

Departamento de Medicina Clínica



**ESTRATEGIAS PARA LA MEJORA DE LA UTILIZACIÓN
DEL LABORATORIO CLÍNICO**

TESIS DOCTORAL

María del Carmen Leiva Salinas

DIRECTORES DE TESIS

Dra. María Salinas La Casta

Dr. José Manuel Ramos Rincón

Alicante, Junio de 2015

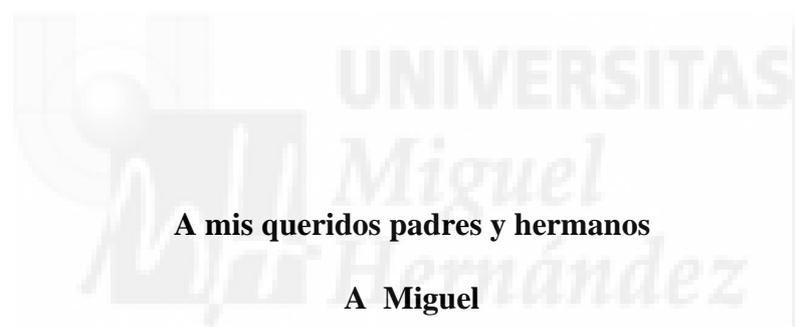




*“Si buscas resultados diferentes,
no hagas siempre lo mismo.”*

Albert Einstein





A mis queridos padres y hermanos

A Miguel

A mis grandes amigos

A mis adjuntos y directores de tesis



**CONJUNTO DE PUBLICACIONES EN LAS QUE SE BASA LA
PRESENTE TESIS DOCTORAL**

- 1. Salinas M, López-Garrigós M, Asencio A, Leiva-Salinas M, Lugo J, Leiva-Salinas C.** Laboratory utilization improvement through a computer-aided algorithm developed with general practitioners. **Clin Chem Lab Med.** 2014 Dec 2. pii:/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2014-0762/cclm-2014-0762.xml. doi: 10.1515/cclm-2014-0762.

- 2. Salinas M, López-Garrigós M, Flores E, Leiva-Salinas M, Ahumada M, Leiva-Salinas C.** Education and communication is the key for the successful management of vitamin D test requesting.. **Biochem Med (Zagreb).** 2015; 25:237-241. doi: 10.11613/BM.2015.024.



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. El macroproceso de atención al paciente.....	3
1.2. Papel del laboratorio en la atención al paciente.....	3
1.2.1. Evolución de los Laboratorios.	
1.2.2. Evolución de los Laboratorios: antecedentes históricos.	
1.2.3. Evolución de los Laboratorios: perspectivas actuales.	
1.2.4. Evolución de los Laboratorios. Perspectivas actuales: el modelo centrado en la normativa de calidad ISO 15189.	
1.2.5. Evolución de los Laboratorios. Perspectivas actuales: el modelo centrado en el paciente.	
1.3. El ciclo del Laboratorio.....	13
1.3.1 El ciclo del Laboratorio: antecedentes históricos.	
1.3.2 El ciclo del Laboratorio: actualidad.	
1.3.3 El Sistema de Información de Laboratorio	
1.4. Fase pre-pre analítica.....	18
1.4. 1. Fase pre-pre analítica: ventaja en la reducción de la tasa de solicitudes inapropiadas.	
1.4.2. Fase pre-pre analítica. Errores en la fase pre-pre analítica: efectos adversos.	
1.5. Fase post-post analítica.....	22
1.6. Modulación de la demanda analítica.....	23
1.6.1. Modulación de la demanda analítica: introducción.	

1.6.2. Modulación de la demanda analítica: definiciones.

1.6.3. La inadecuación de la demanda en la literatura.

1.6.4. Modulación de la demanda analítica. Causas de la inadecuación en la solicitud de las pruebas.

1.6.4.1. Modulación de la demanda analítica. Causas de la inadecuación en la solicitud de las pruebas: laboratorio.

1.6.4.2. Modulación de la demanda analítica. Causas de la inadecuación en la solicitud de las pruebas: médico solicitante.

1.6.4.3. Modulación de la demanda analítica. Causas de la inadecuación en la solicitud de las pruebas: paciente.

1.6.4.4. Modulación de la demanda analítica. Causas de la inadecuación en la solicitud de las pruebas: factores inherentes a todo el sistema.

1.6.5. Modulación de la demanda analítica. Necesidad de corregir la inadecuación de la demanda.

1.6.5.1. Modulación de la demanda analítica. Necesidad de corregir la inadecuación de la demanda: el enorme incremento en la demanda de las pruebas de laboratorio.

1.6.5.2. Modulación de la demanda analítica. Necesidad de corregir la inadecuación de la demanda: la mejora del resultado clínico en el paciente.

1.6.5.3. Modulación de la demanda analítica. Necesidad de corregir la inadecuación de la demanda: la disminución del coste de la prueba inadecuadamente solicitada.

1.6.5.4. Modulación de la demanda analítica. Necesidad de corregir la inadecuación de la demanda: la disminución de los costes asociados a los resultados falsos positivos.

1.6.5.5. Modulación de la demanda analítica. Necesidad de corregir la inadecuación de la demanda: la mejora en la interpretación de las pruebas de laboratorio.

1.6.5.6. Modulación de la demanda analítica. Necesidad de corregir la inadecuación de la demanda: obligación del profesional del laboratorio.

1.6.5.7. Modulación de la demanda analítica. Necesidad de corregir la inadecuación de la demanda: la mejora en la inadecuación de otros procesos del hospital.

1.6.5.8. Modulación de la demanda analítica. Necesidad de corregir la inadecuación de la demanda: los recursos generados para la instauración de pruebas emergentes con alta potencia diagnóstica.

1.6.5.9. Modulación de la demanda analítica. Necesidad de corregir la inadecuación de la demanda: la ilusión generada al realizar las intervenciones .

1.6.6 Modulación de la demanda analítica. Estrategias dirigidas a corregir la inadecuación de la demanda.

1.7. Introducción del primer artículo en que se basa la tesis doctoral:

Laboratory utilization improvement through a computer-aided algorithm developed with general practitioners..... **36**

1.8. Introducción del segundo artículo en que se basa la tesis doctoral:

Education and communication is the key for the successful management of vitamin D test requesting.....	38
2. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS.....	41
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	45
3.1. Hipótesis	
3.2. Objetivos	
3.2.1. Objetivo general	
3.2.2. Objetivos específicos	
3.2.2.1. Objetivo del primer artículo en el que se basa esta tesis doctoral: Laboratory utilization improvement through a computer-aided algorithm developed with general practitioners.	49
3.2.2.2. Objetivo del segundo artículo en el que se basa esta tesis doctoral: Education and communication is the key for the successful management of vitamin D test requesting.....	49
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	51
4.1. Material y Métodos del primer artículo: Laboratory utilization improvement through a computer-aided algorithm developed with general practitioners.....	53
4.2. Material y Métodos del segundo artículo:	

Education and communication is the key for the successful management of vitamin D test requesting.....	59
5 .RESULTADOS.....	63
5.1.Resultados del primer artículo:	
Laboratory utilization improvement through a computer-aided algorithm developed with general practitioners.....	65
5.2.Resultados del segundo artículo:	
Education and communication is the key for the successful management of vitamin D test requesting.....	70
6. DISCUSIÓN.....	73
6.1. Discusión del primer artículo:	
Laboratory utilization improvement through a computer-aided algorithm developed with general practitioners.....	75
6.2. Discusión del segundo artículo:	
Education and communication is the key for the successful management of vitamin D test requesting.....	83
7. CONCLUSIONES.....	87
7.1.Conclusiones del primer artículo:	
Laboratory utilization improvement through a computer-aided algorithm developed with general practitioners.....	89

7.2. Conclusiones del segundo artículo:

Education and communication is the key for the successful management of
vitamin D test requesting..... 90

8 .BIBLIOGRAFÍA.....91

8.1. Bibliografía de la introducción.....93

8.2. BIBLIOGRAFIA ESPECÍFICA.....104

8.2.1. Bibliografía del primer artículo:

Laboratory utilization improvement through a computer-aided algorithm
developed with general practitioners.....104

8.2.2. Bibliografía del segundo artículo:

Education and communication is the key for the successful management of
vitamin D test requesting.....108

9. ANEXO I: Artículos en los que se basa esta tesis doctoral.....111



INTRODUCCIÓN





1. INTRODUCCIÓN.

1.1. EL MACROPROCESO DE ATENCIÓN AL PACIENTE.

El macroproceso de atención sanitaria al paciente, y a la población desde un punto de vista global, se divide en una serie de procesos de alcance más localizado. La estrategia de gestión de dichos procesos asistenciales se conforma como una herramienta encaminada a conseguir los objetivos de calidad total, intentando asegurar de forma rápida, ágil y sencilla el abordaje de los distintos problemas de salud desde una visión centrada en el paciente, y en el proceso asistencial en sí mismo para la consecución del mejor diagnóstico, prevención y tratamiento de las enfermedades.

1.2. PAPEL DEL LABORATORIO EN LA ATENCIÓN AL PACIENTE.

El laboratorio clínico interviene en más del 70% de las decisiones médicas, de diagnóstico, tratamiento o prevención (1), siendo parte fundamental del diagnóstico y enfoque terapéutico. Como proceso fundamental, debe estar enfocado al paciente, disponer de los mecanismos necesarios para añadir valor al diagnóstico y al tratamiento y no ser un simple intermediario de datos. Así, un laboratorio clínico que añade valor al proceso operativo de diagnóstico, tratamiento o prevención forma parte del proceso asistencial y del núcleo de la

organización, considerándose un proceso clave (2). No obstante, esta no es la realidad en todos los casos. El papel que debe de ejercer el laboratorio clínico para seguir formando parte de los procesos esenciales de la sanidad consiste en diferenciarse a nivel de su visión y de su estrategia de forma continuada. Como proceso fundamental, el laboratorio se plantea como un auténtico servicio de atención al cliente. El profesional del laboratorio, aplicando el conocimiento inherente a su especialidad, aportará y añadirá un valor que difícilmente podría conseguirse si el proceso se considera de apoyo. De esta forma mejorará la efectividad del servicio prestado y también el coste, con un impacto claro en la eficiencia el laboratorio en el diagnóstico y consecuentemente del sistema sanitario (3).

