplificado.

Este diagnóstico sólo era posible hacerlo, hasta hace poco, por una técnica de tinción inmunohistoquímica que, puede dar resultados inciertos, entre otras razones, porque es “operador - dependiente”.

En la actualidad mediante la técnica de FISH se obtienen mejores resultados.

Este nuevo estudio tiene, entre otras, la ventaja de ahorrar en tratamientos inútiles, los que no sólo no significarían una mejoría del paciente, sino que le podrían causar efectos indeseados. Además, la certeza diagnóstica es muy elevada.

Este es un paso muy importante en el diagnóstico y tratamiento de los tumores.

Técnica:

Citogenética molecular con técnica de Fish

Valores: \$820 - \$850

LABORATORIO DE VOZ

Fundamento:

Es el estudio objetivo de la voz mediante técnicas computarizadas (grabación digital de la voz del paciente) por lo que no es un estudio invasivo, y permite obtener un perfil cualitativo y cuantitativo de la voz. Dicho en otros términos, a partir de la grabación digital podremos desglosar y analizar los componentes de la voz.

El estudio comienza con la grabación digital de la voz del paciente de vocales sostenidas y frases.

Utilizamos un micrófono unidireccional que capte la gama de frecuencias de sonidos del habla (0hz a 20khz) conectado a la computadora. El paciente ubica su boca a 10 cm del micrófono y repite vocales sostenidas y frases. Luego de la grabación obtendremos archivos wav.

Los archivos wav son ondas sonoras que analizaremos con un software adecuado para obtener el “laboratorio de voz”

Qué mediciones puedo realizar?

1. Frecuencia fundamental o altura tonal
2. Intensidad o presión sonora o amplitud
3. Espectro

Indicaciones:

Se logra la evaluación objetiva de la voz.

Es un buen complemento diagnóstico de patologías laríngeas.

Sirve para la comparación del rendimiento vocal pre y post tratamiento (médico, foniátrico, quirúrgico).

Adquiere relevancia en la evaluación de voces profesionales (docentes, oradores, cantantes, actores, locutores, etc.)

Durante la rehabilitación, posibilita la realización de registros automáticos en tiempo real, con visualización de la voz en la computadora al emitirla, reforzando así el reconocimiento de la alteración y facilitando la correcta emisión.



MASTOGRAFIA DIGITAL

Fundamento:

La mastografía digital registra las imágenes de rayos X en código de computadora y las envía al CAD para interpretación y después impresión en película radiográfica, una vez revisadas por el radiólogo pueden ser ajustadas para identificar diferencias sutiles entre los tejidos. Los rayos X se capturan en detectores digitales especiales.

Con este equipo ha sido factible mejorar notablemente la calidad de los estudios para la detección temprana del cáncer de mama, en particular, para mujeres menores de 50 años de edad, mujeres con tejido mamario denso, o mujeres que se encuentran en período premenopáusico o peri menopáusico. Los estudios se realizan en la mitad del tiempo que con los aparatos convencionales, con mayor comodidad para el paciente y con mejoría en la posibilidad del diagnóstico, ya que su médico radiólogo puede analizar las imágenes, amplificar, efectuar múltiples mediciones, modificar el contraste y con ello descubrir signos más finos de enfermedad.



La mastografía digital mide directamente los fotones de radiación que pasan por la mama. La importancia de esto es que el equipo tiene la capacidad de leer los primeros fotones lo cual no es obtenido con el sistema convencional (pantalla-película) y además lee un gran flujo de ellos, permitiendo la obtención de información de una enorme cantidad de puntos de la mama, practicándose un mapeo más exacto de las variaciones de atenuación de los tejidos mamarios.

La mastografía digital en comparación con los sistemas basados en película, puede reducir significativamente la necesidad de segundas tomas que causan una sobreexposición a la radiación, por lo que también disminuyen los niveles ya bajos de radiación.

Indicaciones:

Esta tecnología se utiliza para la detección de cáncer de mama en fase preclínica (no palpable) ya que detecta cambios sutiles en la mama como microcalcificaciones (pequeños depósitos de calcio), tumores, etc. Y para la evaluación de anomalías palpables, dolor, secreción por el pezón o un cambio en el tamaño o forma de la mama aún en presencia de implantes.

