



Validación de la confiabilidad y aplicabilidad de la tabla de nueve campos (T9C) para el diagnóstico de diabetes mellitus

Arturo Manlio Terrés Speziale,* José Julio Sierra G de Quevedo,**
Fernando A Santocoy Tovar,*** Alicia Santocoy Tovar,****
Rosa Elena Neri López,***** Roberto Ruiz Arenas,*****
Miriam Lugo Tavera,***** Gabriel Cruz Heredia*****

Palabras clave:
Diabetes mellitus,
diagnóstico clínico,
niveles de decisión
clínica, metas
analíticas, glicemia
basal en ayuno,
glicemia promedio
trimestral calculada,
tabla de nueve
campos, T9C.

Key words:
Diabetes mellitus,
clinical diagnosis,
clinical decision
levels, analytical
goals, basal fasting
glycemia, estimated
quarterly average
glycemia, nine fields
table, 9FT.

RESUMEN

Antecedentes: México atraviesa una transición epidemiológica derivada del envejecimiento gradual de la población con incremento de las enfermedades crónico degenerativas en las que diabetes mellitus —un problema que puede ser clínicamente silencioso por un lapso de más de 10 años— juega un rol central, por lo que su detección temprana y diagnóstico confiable es un prioritario en medicina preventiva y salud pública. Grandes mejoras han ocurrido en los sistemas diagnósticos desde 1977 cuando se introdujo HbA1 en los laboratorios clínicos. Pasaron más de treinta años hasta que HbA1c% fue estandarizado por el *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) y para que la Asociación Americana de Diabetes (ADA) finalmente lo aceptara en el año 2010 como el método de elección para el diagnóstico de diabetes mellitus, siempre y cuando se utilicen métodos certificados por el NGSP. **Objetivo:** Evaluar la confiabilidad y aplicabilidad de HbA1c% en el diagnóstico de diabetes mellitus aplicando una tabla de contingencia de nueve campos T9C que fue desarrollada conforme a las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes 2010 y que previamente fue publicada en detalle por nosotros. **Material y métodos:** Se trata de un trabajo clínico, prospectivo, tangencial, observacional y descriptivo en el que participaron tres laboratorios clínicos mexicanos ubicados en las ciudades de Guadalajara, Puebla y Mérida, los cuales hicieron determinaciones de HbA1c% (HPLC) y glicemia basal en ayuno (mg/dL) a individuos ambulatorios de cualquier edad y de uno u otro sexo para que sobre esta base de datos se calculara la glicemia promedio trimestral calculada (GPTc) mg/dL de cada caso para llenar la Tabla de nueve campos (T9C) y poder calcular todos los elementos del Teorema de Probabilidad Condicional Bayesiano. Para garantizar la confiabilidad de los resultados, todas las determinaciones se llevaron a cabo con métodos supervisados en el Esquema de Evaluación Externa de la Calidad Qualitat que cuenta con la Acreditación ISO 17043:2010. Todas las determinaciones de HbA1c% se llevaron a cabo con HPLC que es considerado como el estándar de oro y el método de

ABSTRACT

Background: Mexico is undergoing an epidemiological transition resulting from a gradual aging of its population with increased incidence of chronic degenerative diseases on which diabetes mellitus—a problem that can be clinically silent for a period of over 10 years— plays a central role demanding for early detection and reliable diagnosis as a Preventive Medicine and Public Health priority challenge. Major improvements have occurred in diagnostic systems since 1977 when HbA1 was introduced in clinical laboratories. More than thirty years passed until HbA1c% was standardized by *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) followed by American Diabetes Association (ADA) approval when in 2010 was finally positioned as the method of choice for the diagnosis of diabetes mellitus provided that methods used are certified by NGSP. **Purpose:** To evaluate the reliability and applicability of HbA1c% in the diagnosis of diabetes mellitus using a nine field contingency table developed in accordance with the recommendations of the American Diabetes Association 2010 that was previously described and published by us. **Material and methods:** This is a clinical, prospective, tangential, observational and descriptive study involving three Mexican clinical laboratories located in the cities of Guadalajara, Puebla and Merida which made determinations of BFG Basal Fasting Glucose (mg/dL) and HbA1c% (HPLC) to ambulatory individuals of all ages and both sexes. For the database eQAG Estimated Quarterly Average Glycemia (mg/dL) was calculated for each case to fill the contingency Nine Fields Table (9FT) in order to calculate the elements of Bayesian Conditional Probability Theorem. To ensure the reliability of the results, all procedures were carried out under the supervision of Qualitat which is an ISO 17043:2010 Accredited External Quality Assessment Scheme. All determinations of HbA1c% were performed with the HPLC method that is considered as the NGSP gold standard. **Outcome:** During the first semester of 2013 a database of 1,413 results with a range of 3-97 years of age (57 ± 16.3) was generated with a slight predominance of males (56%) in the BFG ranged