1.2.1. Evolución de los laboratorios.

1.2.2. Evolución de los laboratorios: antecedentes históricos.

El laboratorio clínico se articulaba tradicionalmente en España alrededor del analista clínico, ya fuese farmacéutico o médico, que ejercía como profesional liberal, compatibilizándolo en muchos casos con una dedicación parcial en los laboratorios clínicos de los ambulatorios de la seguridad social. En el caso de los farmacéuticos titulares, en tanto que responsables de sanidad, prestaban sus servicios para la beneficencia. Sólo los grandes hospitales disponían de instalaciones de cierta envergadura.

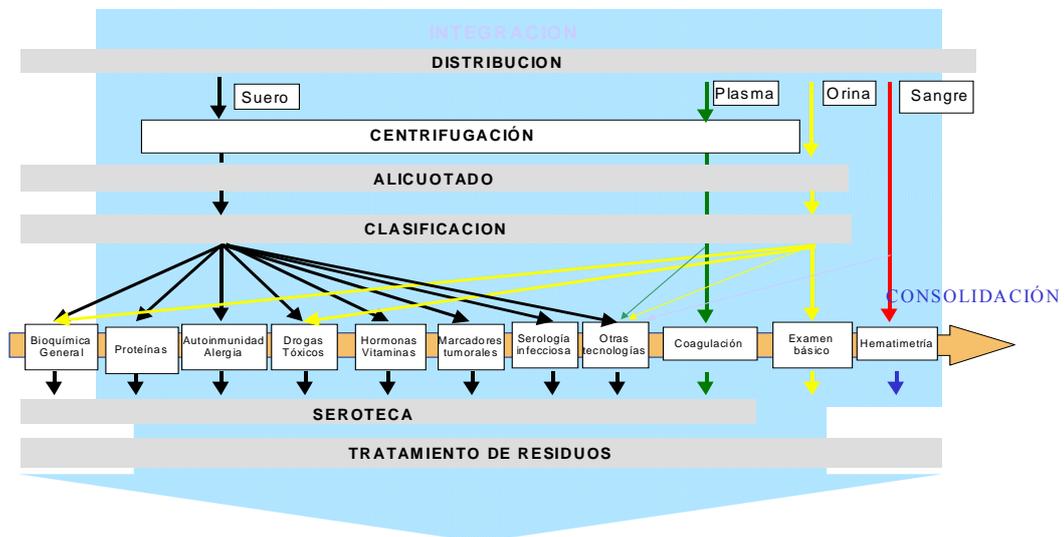
En la década de los sesenta los laboratorios de los grandes hospitales se caracterizaban por ser unos espacios muy compartimentados en los que en cada sección se realizaban las pruebas relacionadas con un órgano o sistema (Sección renal, digestivo, etc...) o una ruta metabólica (Sección de lípidos, de carbohidratos, etc...). A su vez existían los laboratorios dependientes de distintos Servicios del hospital, como Nefrología y Pediatría entre otros.

En esa misma década, surgió la automatización. Los autoanalizadores multicanales no selectivos, tipo SMAC o SMA12, "aparecieron" en dichos Servicios por lo que en muchos de los Centros hospitalarios que disponían de dicha tecnología, se procesaba redundantemente de forma automática algunas de las 20 o 12 pruebas que simultáneamente realizaban dichos autoanalizadores. Esto sin contar con los posibles procesamientos en los laboratorios de distintos Servicios Hospitalarios. En esa época los laboratorios de los Ambulatorios, los actuales Centros de Especialidades, eran independientes de los laboratorios hospitalarios y disponían de una tecnología muy limitada. Todavía funcionaban como máximo con autoanalizadores monocanales, que presentaban la capacidad de simultanear 12 o 20 pruebas como hacían los de los grandes centros hospitalarios, y los recuentos hematológicos se realizaban manualmente en microscopio mediante las cámaras de recuento. Sin embargo, en los grandes hospitales ya se realizaba incluso la fórmula leucocitaria de forma automática

mediante los ingeniosos Hemalog D, con tubos en forma de espiral que teñían con colorantes los distintos tipos de leucocitos.

La informática se consolidó en los años ochenta, aunque generalmente era todavía independiente en cada Sección de laboratorio. La automatización, constituida por autoanalizadores multicanales y selectivos, llegó a los laboratorios de los Centros de Especialidades.

La década de los 90 se caracterizó por una potenciación de la gestión económica para combatir el incremento exponencial de los costes sanitarios. Se generalizó la fusión de los laboratorios, provocando el cierre progresivo de muchos laboratorios de Centros de Especialidades, atendándose en el hospital las necesidades de toda el "Área de Salud". Por lo tanto, grandes fusiones de laboratorios públicos y aparición de los macrolaboratorios en muchos casos privados. En dicha década, la gran automatización e informatización propició la creación de laboratorios clínicos de mayores dimensiones y la adaptación gradual de los procesos de los laboratorios a los cambios tecnológicos e informáticos. Informática única en los Servicios y amplios procesos de integración y Consolidación. La Integración puede definirse como los procesos técnicos y logísticos destinados a encajar las estaciones analíticas en un entorno pre y post analítico cada vez más automatizado. La consolidación se refiere a la combinación de estaciones analíticas de diferentes áreas en un espacio común (figura 1).



Concepto de Integración y Consolidación

Adaptado de Barreiro J, Signo, 2004

Figura 1. Concepto de integración y consolidación

De especial relevancia en la década de los 90 es el modelo "Core lab" ("Más rentabilidad proceso productivo") desarrollado por Pascual y cols. (4) en el que se establecen distintas áreas y que su mayor novedad es la creación de una gran área de automatización, que incluye todas las pruebas automatizables. Con esto, desaparece el concepto de especialidad sustituyéndolo, por los conceptos de integración y consolidación. Algunos autores han mostrado un ahorro anual de 1.300.000 \$/año tras procesos consolidación (5).

Consiste en un área técnica de automatización multidisciplinaria (Analizadores y Técnicos Especialistas en Laboratorio (TEL)), donde se realizarán los procedimientos totalmente automatizados (figura 1). Se evita la duplicación innecesaria de equipos y se pueden cubrir las necesidades de realización de exploraciones urgentes, lo que convencionalmente se entiende por laboratorio de urgencias. Así mismo, se pueden incluir Áreas técnicas específicas (Analizadores y TEL) que corresponden a áreas de procedimientos de examen específicos, que precisan de una mayor especialización. Si el desarrollo tecnológico y la demanda lo permiten, algunos de estos procedimientos se transferirán al área de automatización (microscopía de fluorescencia, citometría, espectrometría de absorción atómica, biología molecular, etc.).

El área cognitiva (incluye pruebas, su fisiopatología y facultativos) tiene como objetivo fundamental incidir en la práctica clínica optimizando la producción de información útil y la utilización de las pruebas de laboratorio. La integración y uso apropiado de la información generada permite una participación activa en el proceso asistencial. Esta área desarrolla las funciones de Validación e Interpretación de los resultados de las pruebas que le son propias, la aplicación y desarrollo de nuevos procedimientos. Así mismo, se decide si un determinado procedimiento debe incorporarse en la práctica habitual y colabora con los médicos clínicos y con los facultativos de otras áreas cognitivas. En este sentido, se pueden tomar decisiones sobre la inclusión de las pruebas en los protocolos y guías de práctica clínica asistencial, así como sus indicaciones. Para la

elaboración de guías de utilización de pruebas diagnósticas, las revisiones sistemáticas sobre este campo aportan pruebas rigurosas sobre su eficacia. En esta área se establece y supervisa, para las pruebas de laboratorio de su competencia, los procedimientos de trabajo, los protocolos de validación de resultados y los requisitos cualitativos entre otros. Además se colabora con el área de automatización en la elección de los procedimientos más idóneos dentro de su competencia. Y las funciones de docencia e Investigación relacionadas con su área.

Por último, las áreas de soporte general que desarrollan funciones que apoyan a las áreas técnicas y de conocimiento. Genéricamente, se pueden distinguir las siguientes áreas:

- Área cualitativa: funciones las clásicas de control y garantía de la calidad, de todos los procesos e instrumentos.
- Área informática: funciones relacionadas con un sistema informático que cubra íntegramente las necesidades de tratamiento de la información presente en el conjunto de áreas del laboratorio clínico y, eventualmente, su integración en los niveles institucionales superiores, ya sean asistenciales, contables, logísticas.
- Área docente: responsable de la formación continuada de todo el personal.
- Área de investigación y desarrollo.
- Área logística: responsable de la provisión de reactivos y otros elementos necesarios, aspectos de mantenimiento y reparación de instrumentos y de la administración del almacén.

- Área de personal: responsable de aplicar la política de recursos humanos, establecer la asignación de cargas de trabajo, turnos, etc...
- Área administrativa: responsable del seguimiento presupuestario, análisis y previsión de costes, facturación y cobro de servicios.

La definición de áreas independientes o que sean el resultado de la fusión de las anteriormente descritas dependerá del tamaño y características del laboratorio clínico y, eventualmente, de la institución a la que pertenezca.