MASTOGRAFIA INFRARROJA

Fundamento:

Su ventaja es que no produce radiaciones, no es dolorosa y su sensibilidad para detectar el cáncer de mama es hasta el 94 por ciento. Este estudio, en combinación con la mastografía convencional de rayos X y la mastografía digital, nos ayudará a diagnosticar el cáncer de mama en etapas más tempranas, aumentar la supervivencia y reducir la mortalidad por este tumor”,

Con este sistema se detecta, registra y produce imágenes de la superficie de la piel de los senos y es posible correlacionar los puntos de calor detectados con el tamaño del tumor.

La energía térmica o infrarroja, por su longitud de onda, no es visible por el ojo humano, pero la termografía, por medio de una cámara, “ve” y “mide” la energía infrarroja que está siendo emitida por un objeto. La capacidad de emisión de la piel humana es muy alta, por lo tanto, la radiación infrarroja emitida puede ser convertida a valores de temperatura

La literatura médica reporta que un termograma anormal es 10 veces más significativo, como un indicador de riesgo futuro de cáncer de mama, que un antecedente familiar de primer orden. Un termograma anormal persistente incrementa 22 veces el riesgo de desarrollar en el futuro un cáncer de mama. Una imagen infrarroja anormal es, por sí sola, el marcador más importante de riesgo de desarrollar cáncer del pecho.

NEUROSPET: Tomografía por emisión de foton único

Fundamento:

Las imágenes funcionales en PET (Tomografía por Emisión de Positrones) y el NEUROSPET (Tomografía por Emisión de Foton Único), demuestran en forma no invasiva el estado de la función cerebral. El PET lo hace fundamentalmente evaluando el metabolismo de la glucosa y el NEUROSPET, visualizando el estado del flujo sanguíneo cerebral.

La relación flujo cerebral y función cerebral se establece con la demostración pictórica en el NEUROSPET, mostrando ya sea zonas de hipofunción como zonas de hiperfunción.

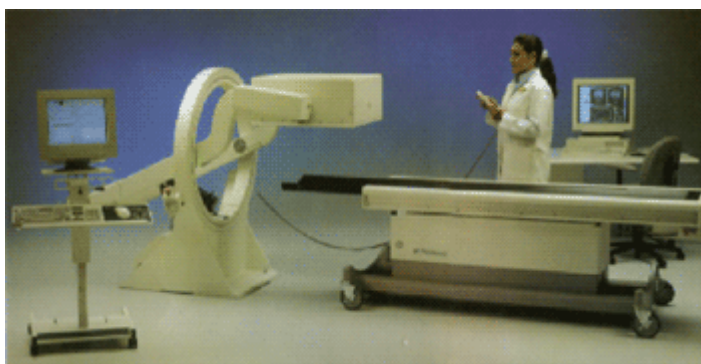
El NEUROSPET se ejecuta aplicando una inyección por vía endovenosa en el brazo con una pequeña cantidad de sustancia química que incluye un elemento radioactivo Tecnecio 99m, más el radiofármaco Ceretec (HMPAO) y Neurolite (ECD). Esta sustancia emite una radiación (contaminación mínima), que es captada desde el exterior por el detector multipropósito del NEUROSPET), obteniendo imágenes cerebrales que cuantifican el estado de la función. El HMPAO o el ECD se concentran en el cerebro en

Eiguren, Ema (Farmacéutica)
Fages, María Belén (Bioquímica)
Obrach, Betina (Medica Oftalmóloga)

relación a la cantidad de flujo sanguíneo cerebral, si este se encuentra aumentado se observará una mayor concentración. Las imágenes obtenidas corresponden al estado funcional del cerebro dos minutos después del momento de la inyección. El resultado final es una imagen tridimensional del cerebro a colores. El color amarillo muestra una probabilidad del 95% de disminución de la función cerebral, el color blanco un 95% de aumento de la función cerebral, el color rojo indica perfusión normal, el color azul una hipoperfusión severa indicativa de infarto y el color negro de necrosis.