Recibido:
09/02/2014
Aceptado:
27/02/2014

* JAR Quality, SA de CV.

** Unidad de Patología Clínica. Guadalajara, Jalisco.

*** Unidad de Patología Clínica. Guadalajara, Jalisco.

**** Unidad de Patología Clínica. Guadalajara, Jalisco.

***** Laboratorios Bioanálisis-Exakta. Puebla, Puebla

***** Laboratorio de la Clínica de Mérida. Mérida Yucatán

Correspondencia:

Arturo M. Terrés Speziale
Director de JAR Quality, SA de CV
México, D.F. México
www.qualitat.cc
aterres@qualitat.cc

referencia del National Glycohemoglobin Standardization Program. **Resultados:** Durante el primer semestre del año 2013 se generó una base de datos de 1,413 resultados a partir de individuos con un rango de 3 a 97 años de edad (57 ± 16.3) con discreto predominio del sexo masculino (56%) en los que la glicemia basal en ayuno (GBA) tuvo un rango de 39 a 402 mg/dL (116 ± 39) con HbA1c% de 3.7 a 15.5% ($7.0 \pm 1.7\%$). Se encontró una correlación positiva entre GBA versus GPTc de 0.618. Se demostró que la confiabilidad del diagnóstico de diabetes mellitus con $GBA > 125$ mg/dL y $HbA1c > 6.5\%$ tiene sensibilidad de 91% y especificidad de 62%. **Discusión:** La certificación de la trazabilidad analítica de los sistemas de diagnóstico de la NGSP permitió que HbA1c% alcanzara los niveles de confiabilidad y aplicabilidad adecuados para permitir el uso de esta prueba en el diagnóstico clínico. Para la detección de la diabetes mellitus es conveniente que se realice en todos los pacientes que tengan $GBA > 100$ mg/dL, aun cuando no presenten las «4P» del síndrome diabético (poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida o aumento de peso). La aplicación de los nuevos criterios diagnósticos de la ADA 2010 por medio de la tabla de los nueve campos es de gran simplicidad y utilidad, sobre todo cuando se le compara con las pruebas de tolerancia a la glucosa. Los resultados de este trabajo sólo pueden ser empleados por laboratorios que utilicen el mismo método y alcancen las metas analíticas de control, ya que el procedimiento no ha sido validado con otras metodologías para la cuantificación de HbA1c%, por lo que la potencia diagnóstica de sistemas alternos debe ser considerada en zona de incertidumbre.

*from 39-402 mg/dL (116 ± 39) with HbA1c from 3.7% to 15.5% ($7.0 \pm 1.7\%$). A positive correlation was found between BFG vs. eQAG ($r = 0.618$). It was shown that the reliability of the diagnosis of DM with a BFG > 125 mg/dL with HbA1c > 6.5% has a sensitivity of 91% with a specificity of 62%. **Discussion:** Strict analytical control is the fundamental premise for medical relevance. NGSP certification of HbA1c% has conditioned strong reliability and applicability in order to use this test in clinical diagnosis. For diabetes mellitus detection is advisable to test all patients having a BFG > 100 mg/dL even IF it doesn't exhibit the diabetic syndrome: polyuria, polydipsia, polyphagia, weight loss or gain. The application of the new ADA 2010 diagnostic criteria through the Nine Field Table (9FT) is of great simplicity and usefulness, especially when compared with Glucose Tolerance Tests (GTT). It is strongly advised that the results of this work may only be used by laboratories using the same analytical method that have previously achieved the analytical goals described herein since the procedure has not been validated with alternative methods other than HPLC for the quantification of HbA1c%. The diagnostic power of alternative systems must be considered as in the uncertainty area currently.*