A comienzos del siglo XXI, la visión del laboratorio ya es de una organización empresarial, basada en la gestión por procesos y totalmente orientada a satisfacer al cliente. Ya se habla de competitividad y la manera de diferenciarse ante el producto de calidad ofrecido por todos es el aseguramiento de calidad de todo el servicio. Se empieza a hablar de satisfacción del cliente, tiempos de respuesta, "valor añadido" de los resultados del laboratorio y de la importancia de la etapas pre y post-analítica. En este sentido surgieron las iniciativas propiciadas por parte de los organismos públicos (País Vasco, Cataluña) o particulares (Comunidad Valenciana) de implantar un sistema de aseguramiento de la calidad acorde a una norma y obtener una certificación del mismo.

De los diferentes modelos de sistemas cualitológicos, el más ampliamente difundido en el ámbito de las ciencias del laboratorio clínico fue el modelo de aseguramiento de la calidad descrito en las normas UNE-EN-ISO 9001:2000 (6).

Sus directrices en líneas generales son: documenta lo que haces, haz lo que documentas, produce la calidad de producto y servicio que has prometido a tu cliente.

En la actualidad existe la norma UNE-EN-ISO 15189:2013 Laboratorios clínicos - Requisitos particulares para la calidad y la competencia, específica del Laboratorio Clínico (7), siendo la finalidad de esta norma corroborar que la entidad acreditada es competente para realizar unas determinadas tareas o funciones.

El Laboratorio Clínico parecía dirigirse hacia la Automatización Total con grandes laboratorios totalmente robotizados (8,9). Pero la enorme inversión inicial no siempre se traduce en ahorro por esta razón en Japón existe la tendencia a volver a laboratorios más pequeños (10). Otros expresan que sí ahorran. Sin embargo, debido a los elevados costes, la tendencia parece haberse desviado a la Automatización Modular, es decir la creación de Módulos seleccionados para integrar necesidades de un laboratorio, incluida la fase pre-analítica.

1.2.3. Evolución de los Laboratorios: perspectivas actuales.

En la actualidad, en relación al Laboratorio Clínico, han quedado atrás los tiempos de centrarse en la tecnología y en los procesos. En la práctica, entre las organizaciones líderes del Laboratorio Clínico existen 2 modelos o tendencias

muy dispares. El modelo centrado en la normativa de calidad ISO 15189:2013 y el modelo centrado en el paciente.

1.2.4. Evolución de los Laboratorios: perspectivas actuales: El modelo centrado en la normativa de calidad ISO 15189:2013.

La norma se implanta con el objeto de: “Asegurar la calidad y la competencia técnica de los laboratorios clínicos”. Mediante la identificación y definición de los requisitos mínimos para un correcto funcionamiento de un Laboratorio Clínico, desde el punto de vista de calidad y de competencia técnica. Reconoce la importancia del Laboratorio Clínico como pilar básico y punto de partida para la emisión de un diagnóstico médico a partir de unos datos.

1.2.5. Evolución de los Laboratorios: perspectivas actuales. El modelo centrado en el paciente.

La tendencia actual en la Sanidad Española es de orientar la atención del paciente hacia el ciudadano. Hace años solo se consideraba la calidad científico-técnica de los cuidados médicos, hasta que se amplió el concepto hacia la consecución de la satisfacción del paciente, siendo en la actualidad el ciudadano el eje central de la atención al paciente.

1.3. EL CICLO DEL LABORATORIO

El ciclo del laboratorio consiste en las distintas etapas encadenadas y secuenciales que se realizan en el Laboratorio Clínico para conseguir el objetivo de la contribución al diagnóstico, prevención y monitorización de las enfermedades.

1.3.1 El ciclo del Laboratorio: antecedentes históricos

Durante las últimas décadas, el profesional del Laboratorio Clínico ha enfocado sus esfuerzos en la mejora de las etapas que ocurren físicamente en el Laboratorio Clínico. En la calidad técnica de los datos emitidos por el laboratorio. Para alcanzar dicho objetivo se empleaban todas las herramientas disponibles para conseguir la mejora de la calidad en cada uno de los pasos de la fase pre-analítica, desde la identificación del paciente (11) y su preparación previa al análisis a la toma de muestras (12-17), transporte (18), y de la fase post-analítica como la mejora del tiempo de respuesta (19-10) y el informe del valor crítico (21,23) y de alerta (24).

1.3.2 El ciclo del Laboratorio: actualidad

En la actualidad se consideran cinco etapas (25) en el proceso total del laboratorio (TTP, *total testing process*). El TTP alcanza desde el momento en que el médico solicita las pruebas, denominada etapa pre-pre-analítica, hasta que

las interpreta llamada etapa post-post-analítica, quedando entre ellas las clásicas etapas pre-analítica, analítica y post-analítica. Dado que el laboratorio interviene en el 70% de los procesos médicos (1), es fundamental para la seguridad del paciente la seguridad en el laboratorio, la cual se consigue mediante el control y aseguramiento de cada una de las fases del ciclo del laboratorio. Por lo tanto, es imprescindible establecer líneas estratégicas para lograr minimizar los errores del laboratorio (26). La progresiva automatización ocurrida en las últimas décadas ha propiciado que dichos errores disminuyan a lo largo de los años. No obstante, este descenso ha sido en términos relativos, pues la propia automatización ha incrementado enormemente el número de informes y por tanto, también el número de errores en términos absolutos (27).

Se considera error de laboratorio cualquier defecto o “fallo de la calidad” que ocurra en cualquiera de las etapas del ciclo de laboratorio. Según la Organización ISO, el error de laboratorio se define como el fallo de una acción planificada o el uso de un plan erróneo para alcanzar un objetivo (7). Puede ocurrir en cualquier momento del ciclo del laboratorio desde la solicitud de análisis hasta el informe de resultados y su adecuada interpretación y toma de decisiones ante el mismo (28). Por tanto, los errores pueden ocurrir “fuera” del laboratorio en la etapa pre-pre-analítica o de solicitud de pruebas o en la etapa post-post-analítica o de interpretación del informe (29,30).

Según el concepto “*brain to brain loop*” desarrollado por Lundberg en 1981 (31), la generación de cualquier resultado de pruebas del laboratorio incluye nueve pasos (figura 2) que son: solicitud, toma de muestras, identificación de la muestra, transporte, preparación, análisis propiamente dicho, informe de resultados, interpretación y acción. Cualquiera de los pasos es susceptible de error (25,32). Es tarea del profesional del Laboratorio Clínico utilizar todas las herramientas a su alcance para la mejora de cada una de las distintas etapas del ciclo del laboratorio.

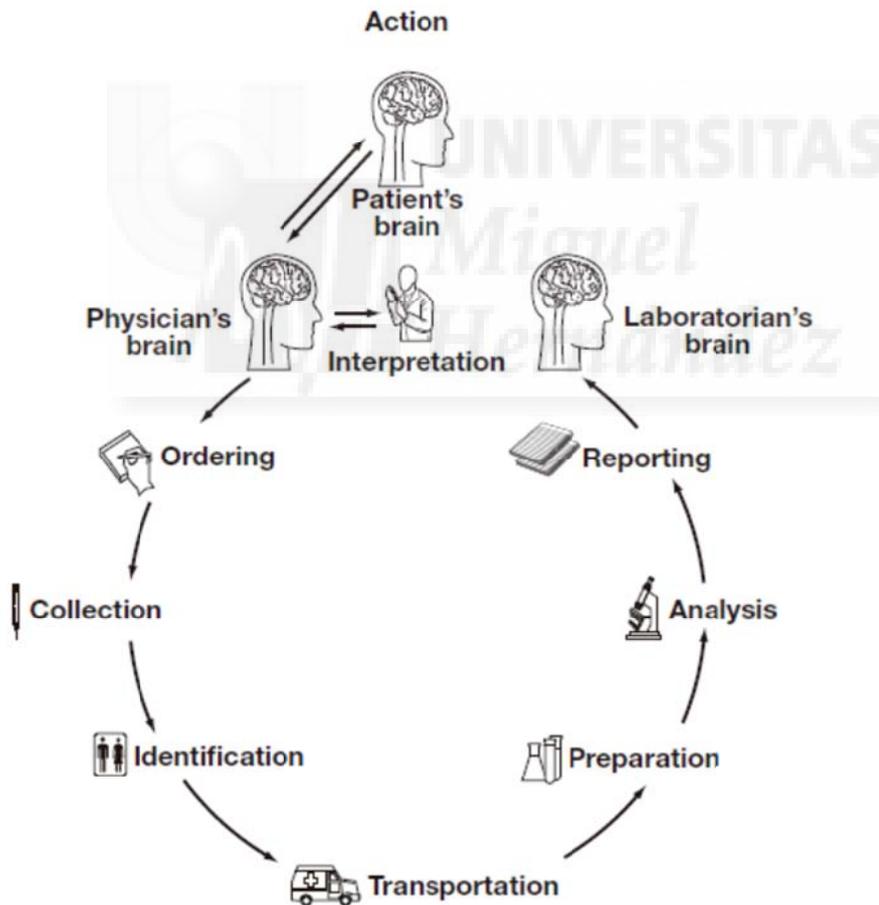


Figura 2: concepto “*brain to brain loop*” desarrollado por Lundberg (30)

1.3.3 El Sistema de Información de Laboratorio

El Sistema de Información de Laboratorio (SIL) gestiona los laboratorios de Bioquímica, Hematología, y Microbiología en su concepto más amplio, con funcionalidades completas para el manejo de la información generada en los diversos procesos analíticos.