Indicaciones:

Enfermedad de Alzheimer, Demencias: vascular multiinfarto, frontal, Córtico-Basal, Pseudodemencia (depresión), Infarto Cerebral, Isquemia cerebral transitoria, Epilepsia, Exposición a solventes e insecticidas, Fase inicial de la infección por HIV, Vasculitis en las colágenopatías e infecciones, Tumores, Trauma Cerebral, Herpes Cerebral, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Wilson, Desorden obsesivo-compulsivo, Enfermedad de Gilles de la Tourette's, Depresión, Esquizofrenia, Autismo, Déficit atencional, Síndrome de fatiga crónica, Stress post-traumático, Intoxicación por cocaína (aguda y crónica), Trastorno de Pánico, Trastorno de Personalidad Limítrofe.



OCT: TOMOGRAFIA DE COHERENCIA OPTICA

Fundamento:

Es una técnica no invasiva que proporciona imágenes de cortes transversales que asemejan a los cortes histológicos in vivo (< a 10 micras). Ofrece imágenes de las estructuras oculares desde la cornea hasta el nervio óptico, como si se realizara un corte anatómico permitiendo medir los volúmenes, texturas, superficies, y formas con una alta resolución en tiempo real y sin contacto con el globo ocular y sin necesidad de midriasis farmacológica en la mayoría de los casos. Su funcionamiento se basa en la interferometría de baja coherencia. Los rayos reflejados por las estructuras oculares son analizados por un detector y el resultado se muestra en una escala de color que representa zonas de distinta reflectividad.

Indicaciones:

Pacientes con hipertensión ocular (HTO) y factores de riesgo para glaucoma
Pacientes con dudas diagnósticas, por ejemplo alteraciones incipientes del campo visual sin HTO.

Seguimiento de ciertos pacientes con daños retinianos leves a moderados por glaucoma, por ejemplo para monitorear la respuesta al tratamiento
Pacientes con agujero macular con dudas diagnósticas, para obtener información sobre la anatomía del agujero macular y precisar la estadificación
Pacientes diabéticos con retinopatía que no responden al tratamiento del edema macular con láser

Valores:
Entre \$180 a \$300

OCT (Equipo)



PET-CT (Tomografía por emisión de positrones)

Fundamento:

PET significa Tomografía por emisión de positrones (*Positrón Emission Tomography*, por sus siglas en inglés) y PET/CT es la combinación de dos pruebas de imágenes en un solo examen -exploración PET y una exploración CT (Tomografía computarizada).

La exploración PET proporciona información sobre el cuerpo a nivel celular, mientras que la exploración CT examina más de cerca el cuerpo a nivel anatómico.

El PET/CT es una modalidad de formación de imágenes que inspecciona todos los sistemas orgánicos del cuerpo para buscar cáncer en un solo examen. El PET/CT puede determinar si un tumor es maligno o benigno; localiza la enfermedad recurrente o metastática; ayuda a determinar la elección del tratamiento y monitorea su eficacia.

Permite cuantificar múltiples procesos bioquímicos y fisiológicos tales como el metabolismo glicídico y la tasa de síntesis proteica, proliferación celular y actividad

Eiguren, Ema (Farmacéutica)
Fages, María Belén (Bioquímica)
Obrach, Betina (Medica Oftalmóloga)

enzimática, consumo de oxígeno, pH intracelular, flujo sanguíneo y expresión genética y su regulación. Analiza la densidad de receptores de una zona concreta, la afinidad de un receptor o el efecto de un fármaco en los procesos fisiológicos.

Se le inyecta al paciente una cantidad muy pequeña de un indicador radiactivo agregado a glucosa (azúcar). Aunque todas las células necesitan glucosa, las células cancerosas necesitan más glucosa a medida que crecen. Posteriormente se puede realizar una reconstrucción volumétrica de la información, generando imágenes tomográficas de alta resolución. Las exploraciones de PET/CT muestran las áreas de metabolismo anormal (25 a 45 minutos).

Indicaciones:

-Oncología: De gran utilidad en linfoma, cáncer de pulmón, colon, melanoma, tumores de cabeza-cuello, esófago-estómago, mama y ovario.

Detección precoz: Diagnóstico de la enfermedad antes de que produzca los cambios estructurales.

Estadificación: identificación de la extensión de la enfermedad al permitir la realización de rastreos de cuerpo completo.

PET-CT modifica el manejo del paciente y evita actuaciones terapéuticas innecesarias.

Predicción: al medir la intensidad de la actividad metabólica tumoral detectada, proporciona una información pronóstica.

