



Uso juicioso de pruebas complementarias en atención primaria

Autores: Jiménez Alés R., Serrano Rodríguez L., Borrego González C.

Centro: Consultorio de La Roda de Andalucía. UGC Estepa Sur, AGS Osuna. Sevilla.

Dirección corresp.: Rafael Jiménez Alés [alesmismo@gmail.com]

Recibido: 23-03-2010 **Aceptado:** 14-06-2010

“No hay viento favorable para el que no sabe donde va”.
Séneca, Lucius Annaeus (c.5 a. C.-65 d. C.); filósofo hispanolatino.

Vox Paediatrica 2010; 17(2):28-32

INTRODUCCIÓN

El esquema clásico del diagnóstico médico es una sucesión de historia clínica, exploración física, juicio clínico o diagnóstico diferencial y pruebas complementarias en algunos casos. En la actualidad no es raro tenerse que enfrentar a una situación en la que un paciente del que no conocemos nada, porta el resultado de unas pruebas complementarias, lo que da un vuelco indeseable al proceso diagnóstico. Alterar el orden del procedimiento conlleva graves riesgos y nos embarca en peligrosas odiseas.

Rang, en 1972, describe por primera vez un cuadro clínico al que denomina síndrome de Ulises. En él, hace referencia al conjunto de situaciones que se presentan en un paciente como resultado de una bien intencionada pero excesiva investigación diagnóstica. En estas circunstancias, los estudios complementarios conducen a resultados falsos positivos que, malinterpretados, conducen a nuevos estudios o intervenciones terapéuticas con costos y riesgos, con sufrimientos y complicaciones, tanto de carácter mental como físico.¹

El Dr. Rang llamó a este cuadro síndrome de Ulises en honor del personaje principal del clásico poema épico de Homero “La Odisea”. Ulises combatió en la guerra de Troya y le tomó 20 largos años retornar a su hogar, Ítaca, la mayor parte de las veces como consecuencia de la conducta de su tripulación, lo que lo llevó a vivir numerosas aventuras de alto riesgo. Los pacientes con síndrome de Ulises, originalmente descrito en la neurología, pero hoy extensivo a otros campos, usualmente comienzan sanos o con enfermedades relativamente poco importantes para luego de una larga travesía con investigaciones y tratamientos muchas veces peligrosos, tras experimentar un número de desventuras, finalmente (aunque no siempre) vuelven al punto de partida (aunque con las consecuencias del padecimiento de su odisea).

El resultado falso positivo es el punto inicial de este síndrome, que está relacionado con la inespecificidad de los estudios y la prevalencia de la enfermedad que se estudia.

Debemos ser muy cautos, por tanto, a la hora de solicitar pruebas complementarias de forma indiscriminada, de la misma forma que debemos intentar extraer toda la información posible de las pruebas complementarias que realicemos, como por ejemplo de un hemograma², con la idea de evitar nuevas pruebas innecesarias.

SOLICITUD DE PRUEBAS COMPLEMENTARIAS³

Las razones para solicitar exámenes de laboratorio u otras pruebas complementarias pueden resumirse en:

- 1. Para confirmar una sospecha clínica.** Solicitar una glucemia capilar en un paciente con poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso o un test rápido de estreptococo ante la sospecha de una amigdalitis estreptocócica.
- 2. Para descartar un trastorno o situación fisiológica.** Solicitar un test de embarazo previo a la indicación de un tratamiento.
- 3. Para establecer una información pronóstica.** Los niveles de GOT y GPT nos pueden hablar de la gravedad de una hepatitis.
- 4. Para el seguimiento de un tratamiento:** niveles de fármacos, INR.
- 5. Para detectar enfermedades graves en ausencia de síntomas:** escrutinio metabólico.
- 6. Para tomar una decisión terapéutica:** un antibiograma.

Un ejemplo de mal uso de una prueba complementaria podría ser la solicitud de una radiografía de senos paranasales ante la sospecha de una sinusitis⁴, pues su sensibilidad y especificidad son muy bajas, por lo que el diagnóstico hoy día es clínico y las pruebas deben reservarse para casos con mala evolución y nunca en menores de 6 años

INTERVALOS DE REFERENCIA Y SU SIGNIFICADO

La interpretación de cualquier análisis de laboratorio implica un proceso importante de comparación del resultado del paciente con un “intervalo de referencia” para la prueba en cuestión. Coloquialmente, se habla de “valores normales”, pero actualmente el término “intervalo de referencia” se considera más adecuado.^{5,6}

Los resultados de los análisis, como los de todas las pruebas diagnósticas médicas, sólo se pueden entender en su contexto. Fuera de este contexto, cualquier observación carece de sentido.