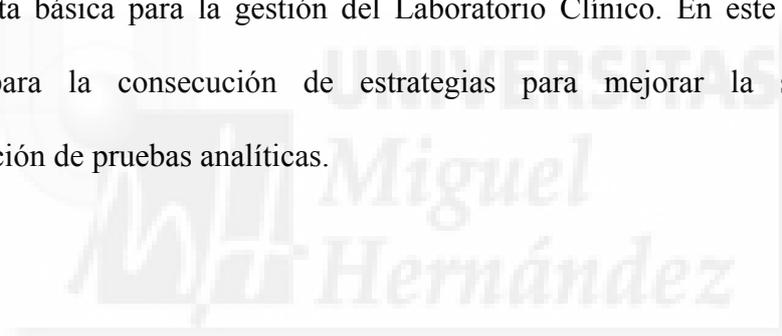
Los procesos que maneja son la entrada de peticiones al sistema que es un proceso de gestión masiva de información que usualmente debe realizarse en poco tiempo y por métodos diversos, condicionando el correcto funcionamiento posterior del proceso pre analítico, analítico y post analítico. Se introducen de forma manual u automatizada los datos demográficos de cada paciente, y las pruebas solicitadas.

Las listas de trabajo solo se utilizan en la actualidad cuando las pruebas solicitadas se procesan de forma manual, pero en la mayoría de las ocasiones existe una conexión “on line” de cada analizador del laboratorio al SIL. El analizador de manera automática “pregunta” al SIL qué pruebas procesar y también posteriormente envía los resultados de cada prueba.

La gestión y definición de resultados de cada prueba es flexible y fácil. Puede incorporar información múltiple de forma simple, informando mediante un resultado numérico, alfanumérico, textos codificados o libres, o combinaciones de las anteriores opciones.

Los procesos de validación de los resultados de las pruebas por parte del facultativo del laboratorio son especialmente importantes en el SIL. Tratan los SIL de ofrecer la máxima información sobre el paciente de forma simple y así facilitar dicha verificación que conduce a que el informe de resultados ya esté disponible para su impresión o envío informatizado a la historia clínica del paciente.

El SIL también dispone de utilidades para el acceso a estadísticas de actividad del laboratorio y también para el control de calidad, siendo una herramienta básica para la gestión del Laboratorio Clínico. En este sentido, se emplea para la consecución de estrategias para mejorar la solicitud e interpretación de pruebas analíticas.



1.4. FASE PRE-PRE ANALÍTICA.

Los datos recientes sobre los errores en la fase pre-pre analítica ponen de manifiesto que los desaciertos en la solicitud de las pruebas inapropiadas al diagnóstico, representan aproximadamente el 55% de los incidentes relacionados con diagnósticos fallidos o retrasados en el medio ambulatorio (33-35). De hecho, conseguir un uso adecuado de los procedimientos diagnósticos y de tratamiento es uno de los principales deberes de los trabajadores sanitarios, y orientará a las organizaciones hacia los procedimientos más eficientes y seguros (36). Una prueba solicitada inadecuadamente supone una cuestión importante para la seguridad del paciente (37). Una infra solicitud puede conducir a un diagnóstico equivocado. Por otro lado, la sobre solicitud produce gastos innecesarios (38, 39). Generalmente el screening de la población se realiza a través de un panel de pruebas. Con frecuencia se solicitan baterías de test con el fin de detectar la enfermedad. Es objeto de debate hasta qué punto son útiles dichos paneles (40). En la actualidad, existe controversia en cuanto a su rentabilidad (41). La opción de solicitar la prueba de forma individualizada en lugar de como un componente de perfil, consigue que exista una reflexión previa en relación a la situación clínica individual del paciente. Tal como hace más de 100 años se aseveró, existe el peligro de que los hallazgos de laboratorio tomen el lugar del razonamiento clínico que nuestros antepasados utilizaban para tal propósito (42). De hecho, es importante tratar de reducir el volumen de pruebas que la evidencia científica ha referido como redundantes (43).

1.4.1. Fase pre-pre analítica: ventaja en la reducción de la tasa de solicitudes inapropiadas.

Una adecuada solicitud de las pruebas de laboratorio genera muchas ventajas. En primer lugar, reduce los costes del laboratorio. El coste aislado de una sola prueba individualmente puede ser bajo, pero la solicitud de numerosos test en el tiempo puede generar un elevado coste a la sanidad (44).

En segundo lugar, la disminución de la incidencia de resultados falsos positivos por el hecho de solicitar las pruebas en poblaciones de baja prevalencia (37). En tercer lugar, la disminución global de la solicitud de pruebas de laboratorio. El aumento considerable en el volumen de las pruebas de laboratorio en los últimos años ha generado una sobrecarga que imposibilita la atención necesaria a las pruebas solicitadas adecuadamente. Es decir imposibilita proporcionar información clínica de laboratorio en lugar de simplemente reportar datos de laboratorio. De hecho, existe el peligro de convertir al laboratorio en una máquina dispensadora de datos en lugar de una organización moderna que genere información individualizada. Por otra parte, los resultados de pruebas innecesarias pueden ocultar o enmascarar la información de laboratorio con alto valor clínico, importantes para la toma de decisiones clínicas, generando un vínculo entre una fase pre-pre-analítica adecuada y consecuentemente la adecuada interpretación.

En resumen, la promoción y logro de una solicitud apropiada tiene multitud de ventajas. De hecho carece de importancia cualquier mejora que instauremos en todo el ciclo del laboratorio si la prueba fue inapropiadamente solicitada.

1.4.2. Fase pre-pre analítica. Errores en la fase pre-pre analítica: efectos adversos.

El impacto de los errores de laboratorio en la fase pre pre analítica, generará consultas adicionales que crean incomodidad y mayores costes a los pacientes y al sistema de salud. La disponibilidad de pruebas bioquímicas para la detección tanto de pacientes sintomáticos como asintomáticos se ha traducido en una clara sobre solicitud, y un marcado aumento de resultados anormales, que han de ser interpretados por los médicos (45-55).

De hecho, los resultados patológicos de las pruebas de laboratorio pueden ser el primer indicio de una enfermedad subclínica y por lo tanto guiar hacia una nueva evaluación de diagnóstico (56), siendo la historia, el examen físico y el uso de marcadores más específicas los que ayudarán a estrechar el diagnóstico diferencial (57, 58).

Sin embargo, los médicos de atención primaria frecuentemente se encuentran con pacientes asintomáticos que presentan valores patológicos de pruebas de laboratorio. De hecho, las alteraciones aisladas de marcadores bioquímicos en un

paciente aparentemente sano es un reto diario para el clínico (59). Como ejemplo, de un 1% a 4% de los pacientes asintomáticos exhibirá pruebas hepáticas anormales (60). El primer paso será repetir la prueba para confirmar el resultado. Esta confirmación es necesaria puesto que los resultados falsos positivos generados ya sean por solicitud de pruebas en una población con baja prevalencia de la enfermedad o por la naturaleza estadística de los valores de referencia, pueden producir daños devastadores. El paciente ansioso emprende un largo viaje para someterse a las pruebas diagnósticas adicionales, generalmente más caras que la original, o para acudir a nuevas consultas médicas, para finalmente, por suerte, ser diagnosticados como sanos, después de pasar por el "síndrome de Ulises" (61). O aun peor, puede sufrir el "síndrome enfermo imaginario" (38) (figura 3) para convertirse en un enfermo imaginario o "persona con valor anormal de laboratorio" (62).

En resumen, las pruebas de laboratorio son un ejemplo clásico de "*Little ticket test*" (44), cada una es muy barata, pero ya que están muy solicitadas generan enormes costes económicos. Además, generan gastos suplementarios, como pruebas de diagnóstico innecesarias, consultas, y efectos adversos en los pacientes, incluso físicos y psicológicos. Será necesario desarrollar estrategias en consenso con los médicos para una mejorar la adecuación en la demanda de pruebas (63-66).



Figura 3: grabado titulado “Le malade imaginaire” realizado en el siglo XVII recreando la obra de Molière “El enfermo imaginario”. Pertenece actualmente a la biblioteca nacional de Francia.

1.5. FASE POST-POST ANALÍTICA.

La evidencia demuestra que las etapas pre-pre y post-post-analíticas son las más propensas a errores. La mayoría de los errores se identifican en los pasos fuera del laboratorio. En un enfoque centrado en el paciente para la prestación de servicios de atención de salud, existe la necesidad de investigar, en el TTP, cualquier posible defecto que puede tener un impacto negativo en el paciente.

En este contexto, es esencial asegurar que los pacientes reciban el adecuado seguimiento de los resultados de las pruebas. Para ello son necesarios 5 pasos:

- Comunicación del resultado por laboratorio
- Recepción del resultado por el proveedor correcto
- Revisión del mismo
- Interpretación correcta del resultado
- Seguimiento apropiado para el paciente

1.6. MODULACIÓN DE LA DEMANDA ANALÍTICA.

Existen excelentes revisiones al respecto (37,40,67,68), que se resumen a continuación.

1.6.1. Modulación de la demanda analítica. Introducción.

Puesto que los datos de laboratorio intervienen en el 70% de los procesos médicos (1), el profesional del laboratorio clínico puede contribuir considerablemente a la mejora del resultado en el paciente.

Promocionando una adecuada solicitud de las pruebas de laboratorio y generando conocimiento en lugar de datos, no solo se obtendrá el mejor resultado en el paciente, sino también en la sociedad logrando la máxima eficiencia diagnóstica.

Además se consigue esta mejora en el resultado del paciente en el 70% de las decisiones clínicas, consumiendo menos del 5% del gasto sanitario. (69).

1.6.2. Modulación de la demanda analítica. Definiciones.

La Real Academia define el proceso de adecuación a la acción de aplicar a cada cosa lo que le es propio y más conveniente, considerando como propio sus características peculiares.