Valoración de las recidivas: realiza el diagnóstico diferencial entre recidiva y necrosis o cambios postquirúrgicos.

Monitorización de la respuesta terapéutica: el PET-CT juega un papel muy importante para valorar la efectividad del tratamiento con quimioterapia o radioterapia.

-Cardiología: Miocardiopatía isquémica. Viabilidad miocárdica

-Neuropsiquiatría

Demencias: Alzheimer, Parkinson, Epilepsia, Esquizofrenia, Trastornos obsesivo-compulsivos (TOC).

Abuso de tóxicos: estudio de las alteraciones difusas de afectación fundamentalmente frontal, probablemente en relación con cambios isquémicos.

Complejo demencia-SIDA: pone de manifiesto las reducciones regionales o generalizadas del metabolismo cerebral de la glucosa. También es de utilidad para valorar la eficacia de la terapéutica antiviral que puede hacer reversibles estas alteraciones metabólicas.

-Infectología: Diagnóstico de osteomielitis.



Valores:

PET/CT con fdg para melanoma \$3500-3800

PET SCAN corporal total con fdg \$3300-3600

PET/CT cardiológico para viabilidad \$200-2300

PROTROMBINA 20210

La segunda causa más común de trombofilia heredada, por una sustitución en el nucleótido 20210, del gen de la protrombina, situado en el cromosoma 11, el alelo mutado esta presente en el 2 % de la población normal, y 18 -90 % de los pacientes con eventos trombóticos, es frecuente la asociación con factor V Leiden. Los portadores tienen niveles altos de protrombina en plasma, e incremento del riesgo de trombosis venosa, infarto de miocardio y trombosis en venas cerebrales. El método diagnóstico a diferencia de otros estados trombofílicos es exclusivamente por biología molecular pues la determinación del factor tiene un valor predictivo positivo bajo.

Indicaciones: las pruebas PT 20210 y el Factor V Leiden se solicitan cuando un paciente presenta el primer tromboembolismo venoso(TEV) antes de cumplir los 50 años de edad o en una zona inusual del organismo. Pueden solicitarse cuando un individuo tiene una historia personal o familiar de TEV recurrentes, o bien un primer TEV relacionado con el uso de anticonceptivos, con el embarazo, o tratamiento hormonal sustitutivo, o cuando se están produciendo abortos de causas inexplicables especialmente durante los trimestres 2º y 3º del embarazo.

Técnica:

Estudio molecular con técnica de PCR.

Valores: \$120 - \$150

RADIOGRAFIA ODONTOLOGICA 3D

Fundamento:

Permite capturar en segundos imágenes en 3D anatómicamente correctas, y a continuación acceder a ellas directamente en una pantalla.

Ofrece imágenes claras y detalladas que facilitan el diagnóstico y todo con una dosis de radiación optimizada.

Se pueden generar imágenes de alta resolución de cada pieza dental para ver con facilidad incluso los detalles más pequeños, desde todos los ángulos y cortes.

Con las imágenes 3D, obtiene una visualización precisa de las estructuras dentales y su representación real en el espacio. Puede mostrar planos axiales, coronales, sagitales y personalizados.

Indicaciones:

Es ideal para la mayoría de las aplicaciones dentales, incluidos los implantes, la endodoncia y la cirugía oral.



SEPARACION MAGNETICA DE ESPERMATOZOIDES POR COLUMNAS DE ANEXINA

Fundamento:

Se trata de la “Separación Magnética por Columnas de Anexina V”, método no invasivo que permite que se pueda seleccionar espermatozoides sanos de aquellos que poseen anomalías en su estructura de ADN.

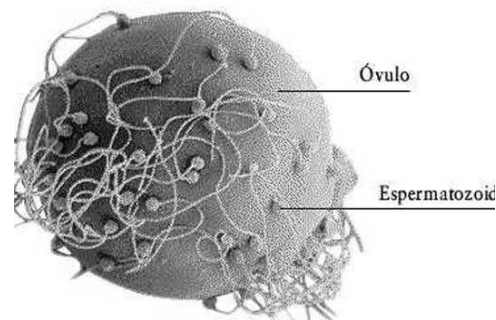
Ante un diagnóstico de TUNEL y CASPASA anormal en espermatozoides, el foco de tratamiento se centra en bajar los niveles de fragmentación de ADN, y una de las maneras es “filtrando” la muestra espermática por medio de columnas de anexina. Los espermatozoides alterados tienen propiedades moleculares diferentes a los normales y al filtrarlos se seleccionan los normales para la fecundación del óvulo durante una técnica de reproducción asistida.