INTRODUCCIÓN

México atraviesa una transición epidemiológica derivada del envejecimiento gradual de la población con incremento de las enfermedades crónico degenerativas en las que diabetes mellitus (DM) —un problema que puede ser clínicamente silencioso por un lapso de más de una década— juega un rol central, por lo que su detección temprana y diagnóstico confiable es un reto prioritario en medicina preventiva y salud pública.¹ En México, DM depende en gran medida de la alta prevalencia de factores genéticos en la población que, asociados a factores socioculturales durante la transición epidemiológica, hacen que en el siglo XXI DM sea un problema de importancia creciente. Se ha vaticinado que, de no actuarse de inmediato, se generarán costos catastróficos que el sistema de salud mexicano no podrá solventar, dado el costo implícito de las enfermedades cardiovasculares, neurológicas, ceguera, renales, etcétera. Es por eso que se considera que la detección temprana y la prevención efectiva es tarea de todos; no sólo se trata de una responsabilidad del gobierno ni de los médicos, sino de toda la socie-

dad en su conjunto. Las medidas son diversas, pero en principio deben estar enfocadas a mejorar la calidad de la nutrición y de la actividad física para mantener un peso adecuado además de realizar campañas anuales de detección oportuna en que incluyan la determinación de la glicemia basal en ayuno (GBA); la cual debe ser seguida de la medición de glicohemoglobina HbA1c% cuando se encuentre una $GBA > 100$ mg/dL. Si no es posible llevar a cabo esto a nivel nacional, cuando menos debería de implementarse en las zonas de alto riesgo. Si bien es cierto que la Norma-015-SSA2-2010, para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus,¹ sólo recomienda HbA1c% para el control de la DM, será importante revisar la evidencia nacional para ver la factibilidad de utilizar esta prueba desde el primer nivel de atención médica conforme a las recomendaciones del año 2010 de la Asociación Americana de Diabetes de los Estados Unidos.⁴ Precisamente en esto radica la importancia de este trabajo de validación de la confiabilidad y aplicabilidad de una estrategia diagnóstica práctica que denominamos «T9C» que es la Tabla de los Nueve Campos que previamente hemos publicado en esta misma revista para fundamentarla en detalle.^{7,8}

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un trabajo clínico, prospectivo, tangencial, observacional y descriptivo en el que participaron tres laboratorios clínicos mexicanos:

- Unidad de Patología Clínica. Guadalajara, Jalisco.
- Laboratorios Bioanálisis-Exakta. Puebla, Puebla.
- Laboratorio de la Clínica de Mérida. Mérida Yucatán.

Los cuales, durante el primer semestre del año 2013 hicieron determinaciones pareadas de glicemia basal en ayuno (mg/dL) y de glicohemoglobina HbA1c% (*High-Performance Liquid Chromatography System HPLC: Biorad D10 TM Hemoglobin Testing System*) a individuos aparentemente sanos, ambulatorios, de cualquier edad y de uno u otro sexo. Sobre esta base de datos se calculó la glicemia promedio trimestral (GPT) en mg/dL ($HbA1c \times 30 - 60$) de cada caso para llenar la T9C y, con base en ella calcular, todos los elementos del teorema de probabilidad condicional bayesiano.^{5,6} (figura 1).

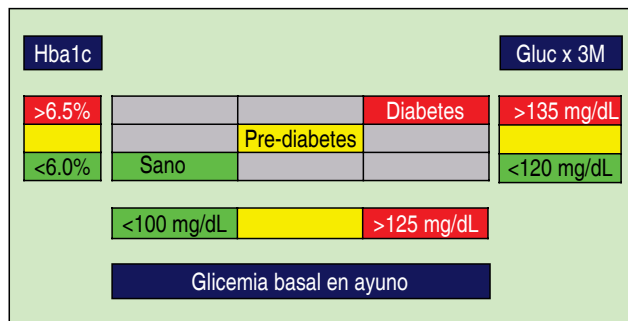


Figura 1. Tabla de nueve campos (T9C). *Rev Latinoam Patol Clin.* 2012; 59 (2): 69-79.