Cada prueba de laboratorio es una herramienta diagnóstica en sí. Posee unas características peculiares que no son las mismas en todos los contextos sino que cambian según el marco en que se aplique. Varían según se utilice con un fin diagnóstico, de monitorización o de prevención. Así mismo, son diferentes en cada enfermedad en particular con sus inherentes características de sensibilidad y especificidad. Incluso en cada enfermedad su aplicación puede mostrar unos resultados muy diferentes, según el punto de corte que se decida como adecuado para dicotomizar a la población en sanos o en enfermos o en relación a la prevalencia en la población. De ahí deriva la importancia de la intervención del profesional del laboratorio, el experto de la prueba en sí, y de su implicación en esta fase del proceso clínico asistencial.

Smellie definió el test inapropiado como “aquel que podría ser evitado sin que se produzca un detrimento significativo en el cuidado del paciente” (67) y la

adecuación, modulación o gestión de la demanda como la manipulación de la utilización de un recurso de salud para maximizar su utilidad (36).

Es fundamental diferenciar el término control de la demanda, siempre asociado a restringirla por referirse a estrategias conducentes a disminuir la demanda de pruebas (36) y que realmente tiene una connotación muy economicista, del término de adecuación, modulación o gestión de la demanda que se refiere a asegurar la apropiada solicitud.

Aunque clásicamente la inadecuación en la solicitud de las pruebas se refería a la demanda de un exceso de pruebas (37), en la actualidad también se considera la inadecuación al defecto en la solicitud, relacionándose con la eficiencia diagnóstica (64,66). En este contexto, adecuar la demanda no solo se referirá a la disminución de la solicitud de las pruebas innecesarias sino también al aumento de las necesarias. El término contrario, inadecuación, se referirá a la inadecuación por exceso al solicitarse pruebas no relacionadas con la sospecha diagnóstica, y también a la inadecuación por defecto al no solicitar las pruebas relacionadas con la sospecha diagnóstica. La solución del primer caso claramente disminuirá el gasto en el laboratorio, sin embargo la solución de la inadecuación por defecto generará un mayor gasto en el laboratorio, aunque generalmente producirá un ahorro global mayor al sistema de salud que el caso anterior puesto que al permitir un adecuado diagnóstico minimizará los gastos derivados de las complicaciones médicas. Los beneficios de la detección de inadecuación por defecto además versarán sobre el paciente que ganará en términos de salud y calidad de vida.

De forma que el término adecuación de la demanda no siempre es sinónimo de ahorro en el laboratorio. En este contexto será de suma importancia disponer de indicadores de resultado, relacionados principalmente con la mejora en el diagnóstico, calidad de vida del paciente o coste para así valorar el ahorro en el sistema sanitario global.

1.6.3. La inadecuación de la demanda en la literatura.

Se ha referido una inadecuación por exceso de un 5 a un 96% en estudios de revisión de historias clínicas por criterios implícitos o explícitos (37, 70,71) y del 25 al 40% en otros (72).

Contrariamente a la inadecuación por exceso que ha sido ampliamente investigada, existen escasos estudios sobre la inadecuación por defecto. En uno de éstos, se objetivó una inadecuación por defecto en la solicitud de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes diabéticos según lo estipulado en las guías clínicas (73,74). En otra investigación, se objetivó una inadecuación por defecto en la solicitud de calcio que estaba suponiendo no detectar hiperparatiroidismo primario (HPTP) asintomático (62) en 24 pacientes.

1.6.4. Modulación de la demanda analítica. Causas de la inadecuación en la solicitud de las pruebas.

Los motivos de la demanda 'inapropiada' puede atribuirse (36) al laboratorio, al médico solicitante y a factores inherentes a todo el sistema.

1.6.4.1. Modulación de la demanda analítica. Causas de la inadecuación en la solicitud de las pruebas. Laboratorio.

Desde el laboratorio se pueden cometer numerosos errores que derivarán en una demanda analítica 'inapropiada':

- La realización de pruebas inadecuadas no solicitadas (por ejemplo mediante pruebas reflejas)
- Un defecto en el diseño del volante de petición o solicitud electrónica
- La promoción del uso de perfiles muy exhaustivos o no consensuados con los médicos
- La falta de revisión periódica de la cartera de servicios, ofreciendo en consecuencia pruebas obsoletas; no promoviendo la disminución de solicitud de pruebas superadas por otras de mayor potencial diagnóstico. Por ejemplo creatinquinasa frente a troponina.
- Favorecer la introducción de pruebas en la cartera de servicios sin disponer de la suficiente evidencia científica acerca de su utilidad

- La falta de evaluación del seguimiento de los protocolos consensuados cuando se introducen nuevos marcadores.

1.6.4.2. Modulación de la demanda analítica. Causas de la inadecuación en la solicitud de las pruebas. Médico solicitante.

La inadecuación en la solicitud de pruebas analíticas por parte del médico se ve influida por la alta presión asistencial puesto que, en ocasiones, es más rápido solicitar un análisis que realizar una cuidadosa historia clínica. Otros factores son, en algunos casos, la falta de experiencia y/o conocimiento de la evidencia científica o de la interpretación del informe así como el desconocimiento del coste de las pruebas. Finalmente, debido al aumento de los litigios, cada vez más se realiza una medicina defensiva con un consecuente aumento de solicitud de pruebas analíticas que no siempre están indicadas.

1.6.4.3. Modulación de la demanda analítica. Causas de la inadecuación en la solicitud de las pruebas. Paciente.

Hemos evolucionado de una relación médico-paciente paternalista en la que el médico como referente experto en la salud del paciente decidía unilateralmente el mejor abordaje del mismo, a un modelo centrado en el paciente en el que el médico poseedor de unos conocimientos y el paciente intercambian información y se toman decisiones conjuntas.

En este sentido el paciente, cada vez “más informado” mediante internet y los medios de comunicación, exige más exploraciones complementarias al médico. De hecho, a nivel social, existe una tendencia a confiar más en las pruebas complementarias que en el criterio clínico del médico.

1.6.4.4. Modulación de la demanda analítica. Causas de la inadecuación en la solicitud de las pruebas. Factores inherentes a todo el sistema.

También son muy relevantes los factores inherentes a todo el sistema como un déficit en los sistemas de información que puede dificultar el acceso a resultados previos o solicitados por otros especialistas y que conlleva en muchos casos la repetición de pruebas analíticas ya realizadas previamente. La falta de una identificación única por paciente también puede derivar en peticiones suplementarias que aumentarán el gasto y provocarán una serie de procedimientos innecesarios para los pacientes como una nueva extracción de sangre.

1.6.5. Modulación de la demanda analítica. Necesidad de corregir la inadecuación de la demanda.

Existen múltiples razones que se listan a continuación que indican la conveniencia de reducir la inadecuación en la solicitud de las pruebas de laboratorio, sobretodo

en el contexto socioeconómico actual en el que hay que considerar todavía más el concepto de coste-oportunidad, intentando dirigir nuestros esfuerzos a conseguir la máxima información con el menor número de pruebas (75).

1.6.5.1. Modulación de la demanda analítica. Necesidad de corregir la inadecuación de la demanda: El enorme incremento en la demanda de las pruebas de laboratorio.

Este incremento en la demanda de pruebas de laboratorio se ha descrito en todos los países, incluido España (76) y sobretodo la altísima variabilidad en la solicitud entre las diferentes poblaciones que no se explica por variaciones demográficas, ni por factores sociales o de otro tipo. (77).

1.6.5.2. Modulación de la demanda analítica. Necesidad de corregir la inadecuación de la demanda: La mejora del resultado clínico en el paciente.

La principal razón será la mejora del resultado clínico en el paciente, que además producirá un ahorro en la economía de la salud en general (78). Esto se consigue principalmente con una disminución de la inadecuación por defecto, al promover el diagnóstico temprano de determinadas enfermedades que puede mejorar su pronóstico, la calidad de vida del paciente y a su vez una disminución de los costes al sistema sanitario global.

1.6.5.3. Modulación de la demanda analítica. Necesidad de corregir la inadecuación de la demanda: La disminución del coste de la prueba inadecuadamente solicitada.

Aunque la prueba de laboratorio en sí es barata, pertenece al grupo de tecnologías diagnósticas denominadas “*little ticket test*” que generan alto gasto global a la sanidad al solicitarse en muy alta cantidad (44).

1.6.5.4. Modulación de la demanda analítica. Necesidad de corregir la inadecuación de la demanda: La disminución de los costes asociados a los resultados falsos positivos.

Es bien conocido, que aunque la prueba de laboratorio sea en general barata, puede resultar a la larga muy cara si se genera un resultado falso positivo por solicitarse en poblaciones de baja prevalencia de la enfermedad a diagnosticar o por la naturaleza estadística de los valores de referencia, refiriendo la paradoja de Rao un aumento exponencial de los resultados falsos positivos al aumentar la solicitud de las pruebas (79). El resultado falso positivo también genera el Síndrome de Ulises (80,81). El enfermo, al igual que el héroe de Ítaca en la guerra del Peloponeso, comienza un itinerario de solicitud de pruebas diagnósticas generalmente más caras que la original de laboratorio y de consultas médicas para, como Ulises, terminando sin un diagnóstico, porque es inexistente, pero

agotado y ansioso. O lo que es peor, puede convertirse en lo que se refiere como “el síndrome del enfermo imaginario” (38). Las estrategias enfocadas a disminuir la demanda y en consecuencia los resultados falsos positivos, mejorarán la seguridad del paciente (26). Disminuyendo los resultados falsos positivos, no solo se evitan los costes de la posible segunda flebotomía o de otras pruebas diagnósticas innecesarias generalmente más caras que las de laboratorio, sino también los costes colaterales que producen radiaciones innecesarias, la pérdida de horas de trabajo y de la calidad de vida del paciente.