Algunas pruebas proporcionan una respuesta sencilla de “sí” o “no”, que serían las denominadas pruebas cualitativas: test rápidos de detección de patógenos, test de embarazo...

Sin embargo la mayoría de pruebas que nos ponen en un aprieto son pruebas cuantitativas. Habitualmente, un informe de laboratorio presentará sus resultados acompañados de un intervalo de referencia. Ese intervalo se estableció analizando el resultado de la prueba en un gran número de personas sanas y calculando estadísticamente lo que se puede considerar normal en esta muestra.

Pero, antes de proceder a valorar el resultado de una prueba de laboratorio, debemos tener en cuenta los siguientes factores que influyen en su interpretación, es decir, en su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, etc:

Las **características de la población:** edad, sexo, síntomas clínicos iniciales o estadio de la enfermedad; el **subgrupo** de población al que pertenece: sintomático, asintomático; la **adecuación del test**, la **objetividad** a la hora de medirlo, su **precisión**, teniendo presente la posible existencia de **resultados indeterminados**, así como la **reproductibilidad** de la prueba⁷.

El primer paso para determinar un intervalo de referencia es definir la población a la que se refiere este rango, por ejemplo, mujeres sanas, con edades entre 12 y 16 años. Entonces, un número amplio de personas con estas características se somete al análisis de una prueba en concreto y los resultados se calculan siguiendo unas normas estadísticas. Se analiza la distribución de los resultados y en general se obtiene una media y una desviación estándar con las que se calcula el intervalo de más o menos 2 desviaciones estándar alrededor de la media, quedando así definido un intervalo de referencia. Asumir que todo lo que queda fuera de ese intervalo es anormal, es erróneo, pues los estudios de dichos intervalos se realizan en población aparentemente sana.

Se prefiere el término “*intervalo de referencia*” al de “*valor normal*” porque en el primero la población de referencia está claramente definida. En lugar de dar la idea de que sus resultados se comparan con el concepto abstracto y a menudo erróneamente considerado de “normal”, el intervalo de referencia indica que sus resultados se están considerando dentro de un contexto más adecuado. Cuando se examina los resultados de una misma prueba, pero en diferentes poblaciones, rápidamente uno se puede dar cuenta de que lo que es normal en una población puede no serlo en la otra. Por ejemplo, el embarazo produce muchos cambios en los procesos químicos del cuerpo y por ello existen, para muchas pruebas de laboratorio, unos intervalos de referencia propios para las mujeres embarazadas, como por ejemplo de los parámetros hematológicos.

Para muchas pruebas de laboratorio no existe un único intervalo de referencia aplicable a todo el mundo, debido a que los parámetros analizados pueden afectarse por la edad y el sexo del paciente, así como por otras situaciones.

Por ejemplo, la fosfatasa alcalina (**FA**), una enzima de origen hepático y óseo, se encuentra normalmente ele-

vada en niños y adolescentes⁸. Sin embargo, unos valores elevados del enzima en un adulto pueden ser un indicio de enfermedad ósea o hepática. De ahí la necesidad de establecer, en muchos casos, distintos valores de referencia para los diferentes grupos de edad.

Otro ejemplo de variación de valores de referencia con la edad puede observarse, entre otros, con la ferritina, que disminuyen tras el nacimiento, para llegar a su nadir entre los 9 y 12 meses de edad⁹.

El sexo es una variable que debe también considerarse antes de interpretar los resultados del laboratorio. La creatinina se produce como consecuencia del metabolismo muscular y se elimina de la circulación por el riñón. Suele medirse como indicador de la función renal, pero como los hombres tienen mayor masa muscular que las mujeres, el intervalo de referencia para hombres es superior al de las mujeres a partir de la adolescencia. De la misma manera, también la hemoglobina y el hematocrito presentan valores de referencia inferiores en mujeres, a partir de esta edad.