Para garantizar la confiabilidad de los resultados, todas las determinaciones se llevaron a cabo con métodos supervisados en el Esquema de Evaluación Externa de la Calidad Qualitat que cuenta con la Acreditación ISO 17043:2010.⁸ Todas las determinaciones de glicohemoglobina HbA1c% se llevaron a cabo con HPLC, que es considerado como el estándar de oro al ser el método de referencia del *National Glycohemoglobin Standardization Program*.²

RESULTADOS

Durante el estudio se generó una base de datos de 1,413 resultados a partir de individuos con un rango de tres a 97 años de edad (57 ± 16.3) (figura 2). Existió un discreto predominio del sexo masculino (56%) (figura 3).

La glicemia basal en ayuno (GBA) tuvo rango de 39 a 402 mg/dL (116 ± 39) (figura 4). Con glicohemoglobina HbA1c% de 3.7 a 15.5% ($7.0 \pm 1.7\%$) (figura 5).

Se encontró una correlación positiva entre glicemia basal en ayuno (GBA) versus glicemia promedio trimestral calculada (GPTc) de 0.618 (figura 6) con una ecuación

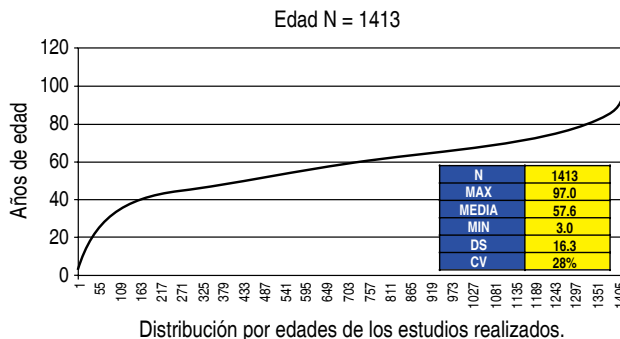


Figura 2. Solicitud de estudios conforme a la edad.

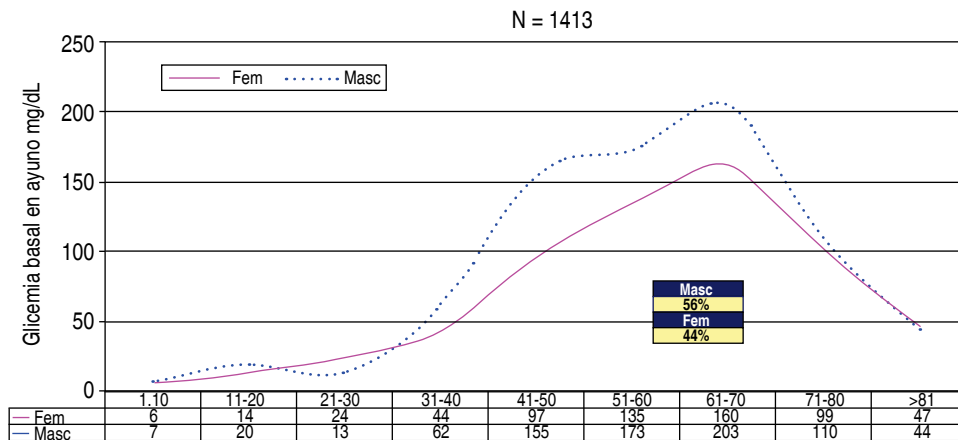


Figura 3. Estudios conforme a la edad y género.