1.6.5.5. Modulación de la demanda analítica. Necesidad de corregir la inadecuación de la demanda: la mejora en la interpretación de las pruebas de laboratorio.

Se ha referido que en la actualidad los resultados de las pruebas con alto valor diagnóstico pueden quedar “escondidos” por los de las pruebas que sirven de “comparsa” dándose la paradoja de que al aumentar la solicitud de las pruebas puede disminuir el valor aportado del laboratorio (81). De hecho, no se refirió un aumento en el diagnóstico cuando se establecieron los analizadores multicanales en la década de los setenta (82) apostándose ahora por realizar el diagnóstico, y obtener la máxima información, con el menor número de pruebas (75).

1.6.5.6. Modulación de la demanda analítica. Necesidad de corregir la inadecuación de la demanda: obligación del profesional del laboratorio.

Desde la introducción del concepto de laboratorio como “*Brain to Brain Loop*” (28) o “*Total Testing Process*” (31), es un “deber” del profesional del laboratorio actuar en el exterior de sus paredes al considerarse su función desde que el médico solicita un análisis hasta que lo interpreta (83).

1.6.5.7. Modulación de la demanda analítica. Necesidad de corregir la inadecuación de la demanda: La mejora en la inadecuación de otros procesos del hospital.

Puesto que el laboratorio es un servicio central e interviene en tantos procesos médicos, se ha descrito que al solucionar la inadecuación en la solicitud de pruebas de laboratorio, colateralmente se adecuan otros procesos del hospital (70).

1.6.5.8. Modulación de la demanda analítica. Necesidad de corregir la inadecuación de la demanda: los recursos generados para la instauración de pruebas emergentes con alta potencia diagnóstica.

Es de desear que los recursos generados cuando se establecen estrategias para disminuir la inadecuación de pruebas de laboratorio se reutilicen en la

instauración de pruebas emergentes con alta potencia diagnóstica, o en el cribado poblacional de enfermedades (62).

1.6.5.9. Modulación de la demanda analítica. Necesidad de corregir la inadecuación de la demanda: la ilusión generada al realizar las intervenciones.

Para una correcta implantación de estrategias de adecuación de la demanda es necesaria la cooperación interdepartamental. Esa comunicación entre diferentes especialistas crea ilusión y también una reacción en cadena que estimula a la puesta en marcha de más estrategias y proyectos en común.

1.6.6. Modulación de la demanda analítica. Estrategias dirigidas a corregir la inadecuación de la demanda.

Las estrategias dirigidas a adecuar la demanda de las pruebas de laboratorio se clasifican o basan en los siguientes epígrafes (40):

- Educativos
- Guías clínicas
- Sistemas de Información
- Información del número y coste de las pruebas solicitadas
- Eliminación de las pruebas del volante de solicitud
- Restricción del número de pruebas a solicitar
- Intervención del especialista en diagnóstico

Las estrategias educacionales o basadas en guías clínicas de forma aislada suelen mostrar un efecto limitado. Vuelven a la línea de base después de finalizar la intervención, lo que sugiere la necesidad de un continuo proceso de mejora. Sin embargo, a pesar del efecto limitado de dichas estrategias tradicionales basadas en la educación, la educación es un complemento necesario y eficaz en cualquier intervención (40).

Es bien sabido que las estrategias e intervenciones educacionales continuas son muy enriquecedoras y tienen un gran impacto. No obstante, no han sido ampliamente empleadas tradicionalmente debido probablemente a su alto coste y la gran cantidad de profesionales que intervienen en la demanda de pruebas analíticas. Actualmente, gracias al sistema de información es posible realizar una educación continua a los profesionales sanitarios mediante mensajes automáticos en las hojas de resultados cuando los mismos hayan realizado errores de petición. Así a través de la informatización e integración del laboratorio es posible realizar una educación continua sin costes económicos adicionales.

1.7. INTRODUCCIÓN AL PRIMER ARTÍCULO EN EL QUE SE BASA LA PRESENTE TESIS DOCTORAL:

Salinas M, López-Garrigós M, Asencio A, Leiva-Salinas M, Lugo J, Leiva-Salinas C. Laboratory utilization improvement through a computer-aided algorithm developed with general practitioners. Clin Chem Lab Med. 2014 Dec 2. pii:/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2014-0762/cclm-2014-0762.xml. doi: 10.1515/cclm-2014-0762

Health care costs have grown gradually over the last years. Conversely, countries' revenues are not increasing in parallel hence the best service for money is required. One of the main duties of healthcare professionals is the appropriate use of diagnostic and therapeutic tools which guide health systems to more efficient patient management (1). Currently, achieving an appropriate test requesting is not a clinicians' responsibility but a shared commitment between the laboratory professionals and requesting physicians (2).

In general, the cost of an individual laboratory test is low (3). In fact, when strategies are introduced to receive an appropriate request (4-6), we gain more benefits by avoiding the secondary adverse effects of inappropriate requests than the direct economic savings generated per the unprocessed test "per se" (2). The first step to solve this harmful issue is to detect the real test inappropriateness. Traditionally, this has been detected and analysed in prospective studies by the revision of patients' medical records, however this is a long and rather costly process (7). Another method is to study the regional differences of test requesting (8, 9). Studies performed in Spain have shown a high variability in test requesting between regions (10, 11). Primary care requesting varies significantly between areas and also when comparing to other countries (12). Through this study, we

hope to gain adequate information to design, establish, and monitor strategies to solve requesting appropriateness, through process and outcome appropriateness indicators (13, 14).



1.8. INTRODUCCIÓN AL SEGUNDO ARTÍCULO EN EL QUE SE BASA LA PRESENTE TESIS DOCTORAL:

Salinas M, López-Garrigós M, Flores E, Leiva-Salinas M, Ahumada M, Leiva-Salinas C. Education and communication is the key for the successful management of vitamin D test requesting.. Biochem Med (Zagreb). 2015; 25:237-241.

The laboratory total testing process begins when the clinician considers what test to order according to its clinical suspicion, and finishes with interpretation of the results. Although traditionally the brain of the requesting clinician has always been part of the Lundberg brain to brain circle (1), it was not until recently when the laboratorian's brain was included (2). In fact, nowadays, the laboratory professional should oversee and improve the pre-pre analytical and post-post analytical phases.

The measurement of Vitamin D status is a peculiar case in Laboratory Medicine. It is well known that vitamin D is a hormone precursor that is present in two forms: Ergocalciferol or vitamin D₂ and cholecalciferol or vitamin D₃ that is synthesized from 7-dehydrocholesterol in the skin by sunlight. Once synthesized, the vitamin D binding protein transports the vitamin D₃ to the liver where it is hydroxylated to 25 hydroxyvitamin D (25(OH)D), the inactive form of vitamin D, and then to the kidneys where it is again hydroxylated by the enzyme 1- α -hydroxylase to 1,25 hydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D), its active form. The peculiarity lies in the fact that we usually do not evaluate 1,25(OH)₂D, the active form. In contrast to expectation, the recommended test to measure vitamin D nutritional status, is 25(OH)D, since it is the main circulating form, has a long

half-life, its concentration varies less day-to-day with exposure to sun light and dietary intake and its measurement is easier when compared to 1,25(OH)₂D and can be done by means of reliable assay (3).

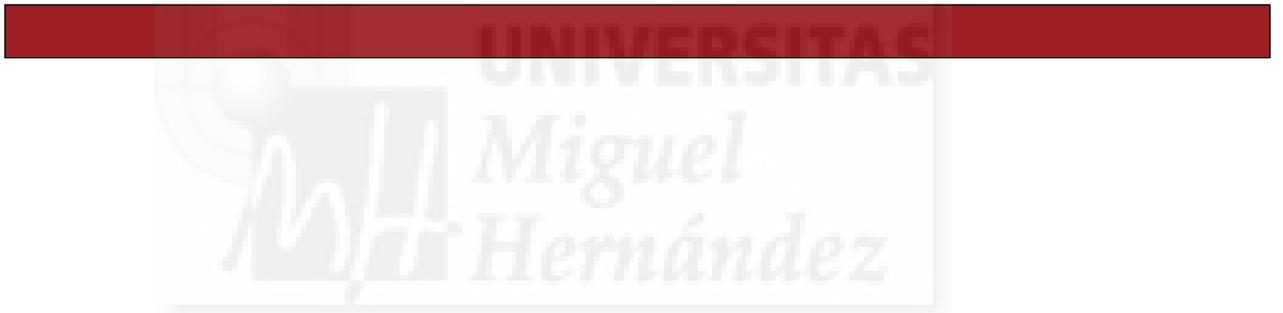
The 1,25(OH)₂D assay should never be used to detect vitamin D deficiency, since its levels may be normal or even elevated as a result of secondary hyperparathyroidism (3, 4). Serum 1,25(OH)₂D is only recommended to monitor certain conditions, such as acquired and inherited disorders in the metabolism of 25(OH)D and phosphate, including chronic kidney disease, hereditary phosphate-losing disorders, oncogenic osteomalacia, pseudovitamin D-deficiency rickets, vitamin D-resistant rickets, as well as chronic granuloma forming disorders such as sarcoidosis and some lymphomas (4).

A low vitamin D level is an established risk factor for osteoporosis. Vitamin D may be also a determinant factor in mortality due to its anti-inflammatory and immune-modulating effects (5). Furthermore, lower serum 25(OH)D levels are associated with prediabetes (6), although the current evidence does not support the notion that vitamin D supplementation improves hyperglycemia, beta cell secretion or insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes (7). Confusion regarding all of the above has probably resulted in a significant increase in the request of vitamin D- related laboratory tests (8).

Our research hypothesis was that through education and communication with the ordering clinician we could improve appropriateness in the request vitamin D tests.