OTROS FACTORES QUE PUEDEN AFECTAR A LOS RESULTADOS

A pesar de que los laboratorios deben informar de los resultados junto con los valores de referencia asociados a la edad y al sexo, el pediatra deberá interpretar estos resultados basándose también en su propia experiencia y en el conocimiento que tenga del paciente, considerando cualquier tratamiento farmacológico que pueda estar tomando, así como las situaciones patológicas actuales y previas¹⁰.

Multitud de factores adicionales pueden afectar a los resultados: el consumo de cafeína, tabaco, alcohol, vitaminas, la dieta (*según sea más vegetariana o más rica en carnes*), situaciones de estrés o de ansiedad, o un embarazo. Los resultados de ciertos parámetros pueden también verse afectados por haber realizado previamente un ejercicio físico intenso o por la postura que se adopte en el momento del análisis. Así, la albúmina y el calcio pueden aumentar cuando se pasa de una posición tumbada a estar erguido. Se ha demostrado que factores tan impensables como el trabajo o la altitud pueden modificar algunos resultados. Un ejercicio regular puede también afectar a algunos resultados, conduciendo por ejemplo a aumentos de la actividad de la creatina-cinasa (**CK**), la aspartato aminotransferasa (**AST**) y la lactato deshidrogenasa (**LDH**).

Todas estas consideraciones subrayan la importancia de obtener las muestras de sangre u orina de forma estandarizada, tanto para facilitar su realización como la interpretación de los resultados. Es por tanto importante cumplir lo mejor posible y con el máximo rigor las instrucciones dadas por el laboratorio y dar unas claras instrucciones sobre las condiciones de toma de la muestra a los padres (como la hora del día indicada, o estar en ayunas o no, etc.) previamente a la toma de la muestra.

PRUEBAS EN LAS QUE NO SE APLICA EL CONCEPTO DE VALOR DE REFERENCIA

Para algunas pruebas como el colesterol, más que preocuparse por el intervalo de referencia o por un valor normal, debería preocuparnos si su resultado cae por encima o por debajo del valor llamado punto de corte, o también de decisión. Por ejemplo, tal como los estudios han demostrado, una concentración de colesterol de 220 mg/dL (5.71 mmol/L) constituye el punto de corte a partir del cual existe riesgo de enfermedad coronaria y por tanto, un valor superior obligaría a una decisión de tipo médico. Este punto de corte sólo se ha establecido en adultos, mientras en niños se siguen manejando valores de referencia en relación a peso, talla, sexo y edad.

Hay otras pruebas para las que el rango de "normalidad" es irrelevante. Por ejemplo, si se determina la concentración de un anticomicial, el hecho de que resultados del laboratorio se mantengan dentro del rango de normalidad no excluye que se produzcan cambios de concentración con posible repercusión clínica (*mal control de las crisis o aparición de efectos secundarios*).

También hay pruebas en las que no existen intervalos de referencia por ser pruebas cualitativas o semicuantitativas: test rápidos de determinación de antígenos, test de screening usados en alergia, como **Phadiatop®** o **InmunoCap rapid®**.

Por último, hay pruebas sujetas a gran variabilidad intra e interobservador, como puede suceder con algunas pruebas anatomopatológicas o con las pruebas de imagen.

¿QUÉ SIGNIFICA SI UN RESULTADO ESTÁ FUERA DEL INTERVALO DE REFERENCIA?

Basándose en las leyes de probabilidad, 1 de cada 20 (5%) de las determinaciones caerá fuera del intervalo de referencia establecido, por lo que un único resultado podría no presentar significación clínica. Evidentemente, el resultado puede estar indicando un problema, aunque antes de afirmarlo conviene valorarlo en su contexto y confirmarlo si es preciso. Quizás el analito en cuestión estaba elevado ese día, debido a alguna de las razones expuestas anteriormente; o quizás le ocurrió algo a su muestra durante el proceso preanalítico (*no se conservó adecuadamente, no se separó correctamente el suero, o fue inadvertidamente expuesta a la luz solar directa*).

Los laboratorios debieran tener en cuenta en los informes la edad y el sexo del paciente y dejar al pediatra que interprete los resultados en función de otros factores como la dieta, la actividad física o la medicación que se esté tomando. Por ello es muy importante recabar información sobre cualquier circunstancia adicional que pueda afectar a los resultados.