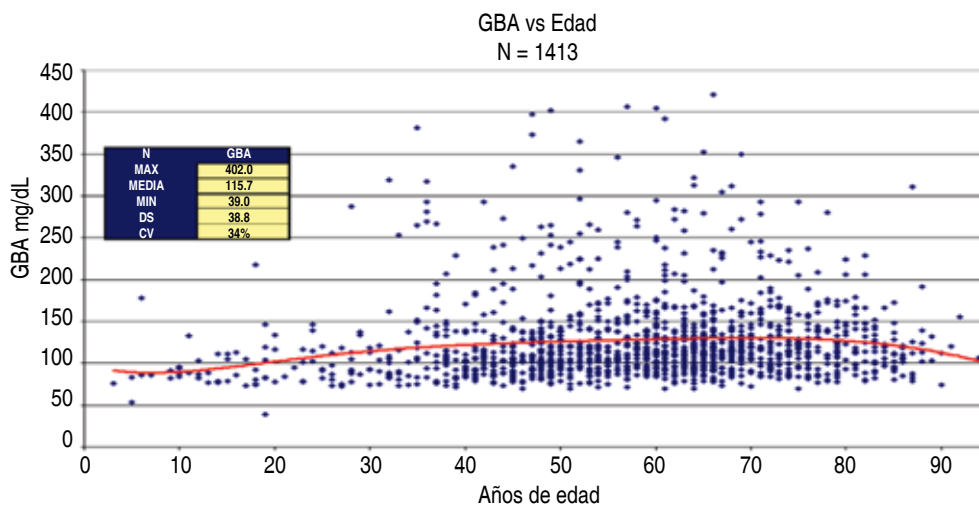


Figura 4.

Niveles de glicemia basal en ayuno en mg/dL conforme a la edad.

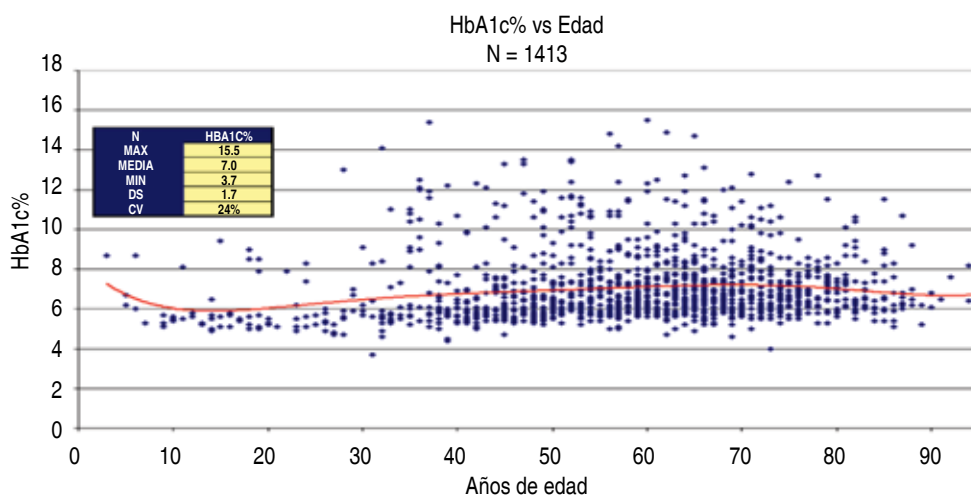


Figura 5.

Niveles de HbA1c% conforme a la edad.

para la predicción de la GPTc basada en la regresión lineal ($y = 0.80x + 48.5$) (figura 7).

Los resultados fueron organizados conforme a los criterios establecidos para DM, pre DM y sanos de donde se obtuvieron tres grupos de la misma magnitud (cuadro I).

Con los datos de la tabla de resultados antes mencionada se organizaron los datos en la T9C para clasificar los verdaderos positivos y negativos, los falsos positivos y negativos, además de los resultados que cayeron en la zona gris (cuadros II y III).

Para calcular la confiabilidad diagnóstica sobre la base del Teorema de Bayes, los datos se reagruparon como se puede observar en el cuadro IV.

Sobre la base de todo lo anterior, se pudo demostrar que la confiabilidad del diagnóstico de DM con $GBA > 125$ mg/dL con glicohemoglobina $HbA1c > 6.5\%$ tiene sensibilidad de 91% y especificidad de 62% (cuadro V).