Para este fin se utilizan Anexinas unidas a microesferas de metal recubiertas de un polímero biodegradable que son incubadas con la muestra de espermatozoides que se está utilizando. Se forma un complejo y se los hace pasar por un columna de afinidad que al interactuar por segundos con un magneto, facilita que los espermatozoides afectados queden adheridos a las paredes de la columna y los no afectados (sanos) fluyen para luego ser recuperados y utilizados durante una técnica de reproducción asistida.

De esta manera, se enriquece la muestra en espermatozoides no apoptóticos, es decir sanos, ofreciendo al paciente más posibilidades para la formación de un embrión con mayor potencial de implantación y embarazo.

Indicaciones:

En aquellos pacientes en los cuales el Test de Túnel y Caspasa dio resultados positivos, y poder mejorar la calidad espermática para los futuros ICSI (Inyección Intracitoplasmática de espermatozoide) y otros métodos de Reproducción Asistida



SINDROME X FRAGIL

Descripción: Es la primera causa hereditaria de retraso mental y la segunda afección cromosómica luego de la Trisomía 21 (Síndrome de Down). Tiene una incidencia de alrededor de un hombre afectado cada 4.000 y una mujer cada 6.000 nacimientos, a su

vez, existe aproximadamente 1 portador cada 260 y una portadora cada 800. Entre otras manifestaciones se presenta hiperactividad, falta de atención y rasgos autistas. Físicamente, se observa el rostro alargado, orejas prominentes, frecuentemente hiperlaxitud articular, problemas a nivel de oído medio y de válvula mitral.

Objetivo: Detección de portadores en el grupo familiar. Confirmación del diagnóstico clínico.

Técnica:

Estudio molecular con técnica de PCR.

TEST DE TUNEL Y CASPASA

Fundamento:

El Test del Túnel se basa en buscar lesiones del material genético del espermatozoide ya que los hace reaccionar con una enzima, y aquellos que están dañados se verán de un color específico a través de la microscopia de campo claro o de una coloración verde fluorescente si se visualiza con microscopia fluorescente.

El Test de la Caspasa sirve para medir una proteína denominada captasa 3 activa, que permite predecir si las células irán a la apoptosis. La apoptosis es el evento de la muerte celular programada e involucra a una serie de mensajeros que se activan y terminan en la fragmentación del ADN.

Esto es útil ya que cuanto mas lesiones tenga un espermatozoide menor será la probabilidad de lograr un embarazo a término.

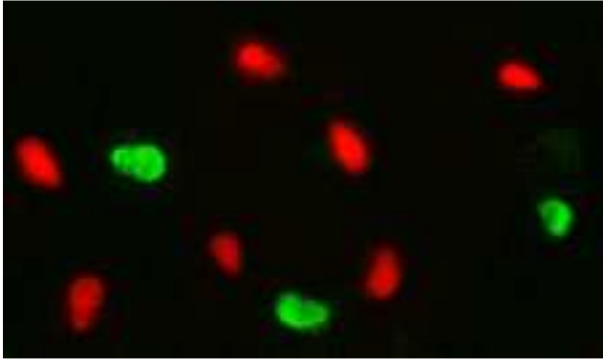
Valores mayores al 30% indican mala calidad espermática, valores menores a 30% de fragmentación hablan de buena calidad.

Indicaciones:

El ensayo de TUNEL y CASPASA es recomendado en los hombres con algún trastorno andrológico como ser: varicocele, testículos en ascensor, mayor de 45 años, teratozoospermia severa, con tratamiento de quimio o radioterapia, con intentos previos de reproducción asistida con fallas de fertilización o embriones de mala calidad, y casos de pérdidas gestacionales tempranas.

Valores:

Entre \$250 a \$ 500, dependiendo del centro donde la realicen.



TOMOGRAFÍA MULTISLICE

TOMOGRAFIAS NO NOMENCLADAS

- TAC MULTISLICE 3D DE CEREBRO SIN CONTRASTE.
- TAC MULTISLICE 3D DE ABDOMEN Y PELVIS.
- TAC MULTISLICE 3D DE TÓRAX.
- TAC MULTISLICE 3D DE OTROS ÓRGANOS CON O SIN SUPRESION METALICA
- TAC MULTISLICE 3D DE COLUMNA.