¿POR QUÉ ES TAN DIFÍCIL ENCONTRAR VALORES DE REFERENCIA ESTANDARIZADOS?

Hay muy pocos analitos que hayan sido estandarizados internacionalmente (*como el colesterol, la glucosa o el*

antígeno prostático específico). Para estos pocos analitos se han dirigido muchos esfuerzos para uniformizar los métodos de análisis y los informes de resultados. Por ello, se suele informar de los valores diana publicados para estos pocos parámetros. Pero estos valores de punto de corte son diferentes de los valores de referencia, pues reflejan niveles de decisión clínica en lugar de valores estadísticamente normales.³

Para el resto de los analitos, que son la mayoría, los valores de referencia deberían de ser propios del laboratorio que los realiza. Cada laboratorio usa diferentes tipos de instrumentación y diferentes métodos de análisis. Esto implica que los laboratorios deben establecer sus propios valores de referencia y deben proporcionar el resultado de su prueba junto con los valores de referencia correspondientes. Por tanto el pediatra debe utilizar el valor de referencia proporcionado por el laboratorio que realiza el análisis en lugar de valores teóricos o ideales u obtenidos de algún libro.

Para complicar aún más la interpretación de pruebas de laboratorio, hay que decir que existen pocas evidencias sobre la utilidad de pruebas de laboratorio para discernir el estado de salud del estado de enfermedad. La mayor parte de la información sobre pruebas de laboratorio sólo está en la forma de estudios casos-control que son los que dan lugar a mayor sesgo, pues la probabilidad de un resultado en la población de casos es distinta a la probabilidad del mismo resultado en la población control.¹¹

Otro importantísimo factor a tener en cuenta, es que los test de laboratorio no están exentos de errores de la más variada naturaleza.¹²

No existe un sistema único de unidades para informar los resultados de la mayoría de las pruebas de laboratorio. En nuestro país, los laboratorios usan indistintamente unidades convencionales y unidades del sistema internacional o sistema SI; estas últimas serían las recomendadas por la mayoría de las Sociedades Científicas. Por ejemplo, el valor de referencia para el hierro en suero puede ser de 40 a 160 µg/dL ó 400 a 1600 µg/L en unidades convencionales, mientras que expresándose en unidades SI sería de 7,2 a 28.6 µmol/L (micromoles/litro). Si las unidades en las que se informan los resultados de los análisis fueran diferentes a las unidades que manejamos habitualmente podrían crear confusión y ser origen de errores de interpretación.

INTRODUCCIÓN DE NUEVAS PRUEBAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA¹³

La introducción de nuevas pruebas diagnósticas que pretenden mejorar el escrutinio o el diagnóstico definitivo es un dilema importante en todos los pediatras. La decisión de adoptar o rechazar estas pruebas se toma a menudo de forma individual, con una información incompleta y sin una meditada reflexión.

Antes de incorporar una prueba a nuestro arsenal diagnóstico, debemos plantearnos una serie de pasocuestiones:

1.- ¿Se puede realizar la prueba de forma confiable?

En relación a esta pregunta hay que recordar los conceptos de exactitud y precisión. La exactitud es la capacidad de la prueba de medir lo que pretendemos medir y se define como la proporción de resultados correctos (positivos o negativos). La precisión hace referencia a la capacidad de la prueba de repetir el mismo resultado cuando se realiza en el mismo sujeto y con la misma muestra, independientemente de que el resultado sea correcto o no. Lo ideal es una prueba exacta y precisa.

Un tercer concepto que conviene recordar sería el de *expertise*, que podría ser traducido como maestría o pericia, que hace referencia al buen desempeño del profesional que lleva a cabo la prueba. Una prueba a priori exacta y precisa en manos de personal no capacitado puede llevarnos a error. Pues bien, la mayoría de estudios de validación de pruebas diagnósticas están llevadas a cabo en centros terciarios con personal altamente cualificado y esto no siempre es extrapolable a centros de primer o segundo nivel, especialmente cuando de valoraciones subjetivas se trata.

2.- ¿Se ha evaluado la prueba en una población apropiada?