DISCUSIÓN

La certificación de la trazabilidad analítica de los sistemas de diagnóstico del *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) permitió que HbA1c% alcanzara los niveles de confiabilidad y aplicabilidad adecuados para el uso de esta prueba en el diagnóstico clínico. Dada su importancia clínica y epidemiológica, es conveniente que la detección de la DM se realice en todos los pacientes que tengan $GBA > 100$ mg/dL, aun cuando no presenten las «4P» del síndrome diabético: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida o aumento de peso. La aplicación de los nuevos criterios diagnósticos de la ADA 2010 por medio de la T9C es de gran simplicidad y utilidad, sobre todo cuando se le compara con las pruebas de tolerancia a la glucosa; sin embargo, para aplicar el procedimiento es fundamental que se utilicen métodos certificados por NGSP. La lista

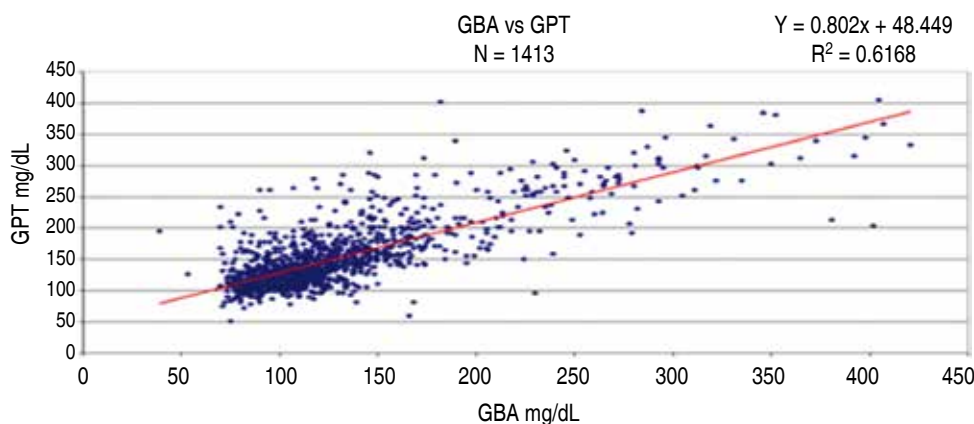


Figura 6.

Correlación de los niveles de GBA %/GPTc sobre la base de HbA1c x 30-60.

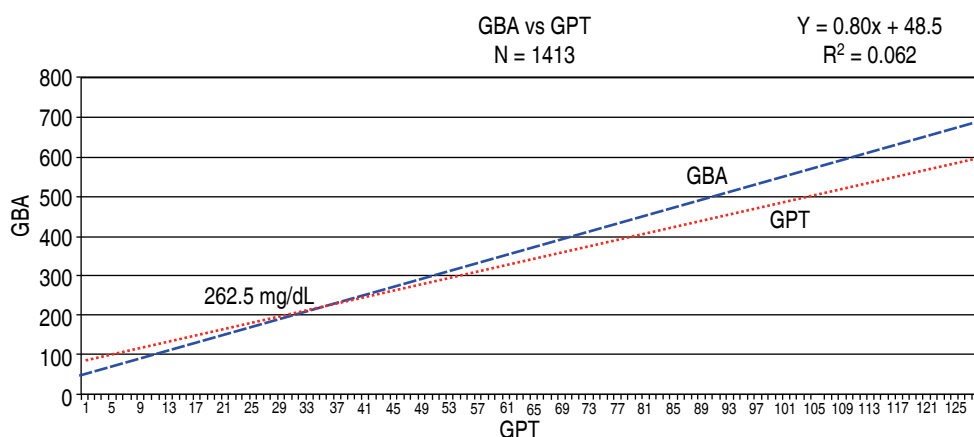


Figura 7.

Predicción de los niveles de GPTc sobre la base de regresión lineal.

actualizada de los mismos puede ser consultada en internet a través de <http://www.ngsp.org/docs/methods.pdf>.

Una vez que se cuenta con un equipo certificado es indispensable validarlo y cumplir con las metas analíticas de control, tanto interno como externo, las cuales se presentan en el *cuadro VI*.

El laboratorio debe además aprobar la evaluación mensual en un programa acreditado para cumplir la Norma ISO 17043:2010.

Los resultados de este trabajo sólo pueden ser utilizados por laboratorios que utilicen el método HPLC y que alcancen las metas analíticas de control, ya que el procedimiento no ha sido validado con otras metodologías para la cuantificación de HbA1c%, por lo que, actualmente, la potencia diagnóstica de sistemas alternos debe ser considerada en zona de incertidumbre.