JUSTIFICACIÓN





El laboratorio interviene en más del 70% de las decisiones clínicas de diagnóstico, monitorización y prevención por lo tanto una mejora de la utilización de las pruebas de laboratorio tendrá un gran impacto en la atención al paciente.

En la actualidad el proceso del laboratorio abarca no solo las clásicas fases preanalítica analítica y postanalítica sino también la fase pre-pre analítica en la que el médico decide qué pruebas solicitar y la fase de interpretación del informe o post-post analítica. Es más, se considera que en estas etapas de solicitud e interpretación, es donde se cometen más errores. Por lo tanto, es evidente la necesidad de actuar diseñando, consensuando y estableciendo estrategias para lograr una mejora en ambas etapas y así lograr el mayor beneficio en el paciente.

Cada prueba de laboratorio es una herramienta diagnóstica en sí. Posee unas características peculiares que varían según el contexto clínico (según se emplee un fin diagnóstico, de monitorización o de prevención) y el tipo de enfermedad que posee sus inherentes características de sensibilidad y especificidad. Además en cada enfermedad su aplicación puede mostrar unos resultados muy diferentes, según el punto de corte que se decida como adecuado para dicotomizar a la población en sanos o en enfermos o incluso según la prevalencia en la población en la que se aplique. En este sentido, teniendo en cuenta la complejidad de las pruebas analíticas y que los especialistas en análisis clínicos son expertos en las mismas, es lógico que los analistas se impliquen e intervengan activamente en todas las fases del proceso analítico incluyendo las

que ocurren fuera de las paredes del laboratorio. Por lo tanto, el laboratorio debe protagonizar el diagnóstico diseñando estrategias consensuadas con los clínicos y mediante la educación a los médicos demandantes de pruebas desde el laboratorio.

La adecuación, modulación o gestión de la demanda de pruebas analíticas implica asegurar una adecuada solicitud de las pruebas evitando tanto el exceso como el defecto en la solicitud de las mismas. Si se produce una inadecuación por defecto, es claro el consecuente efecto adverso: no lograremos el diagnóstico, la monitorización o la prevención. Pero la inadecuación por exceso, que es la más estudiada, también provoca daños colaterales como el coste de la prueba en sí, los resultados falsos positivos, los sobrediagnósticos y que los resultados de real valor en la decisión clínica queden camuflados por la gran cantidad de datos obtenidos.

Todo lo expuesto indica la conveniencia de mejorar tanto la solicitud como la interpretación de las pruebas desde el laboratorio. Diseñar, planificar y establecer estrategias en consenso con los médicos, es fundamental para reducir la inadecuación en la solicitud de las pruebas de laboratorio, considerando el concepto de coste-oportunidad, intentando dirigir nuestros esfuerzos a conseguir la máxima información con el menor número de pruebas, para en definitiva mejorar la decisión clínica y en consecuencia el beneficio del paciente. Las estrategias de educación y transmisión de conocimiento a los médicos de familia desde el laboratorio también pueden aportar un importante valor añadido en el complejo proceso diagnóstico y terapéutico del paciente.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS





3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

Mediante estrategias consensuadas entre laboratorio y médicos solicitantes, haciendo uso de SIL, es posible mejorar la solicitud de pruebas de laboratorio así como educar, en la solicitud de pruebas concretas, al conjunto de los médicos solicitantes.

3.2. OBJETIVOS

3.2.1. Objetivo general

Evaluar la mejora de la solicitud de pruebas de laboratorio mediante el diseño de estrategias consensuadas con el médico solicitante haciendo uso de Sistema de Información del Laboratorio (SIL).

3.2.2. Objetivos específicos

Objetivo 1. Demostrar cómo se diseñaron y establecieron estrategias en consenso con los médicos para conseguir una petición de pruebas más adecuada; e ilustrar cómo fueron monitorizadas y evaluadas las estrategias mediante el uso de indicadores.

Objetivo artículo 2. Mostrar cómo la educación en las ciencias de laboratorio clínico y la comunicación a través de comentarios mediante el Sistema de Información de Laboratorio, disminuye la solicitud de pruebas inadecuadas y por lo tanto los costes económicos, promoviendo el uso correcto y la autorregulación de la demanda de pruebas de laboratorio relacionadas con el déficit de vitamina D.



3.2.2.1. Objetivos del primer artículo en el que se basa esta tesis doctoral:

Salinas M, López-Garrigós M, Asencio A, Leiva-Salinas M, Lugo J, Leiva-Salinas C. Laboratory utilization improvement through a computer-aided algorithm developed with general practitioners. Clin Chem Lab Med. 2014 Dec 2. pii:/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2014-0762/cclm-2014-0762.xml. doi: 10.1515/cclm-2014-0762

The aim of this study was to show how strategies were designed and established in consensus with general practitioners (GPs) to aim for a more appropriate laboratory test requesting; and to illustrate how those plans were monitored and evaluated through the use of indicators.

3.2.2.2. Objetivos del segundo artículo en el que se basa esta tesis doctoral:

Salinas M, López-Garrigós M, Flores E, Leiva-Salinas M, Ahumada M, Leiva-Salinas C. Education and communication is the key for the successful management of vitamin D test requesting.. Biochem Med (Zagreb). 2015; 25:237-241.

The aim of this study is to show how education and communication from the clinical laboratory through comments in the Laboratory Information System (LIS), decreases the request of inappropriate tests and hence laboratory costs, promoting the correct use and self-regulation of laboratory tests demand in the study of vitamin D deficiency.



MATERIAL Y MÉTODOS





4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. MATERIAL Y MÉTODOS DEL PRIMER ARTÍCULO:

Salinas M, López-Garrigós M, Asencio A, Leiva-Salinas M, Lugo J, Leiva-Salinas C. Laboratory utilization improvement through a computer-aided algorithm developed with general practitioners. Clin Chem Lab Med. 2014 Dec 2. pii:/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2014-0762/cclm-2014-0762.xml. doi: 10.1515/cclm-2014-0762

4.1.1 Resumen en castellano:

El laboratorio atiende a una población aproximada de 235 000 habitantes, incluyendo 9 centros de atención primaria. Los médicos pueden solicitar todas las pruebas mediante perfiles y también de forma individual. Para estudiar la adecuación en la solicitud de las pruebas, se compararon nuestros patrones de solicitud con los de otras regiones geográficas en reuniones entre laboratorio y médicos de atención primaria. El grupo ideó estrategias que consistían, en la eliminación de pruebas de perfiles (aspartato aminotransferasa (AST), gammaglutamiltranspeptidase (GGT) y fosfato), la eliminación de las pruebas de las solicitudes de GPS (de hierro y transferrina); la sustitución de pruebas (anticuerpo IgA antigliadina); y la medición de la bilirrubina total (TBIL) sólo cuando el valor del índice icterico es superior a 34,2 mmol / L (2 mg / dL). Se analizaron todas las solicitudes de las pruebas en los años posteriores o periodo post-intervención (2012-2013) y en el período pre-intervención (2010-2011), y el TBIL medido en periodo posterior a la intervención. Estudiamos si AST / alanina

aminotransferasa (ALT) y GGT / ALT alcanzaron las metas de los indicadores y se calculó el ahorro económico en el período post-intervención.

4.1.2 Material y métodos del primer artículo en que se basa esta tesis doctoral:

Setting

The laboratory is located at the Public University Hospital of San Juan (Alicante, Spain), a 370-bed suburban community hospital that serves a population of 234,551 inhabitants, including nine different primary care centres (PCC). It receives samples from inpatients, outpatients and primary care patients.

Description of Services

Primary care patients are phlebotomized in the PCC. Their samples are collected by couriers following scheduled routes covering the PCC and are delivered to the laboratory sample reception desk. Laboratory requests are made electronically from the patient's electronic medical record by the GPs and the reports are sent out electronically from the laboratory information system (LIS) to the patient's electronic medical record. Every test can be requested individually. Additionally, several panels of tests were available. The “health check” profile comprised alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), cell blood count (CBC), cholesterol, creatinine, γ -glutamyltranspeptidase (GGT), glucose and tryglicerides. The liver profile contained ALT, AST, GGT, and total bilirubin

(tBil), and the “rheumatology” profile included C-reactive protein, calcium, creatinine, CBC, erythrocyte sedimentation rate (ESR), glucose, phosphate and rheumatoid factor. All tests were measured using a Cobas c 711 [CE marked and US Food and Drug Administration (FDA) approved; Roche Diagnostics, Barcelona, Spain].

Intervention

In three meetings between laboratory and GPs we compared our request patterns to other similar laboratories within other geographic regions (10, 11), and investigated the appropriateness of test requesting.

The group devised strategies that consisted first, in removing AST from the “health check” and “liver” profiles, GGT from the “health check” and phosphate from the “rheumatology” profile. AST test was automatically added again to the liver and health check profiles if ALT value was abnormal and phosphate was added to the rheumatology profile if calcium result was abnormal.

Second, we removed transferrin if requested simultaneously with ferritin, and eliminated iron if not requested simultaneously with ferritin or transferrin (15). Transferrin was automatically added again if ferritin levels were above 400 ng/ml.

Third, we replaced IgA antigliadin antibody (GP-IgA) with IgA antitransglutaminase antibody (TG2-IgA) if patients were older than 2 years (16).

And finally, tBil was measured only if the icteric index value was above 34.2 mmol/l (2 mg/dl), providing strong evidence that in these patients tBil is less than 20.5 mmol/l (<1.2 mg/dl) (17). Otherwise the tBil result is reported through a

comment “with a confidence interval of 99%, total bilirubin result is below 20.5 mmol/l (1.2 mg/dl)” (17). All strategies adopted are summarized in Table 1.