Fundamento:

Ofrece mayor velocidad en la adquisición de las imágenes diagnósticas, evitando artefactos por movimiento de las estructuras examinadas. Esto es especialmente valioso para estudiar estructuras en permanente movimiento.

Igualmente, la tecnología del TC multislice o multidetectores permite una mayor resolución de las imágenes, con mayor detalle anatómico. Este equipo es ideal para realizar estudios de vasos sanguíneos – angiografías de cualquier sitio del organismo.

Es también ventajoso para examinar algunas estructuras del organismo en pacientes pediátricos, por ejemplo los pulmones, sin deterioro de la imagen por los movimientos respiratorios del niño y reduce el número de procedimientos con anestesia.

Los nuevos equipos multislice tienen además la ventaja de adquirir el estudio en forma volumétrica (no corte a corte sino como volumen total), lo que permite analizar, por ejemplo, la vascularización pulmonar en cualquier plano (axial, coronal, sagital, en 2D o 3D y efecto angiográfico) sin pérdida de nitidez y con una alta definición, pudiendo diagnosticar enfermedad tromboembólica en vasos de 4to y 5to orden (nivel supleural) con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 98%.

¿CUÁLES SON LAS VENTAJAS EN COMPARACIÓN CON LA TECNOLOGÍA HASTA AHORA EXISTENTE EN LA ARGENTINA?

Eiguren, Ema (Farmacéutica)
Fages, María Belén (Bioquímica)
Obrach, Betina (Medica Oftalmóloga)

Es posible tomar imágenes del cuerpo entero, y viajar por el interior de los órganos huecos como el tubo digestivo, la cavidad uterina y los vasos, observando la luz, en búsqueda de lesiones intraluminales, la pared y las relaciones con otras vísceras.

En estos equipos, los detectores giran rápidamente y adquieren 140 imágenes por segundo, con un total de hasta 1500 tomas por estudio, dependiendo de la región. Con toda esta información se reconstruyen imágenes de alta resolución que pueden detectar lesiones de menos de 5 mm.

Indicaciones:

Es especialmente útil para la evaluación de:

-Estructuras vasculares, especialmente arterias, en el tórax, abdomen, extremidades.

-El Sistema Nervioso Central. La administración de contraste endovenoso no iónico permite identificar el calibre de las estructuras vasculares, su permeabilidad, y la presencia o no de aneurismas o placas ateromatosas obstructivas.

-Área cardiovascular. Principalmente en el estudio de la permeabilidad de arterias coronarias con excelentes resultados. Además es de utilidad para evaluar el estado de la perfusión del tejido miocárdico, luego de episodios de infarto o isquemia.

-Estudios anatómicos del colon, el tracto urinario y la vía aérea, realizando estudios con visión “*endoscópica*” sin necesidad de introducir elementos extraños a la vía aérea o al colon. La técnica de “Colonoscopia Virtual” ha sido descrita como método para detectar pólipos o lesiones malignas del colon y, actualmente, es ampliamente debatida a nivel mundial como método de screening para detección de cáncer de colon en pacientes asintomáticos. El método de “Urografía Virtual” es ampliamente usado para el estudio de pacientes con hematuria (sangre en la orina), en quienes se quiere descartar litiasis renal / uretral o patología tumoral.

-En el **Área músculo-esquelética** el tomógrafo multislice permite realizar cortes de espesor por debajo del milímetro de gran resolución de las estructuras óseas con la posibilidad de reconstrucciones en los distintos planos de corte (2D, 3D), lo que permite detectar lesiones que pueden pasar desapercibidas en los tomógrafos convencionales.



VASODILATACION MEDIADA POR FLUJO (DMF)

Fundamento:

Se realiza basándose en una ecografía de alta resolución en la arteria humeral, causando una hiperemia reactiva que se provoca con un manguito neumático tras un inflado de 220mmhg durante 4 minutos y posterior desinflado. Se mide el diámetro arterial para determinar el diámetro medio post hiperemia.