CONCLUSIONES

1. Los criterios de la Asociación Americana de Diabetes Mellitus para la detección, diagnóstico y clasificación

de la DM consideran a HbA1c% como el estándar de oro por encima de la tradicional curva de tolerancia a la glucosa, incluyendo la glicemia posprandial.⁴ Los criterios actuales indican que GBA > 100 mg/dL es la prueba más sensible para la detección temprana y HbA1c > 6.5% es la prueba más específica para confirmar el diagnóstico.

2. La utilización de métodos certificados por el *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) es un requisito indispensable para aplicar HbA1c% en el diagnóstico.²
3. T9C es una herramienta útil y práctica para el diagnóstico diferencial entre sano, prediabetes y diabetes además de poderse utilizar para la vigilancia y control de la DM, ya sea en un paciente individual o en un grupo en general.⁷
4. T9C sólo puede ser utilizada empleando métodos certificados por NGSP; entre ellos, HPLC es el de elección por ser el estándar de oro y es el método de referencia actualmente.²
5. Para aplicar la T9C es indispensable un estricto control de calidad intralaboratorio logrando CV < 5.0% en

Cuadro I. Tabla de resultados.

	N	100%	HbA1c%	No.	%	Edad	Masc (%)	GBA	GPT
DM			> 6.5	437	91	60.8	60	177.4	199.0
GBA mg/dL	481	34%	6.1-6.4	13	3	62.5	77	135.4	129.2
> 125			< 6.0	31	6	58.7	52	139.0	106.0
Pre DM			> 6.5	190	39	62.2	53	114.0	155.0
GBA mg/dL	482	34%	6.1-6.4	115	24	60.5	52	110.2	127.3
101-124			< 6.0	177	37	53.0	60	109.6	111.3
Sano + control			> 6.5	86	19	60.2	53	88.6	161.3
GBA mg/dL	450	32%	6.1-6.4	87	19	61.9	54	89.6	126.2
< 100			< 6.0	277	62	56.6	50	87.8	108.0

Abreviaturas. DM = Diabetes mellitus. GBA = Glicemia basal en ayuno. GPT = Glicemia promedio trimestral. HbA1c = Glicohemoglobina HbA1c.

Cuadro II. Tabla de nueve campos niveles de decisión clínica.

HbA1c	> 6.5%	G	H	I	GHI
	6.1-6.4%	D	E	F	DEF
	< 6.0%	A	B	C	ABC
		ADG	BEH	CFI	
GBA	mg/dL	< 100	101-124	> 125	
HbA1c	> 6.5%	FN	ZG	VP	DM
	6.1-6.4%	ZG	VP	ZG	Pre DM
	< 6.0%	VN	ZG	FP	Sano
GBA	mg/dL	< 100	101-124	> 125	

Abreviaturas. DM = Diabetes mellitus. GBA = Glicemia basal en ayuno. HbA1c = Glicohemoglobina HbA1c. VP = Verdaderos positivos. VN = Verdaderos negativos. FP = Falsos positivos. FN = Falsos negativos. ZG = Zona gris.

Cuadro III. Tabla de nueve campos resultados en número y porcentajes.

HbA1c	> 6.5%	86	190	437	713
	6.1-6.4%	87	115	13	215
	< 6.0%	277	177	31	485
		450	482	481	1,413
GBA	mg/dL	< 100	101-124	> 125	
HbA1c	> 6.5%	6%	13%	31%	50%
	6.1-6.4%	6%	8%	1%	15%
	< 6.0%	20%	13%	2%	34%
		34%	36%	36%	100%
GBA	mg/dL	< 100	101-124	> 125	

Abreviaturas. GBA = Glicemia basal en ayuno. HbA1c = Hemoglobina glicosilada HbA1c.

Cuadro IV. Confiabilidad diagnóstica teorema de Bayes.

HbA1c	> 6.5%	19%	39%	91%	DM
	6.1-6.4%	19%	24%	3%	Pre DM
	< 6.0%	62%	37%	6%	Sano
		100%	100%	100%	
GBA	mg/dL	< 100	101-124	> 125	
N	1,413	100%	HbA1c%	No.	%
DM			> 6.5%	437	91%
GBA mg/dL >125	481	34%	6.1-6.4%	13	3%
			< 6.0%	31	6%
Pre DM			> 6.5%	190	39%
GBA mg/dL 101-124	482	34%	6.1-6.4%	115	24%
			< 6.0%	177	37%
Sano + control			> 6.5%	86	19%
GBA mg/dL < 100	450	32%	6.1-6.4%	87	19%
			< 6.0%	277	62%

Abreviaturas. DM = Diabetes mellitus. GBA = Glicemia basal en ayuno.