Los pediatras padecemos con frecuencia la incertidumbre que entraña esta pregunta. El niño durante su desarrollo va cambiando su composición corporal y los parámetros analíticos pueden ser muy variables en función de la edad y sexo. ¿Cuál sería la cifra normal de fosfatasa alcalina (FA) en una niña prematura de 32 semanas que nació con peso adecuado y tiene en la actualidad 1 mes de edad? Para dar respuesta a este tipo de dudas es necesario tomar una muestra suficientemente grande de niñas prematuras de 32 semanas de gestación, aparentemente sanas y con diversas enfermedades que alteren las cifras de FA, a fin de obtener los rangos de referencia y los posibles puntos de corte que discriminen salud y enfermedad. La realidad es que extrapolamos valores obtenidos en poblaciones muy distintas a las que son objeto de nuestro estudio.

3.- ¿Se usó un "patrón oro" como referencia para evaluar la prueba?

Sin un "patrón oro" que nos diga con certeza si el paciente está o no enfermo, no podemos saber si la prueba que testamos en él acierta o se equivoca. En el mundo real no suelen existir esos patrones oro que identifican inequívocamente a sanos y enfermos.

4.- ¿Se eligió un punto de corte apropiado para optimizar sensibilidad y especificidad?

Se debe elegir un punto de corte que separe lo "normal" de lo "anormal". Una forma de evaluar el punto de corte óptimo, que minimice falsos positivos y falsos negativos, es mediante las curvas ROC (*receiver operating characteristic*). En ellas se representa sensibilidad frente a 1-especificidad (*tasa de falsos positivos*). La prueba ideal sería aquella que con un 100% de sensibilidad no superase una tasa del 0% de falsos positivos. El cálculo del área bajo la curva ROC permite la comparación de diversas

pruebas. El punto de corte ideal será el más próximo a la esquina superior izquierda (*donde la sensibilidad es del 100% y la especificidad del 100%*). Seleccionar este valor implica balancear sensibilidad y especificidad de la prueba, aunque el valor nunca deja de ser arbitrario, en función de que queramos primar la sensibilidad (*enfermedades mortales curables*) o la especificidad (*enfermedades graves sin posibilidad de tratamiento o cuyo tratamiento implique un elevado riesgo para el paciente*).

5.- ¿Cual es el cociente de probabilidad positivo y negativo?¹⁴

El cociente de probabilidad positivo indica cuánto más probable es un resultado positivo en los enfermos que en los no enfermos. Es deseable que sea mayor que 1.

El cociente de probabilidad negativo indica cuánto más probable es un resultado negativo en los enfermos que en los no enfermos. Es deseable que sea menor que 1.

Ambos cocientes no están influenciados por la prevalencia de la enfermedad

Aunque los cocientes de la probabilidad son independiente del predominio de la enfermedad, su validez directa está solamente dentro de la población original del estudio. Deben tenerse en cuenta por tanto las anteriores cuestiones antes de extrapolarla a otras poblaciones.

6.- ¿Hasta qué punto es aplicable la prueba en una población específica?

El penúltimo factor que determina la utilidad de una prueba es la prevalencia de la enfermedad. La utilidad de una prueba es tanto menor cuanto menor es la prevalencia del trastorno que pretende detectar, es decir, la probabilidad pre-test. Este concepto es la base de los valores predictivos o probabilidades post-test.

El Valor predictivo positivo hace referencia a la probabilidad de que una prueba positiva identifique correctamente a un individuo enfermo. El valor predictivo negativo hace referencia a la probabilidad de que una prueba negativa detecte correctamente a un individuo no enfermo.

Si se asume una sensibilidad y especificidad constantes en una prueba, a menor prevalencia del trastorno en la población objeto de estudio, menores valores predictivos positivos y por tanto mayor probabilidad de falsos positivos.

7.- ¿Cuál es el balance entre el coste de la enfermedad y el coste del test?

Hay que recordar que el coste de un test implica cargas en el individuo, en una entidad aseguradora o al sistema sanitario público. Podríamos estar dispuestos a aceptar bajos valores predictivos positivos cuando lo que intentamos detectar es una enfermedad rara, que acarrea grandes costes y con tratamiento fácil. Así por ejemplo estamos acostumbrados a ver falsos positivos en las pruebas de escrutinio metabólico universal.