El endotelio vascular ha dejado de considerarse una pared entre la arteria y el torrente sanguíneo. Es un órgano que genera un gran número de sustancias vasoactivas de las cuales la más importante es el óxido nítrico (NO), que además de su acción vasodilatadora, el NO inhibe la agregación plaquetaria, la proliferación de células musculares lisas y la interacción de los leucocitos con el endotelio.

Cuando se produce disfunción endotelial, pierde su capacidad de membrana activa de fabricar el óxido nítrico. Esto lleva a la proliferación de la capa fibrosa ateromatosa, manifestándose luego eventos isquémicos agudos.

Esta disfunción endotelial, se puede medir a través de la arteria humeral y es usada como indicador temprano de arterioesclerosis ya que se ha relacionado con la función endotelial coronaria y con la gravedad de las lesiones.

Indicaciones:

Se ha descrito alteración de la DMF no sólo en presencia de los factores de riesgo clásicos, sino también en niños de 6 años con hipercolesterolemia familiar, tabaquismo pasivo, aumento de homocisteína, deficiencia de tetrahidrobiopterina e incluso, en jóvenes sanos con historia familiar de cardiopatía isquémica precoz.

CONCLUSION

La permanente modernización de las técnicas aplicadas al Diagnóstico Médico, su propaganda en el mercado y presión por ingresar al mismo, sumado al fácil acceso a la información que tienen hoy en día los pacientes, hace que sea muy dinámica y variada la solicitud de “nuevas prácticas” que llegan al consultorio Médico y por ende, luego de esto, al Auditor.

Este trabajo tiene la intención de ser útil al Auditor llegado el momento de encontrarse frente a la responsabilidad de tener que decidir si autoriza o no un determinado Método de Diagnóstico, si existe la suficiente evidencia clínica que justifique su uso, si hay alguna otra alternativa de diagnóstico más efectiva y eficiente, etc.

Nos encontramos con un inmenso número de Prácticas no Nomencladas, imposibles de describir todas en un trabajo de estas características.

Hemos aprendido y nos hemos sorprendido al observar como la *tecnología* y la *informática* aplicadas a la Salud nos han facilitado la tarea, ayudándonos a: obtener diagnósticos tempranos; acortar los tiempos de espera de diagnóstico de un paciente enfermo antes de iniciar un tratamiento; el monitoreo de la efectividad de dicho tratamiento y el seguimiento de las secuelas de una determinada patología.

Todo esto creemos es beneficioso para el paciente y para todo el sistema de salud evitando gastos innecesarios entre otras muchas ventajas.

BIIBLIOGRAFIA

Eiguren, Ema (Farmacéutica)
Fages, María Belén (Bioquímica)
Obrach, Betina (Medica Oftalmóloga)

- www.cegyr.com.ar
- www.conicet.gov.ar
- Dehdshti AR, Rufenacht DA, Delavelle J et al. Therapeutic Decision of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage based on Computed Tomographic Angiography. Br J Neurosurg 2003; 17(1): 46-53.
- Uvsal E, Yanbuloglu B, Erturk M et al. Spiral CT Angiography in Diagnosis of Cerebral Aneurysms of Cases with Acute Subarachnoid Hemorrhage. Diagn Interv Radiol 2005; 11(2): 77-82.
- Wintermark M, Uske A, Chalaron M, Regli L et al. Multislice computerized tomography angiography in the evaluation of intracranial aneurysms: a comparison with intraarterial digital subtraction angiography. J Neurosurg 2003; 98: 828-36.
- www.cdrossi.com
- www.diagnosticomaipu.com
- www.fcdn.org.ar
- www.imaxe.com.ar
- http://www.cemic.edu.ar/atencion_medica/am_dep_imagen.asp
- www.healthsystem.virginia.edu
- http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh/.
- www.ingebi-conicet.gov.ar/info_anabelen.htm –
- www.encolombia.com/pediatria_avances_genetica.htm
- www.gedyt.com.ar
- www.ceprec.org
- www.alasbimnjournal.clMuellerRF,IanDY(2001) Genética Medica 10ª edición Marban
- Galan E. Indicaciones del estudio genético. Protocolos Diagnostico y terapéuticos de la Asociación española de Pediatría.
- Novel mutación en sordera por herencia digenica en la Argentina- Autores: Reynoso r, Barteik M, Hendl S, Moreno Barral J, Curet C. Año2005