Cuadro V. Confiabilidad diagnóstica teorema de Bayes.

Diagnóstico de diabetes mellitus sobre la base de Glicemia basal en ayuno (GBA) > 125 mg/dL

S	91%	I/CFI
E	62%	A/ADG
IFP	6%	C/ABC
IFN	12%	G/GHI
VPP	61%	I/GHI
VPN	57%	A/ABC
PD	59%	AEI/ABCDEFGHI
ZG	33%	BDFH/ABCDEFGHI

S = Sensibilidad: Probabilidad de prueba positiva en presencia de enfermedad.
 E = Especificidad: Probabilidad de prueba negativa en ausencia de enfermedad.
 VPP = Valor predictivo positivo: predicción de enfermedad si la prueba es positiva.
 VPN = Valor predictivo negativo: predicción de salud si la prueba es negativa.
 IFP = Índice de falsos positivos: porcentaje de pruebas positivas en sanos.
 IFN = Índice de falsos negativos: porcentaje de pruebas negativas en enfermos.
 PD = Potencia diagnóstica: porcentaje de aciertos de la prueba.
 ZG = Zona gris.

Cuadro VI. Metas analíticas para el diagnóstico de diabetes mellitus.

Pruebas de laboratorio		GBA mg/dL	HbA1c %	GPT = (HbA1c% x 30) – 60 mg/dL
Límites de referencia	Máximo	100.0	6.0	120.0
	Mínimo	70.0	4.0	60.0
Variabilidad biológica grupal	X	85.0	5.5	105.0
	Rango	30.0	2.0	60.0
	Desv. estándar	7.5	0.5	15.0
	CV%: Tonks	8.8	9.1	14.3%
Variabilidad biológica individual	Máximo	92.5	6.0	120.0
	Mínimo	77.5	5.0	90.0
Metas analíticas	Aspen	4.4	4.5	7.1%
	Six sigma	1.5	1.5	2.4%

Terrés SAM. *Rev Latinoamer Patol Clin.* 2012; 59 (2): 69-79.

Abreviaturas. GBA = Glicemia basal en ayuno. HbA1c = Glicohemoglobina HbA1c. GPT = Glicemia promedio trimestral.

GBA y en HbA1c%, además de aprobar mensualmente la Evaluación Externa de la Calidad en un Programa Acreditado ISO 17043:2010.⁸

6. El diagnóstico estratégico en dos pasos permite una contención de costos al reducir el número de pruebas HbA1c% sobre la base de los niveles de GBA.

- Paso 1: Tomar muestras para GBA y HbA1c%
- Paso 2: Procesar GBA
- Paso 3: Procesar HbA1c% sólo si se encuentra una GBA > 100 mg/dL
- Paso 4: Utilizar T9C para el diagnóstico diferencial.

REFERENCIAS

1. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus.
2. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL et al. The National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP): a five-year progress report. *Clin Chem.* 2001; 47: 1985-1992.
3. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1327-1334.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010; 33 (Suppl 1).
5. MB Davidson: A clinical approach for the diagnosis of DM an analysis using glycohemoglobin levels. *JAMA.* 1996; 276; 1246-1252
6. MB Davidson, DL Schriger, AL Peters, B Lorber: Relationship between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin: potential for false-positive diagnoses of type 2 diabetes using new diagnostic criteria *JAMA.* 1999; 281 (13) 1203 -1210.
7. Terrés-Speziale AM. Detección, diagnóstico y control de la diabetes mellitus sobre la base de una tabla de nueve campos: GBA, HbA1c, GPT. *Rev Latinoamer Patol Clin.* 2012; 59 (2): 69-79.
8. Terrés-Speziale AM. Diabetes mellitus: Metas Six Sigma para el control de calidad analítico. *Rev Mex Patol Clin.* 2008; 55 (1): 3-16.