CONCLUSIÓN

Muchas variables deben considerarse a la hora de evaluar la utilidad de una prueba diagnóstica. Estos siete pasos siempre deben valorarse previamente antes de incorporar una prueba a la práctica clínica y la debilidad de la prueba en cualquiera de ellos nos debería hacer desecharla.

COMO RESUMEN PODEMOS SEÑALAR¹⁴:

Las nuevas pruebas diagnósticas deben ser validadas en estudios que las comparen con pruebas de referencia (patrón oro) en un espectro de pacientes amplio.

Ninguna prueba diagnóstica presenta una seguridad del 100% (suelen ocurrir resultados falsos positivos /falsos negativos).

Una prueba diagnóstica es válida si detecta muchos casos con la alteración buscada (sensibilidad alta), excluye a muchos casos sin la alteración (especificidad alta), el resultado positivo presenta una alta probabilidad de presencia de la alteración (valor predictivo positivo alto) y el resultado negativo presenta una alta probabilidad de la ausencia de la alteración (valor predictivo negativo).

La mejor medida de la utilidad de una prueba diagnóstica es el cociente de probabilidad: con cuanta más probabilidad encontraremos un resultado positivo en alguien con la enfermedad que en alguien sin ella.

Por último tres recomendaciones: no pidas sin saber que buscas, no pidas si luego no sabes interpretar lo que encuentras y no pidas si no vas a emplear el resultado en una toma de decisión. Idealmente debemos saber la decisión que vamos a tomar en función del resultado, antes de que estos lleguen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gonorazky SE. El síndrome de Ulises y el riesgo del falso positivo en la práctica de la neurología pediátrica. *Arch argent pediatr* 2006; 104(1):80-88.
2. Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 599-622.
3. Ruíz G. Fundamentos de interpretación clínica de los exámenes de laboratorio. 1ª ed. México. Editorial Medica Panamericana; 2004.

4. Pascual Perez JMPascual Perez JM, Callen Blecua M y Grupo de Vías Respiratorias. Protocolo de Sinusitis. El Pediatra de Atención Primaria y la Sinusitis. Protocolo del GVR(publicaciónP-GVR-7)[acceso 12 de febrero de 2010]. Disponible en: www.aepap.org/gvr/protocolos.htm

5. Labtestonline.es, Lab Test Online ^{ES}® [sede web]. Barcelona: Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, Federación Española de Empresas de Tecnología Sanitaria, Asociación Europea de Fabricantes de Diagnóstico in Vitro. 2007- [acceso 12 de febrero de 2010]. Disponible en: <http://www.labtestsonline.es>

6. Queraltó JM. Teoría de los valores de referencia. Monografías SEQC 1993.

7. Read MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research: getting better but still not good. *JAMA* 1995 274:645-51.

8. Resumen de los autores. Valores de los análisis de laboratorio más utilizados en pediatría en atención primaria (anexo 3). En: Bras J, De la Flor J. *Pediatría en Atención Primaria*. 2ª Ed. Barcelona; Masson; 2005.: 907-8.

9. Jiménez R, Martos E y Díaz M. Desde el laboratorio a la clínica. *Metabolismo del hierro*. *An Pediatr Contin*. 2005;3(6):422-6.

10. Pagana KD, Pagana TJ. *Guía de pruebas diagnósticas y de laboratorio*. 5ª Ed. Madrid. Elsevier. 2001.

11. Bandolier [revista en internet]. 1999 diciembre. [acceso 12 de Febrero de 2010]; 70. Disponible en: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/band70/b70-5.html>

12. Ventura S, Chueca P, Rojo I., Castaño JL. Errores relacionados con el laboratorio clínico. *Química Clínica* 2007; 26 (1) 23-28.

13. Mahutte NG, Duleba AJ, Fletcher SW, Eamranond P. Evaluating diagnostic test. In *UpToDate*, Basow, DS (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, 2009.

14. Gayoso P. Lectura crítica de un artículo sobre diagnóstico. *Guías Clínicas* 2008; 8 Supl 1: 1. En *Fisterra.com*, *Atención Primaria en la Red* [sede Web]. La Coruña: *Fisterra.com*; 1990- [acceso 12 de enero de 2010]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/fmc/diagnostico.asp>