Thereafter, a report was sent to the GP coordinator of every PCC informing them about the proposed strategy, and a two-month reflection period was established to communicate the proposed strategy to every GP and to encourage them to suggest alternative options. This strategy was approved in a last meeting. It was established on 1 January 2012, in an automatic manner through LIS.



1 st group of strategies			
	Test removed	Profile	Action
Remove tests from profiles	AST	Health Check Liver	AST added again if abnormal ALT results
	GGT	Health Check	--
	Phosphate	Rheumatology	Phosphate added again if abnormal calcium results
2 nd group of strategies			
	Test removed	Condition to remove	Action
Remove tests from requests	Transferrin	If requested simultaneously with ferritin	Transferrin is added again if ferritin levels > 400 ng/ml
	Iron	If not requested simultaneously with ferritin or transferrin	--
3 rd group of strategies			
	Test removed	Condition to replace	Action
Replace tests	GP-IgA	Patient older than 2 years	TG2-IgA is added
4 th group of strategies			
	Test not measured	Condition to avoid measurement	Action
Test not performed	tBil	If icteric index value above 34.2 mmol/L (2 mg/dL)	A comment is added as automatic result

Legend: ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, CBC: cell blood count, GGT: gammaglutamiltranspeptidase, tBil: total bilirubin, ESR: erythrocyte sedimentation rate

Table 1 Strategies devised by Laboratory Professionals and General Practitioners.

Analysis

Two types of appropriateness indicators were calculated each month: (1) the ratio of the number of each investigated test (AST, GGT, iron, transferrin, measured tBil or GP-IgA) to the number of glucose tests performed each month and (2) ratios of related test requests GP-IgA/ TG2-IgA, AST/ALT and GGT/ALT each month. The ratio measured tBil/requested tBil was also calculated for each month.

We prospectively analysed each indicator in the post-intervention period (January 1st 2012– December 31st 2013) and compared with the same indicator values in the two previous years, the so-called pre-intervention period (January 1st 2010–December 31st 2011). The calculated AST/ALT and GGT/ALT ratios were compared with indicator targets of 0.25 and 0.20 respectively (15).

Finally, the economic savings that resulted from the decrease in the requests of AST, GGT, iron, phosphate and transferrin in the post-intervention period as compared to the pre-intervention were measured. Savings in bilirubin measurement were included. The savings were calculated using the costs of extra tests reagents, cost of labor was not taken into account.

Statistical analysis

Differences in the previously mentioned indicators between periods were tested with the Wilcoxon test using SPSS software.

A two-sided $p \leq 0.05$ rule was utilized as the criterion for rejecting the null hypothesis of no difference.

4.2. MATERIAL Y MÉTODOS DEL SEGUNDO ARTÍCULO:

Salinas M, López-Garrigós M, Flores E, Leiva-Salinas M, Ahumada M, Leiva-Salinas C. Education and communication is the key for the successful management of vitamin D test requesting.. Biochem Med (Zagreb). 2015; 25:237-241.

4.1.1 Resumen en castellano:

Estudio transversal observacional retrospectivo que se llevó a cabo desde enero de 2005 a diciembre de 2014. Se revisó individualmente cada solicitud de 1,25 (OH) 2D fue por un miembro de la staff. A partir de noviembre de 2011, cada solicitud inapropiada de 1,25 (OH) 2D se registró en el LIS y en su lugar se procesó el 25 (OH) D. Se contabilizó el número total de 1,25 (OH) 2D solicitadas y el número de solicitudes inapropiadas que fueron informadas mediante un comentario.

4.1.2 Material y métodos del segundo artículo en que se basa esta tesis doctoral:

Setting

The laboratory is located at the public University Hospital of San Juan (Alicante, Spain), a 370-bed suburban community hospital that serves a population of 234 551 inhabitants, which provides in- and out-patient services (15 % of the overall 2.5 million tests per year), including nine different primary care centers. It receives samples from inpatients, outpatients and primary care patients. From year 2010, laboratory requests are made electronically from the patient's electronic

medical record (PEMR) and the reports are automatically sent from the LIS to the PEMR. 25(OH)D and 1,25(OH)₂D tests do not belong to any laboratory profile. Prior to 2010, the physical ordering request did not include such tests in the list; they had to be manually written in the form in a blank space. 25(OH)D concentration was measured using a Cobas c 711® (Roche Diagnostics) and 1,25(OH)₂D was measured using a LIAISON® XL Analyzer (DiaSorin). Vitamin D testing was available throughout the period of the study.

In view of the increased demand of 1,25(OH)₂D, a personalized attention was done to every request. From November 2011 when 1,25(OH)₂D was not related to diagnosis or clinical question, a specific coded result was registered manually in the LIS after examining the appropriateness of the test. This coded result is a comment as follows: “Serum 1,25(OH)₂D does not reflect vitamin D reserves, and its measurement is not useful for monitoring vitamin D status. Serum 1,25(OH)₂D is frequently either normal or even elevated in those patients with vitamin D deficiency, due to secondary hyperparathyroidism. Thus, 1,25(OH)₂D measurement does not reflect vitamin D status” and a 25(OH)D was measured instead.

Analysis

A retrospective observational cross-sectional study was conducted from January 2005 to December 2014. We counted the number of 1,25(OH)₂D tests that were requested and also those that were requested but not measured and reported through the aforementioned comment, starting in November 2011. We calculated

the total economic saving, taking into account the number of 1,25(OH)₂D tests that were requested but not measured and the cost of reagent (12,5 € per 1,25(OH)₂D test). We also assessed the 25(OH)D workload, the number of test requests in a period of time.

Data was collected from the LIS using a software program based on Data Warehouse and On-Line Analytical Processing (OLAP) cube (Omnium by Roche Diagnostics_ SUNSET Technologies, Gerona, Spain).

Data processing

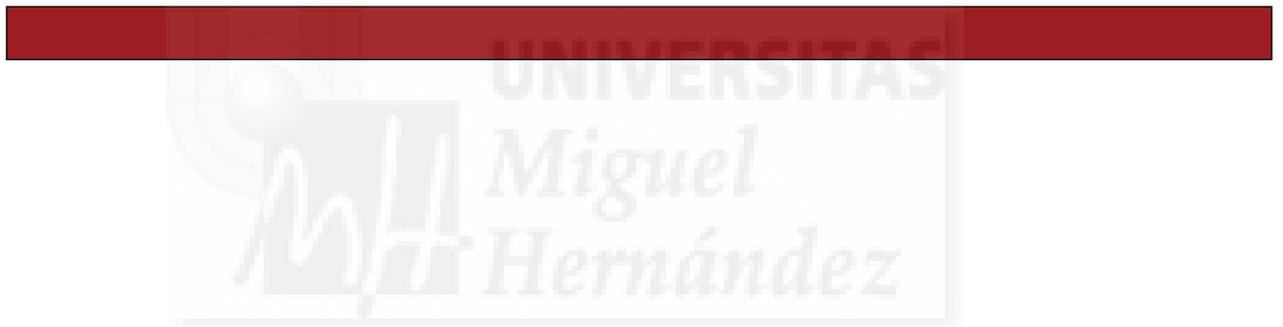
After collecting the data, we counted the annual number of test requests and the number of comments inserted in the report. We calculated the percentage of comments related to 1,25(OH)₂D tests and the percentage of 1,25(OH)₂D requests related to 25(OH)D requests.

Statistical analysis

We compared the percentage of comments between the first complete year (2012) and the last post- intervention year (2014). We also compared the percentage of 1,25(OH)₂D requests between pre-intervention (2005-2010) and post-intervention (2011-2014) periods. Differences in the previously mentioned percentages between periods were tested with the Chi-square test using SPSS software. A two-sided $p \leq 0.05$ rule was utilized as the criterion for rejecting the null hypothesis of no difference.



RESULTADOS





5. RESULTADOS

5.1. RESULTADOS DEL PRIMER ARTÍCULO

Salinas M, López-Garrigós M, Asencio A, Leiva-Salinas M, Lugo J, Leiva-Salinas C. Laboratory utilization improvement through a computer-aided algorithm developed with general practitioners. *Clin Chem Lab Med.* 2014 Dec 2. pii:/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2014-0762/cclm-2014-0762.xml. doi: 10.1515/cclm-2014-0762

5.1.1 Resumen en castellano:

Se observó una disminución significativa en la solicitud de cada prueba. AST / ALT logró la meta del indicador. GGT / ALT, nunca la alcanzó. Las estrategias generaron un ahorro de más de 34.000 €.

5.1.2 Resultados del primer artículo en que se basa esta tesis doctoral:

From 1 January, 2010 to 31 December, 2011 and from 1 January, 2012 to 31 December, 2013 (pre- and post-intervention periods) 178,921 and 182,487 requests for testing were received from primary care, and 2,045,891 and 1,920,987 tests were carried out, respectively.

No differences in the demographic characteristics (sex and age) were found between patients in the pre- and post-strategy periods.

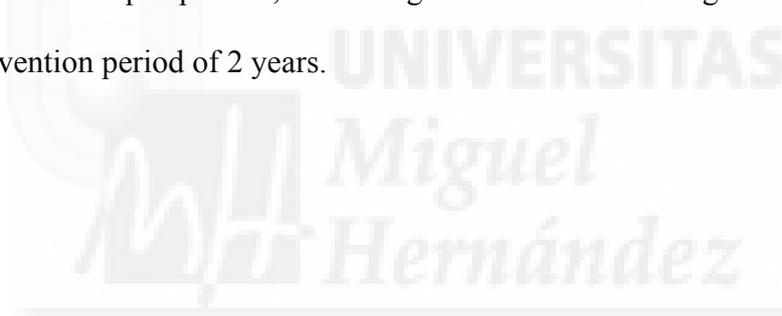
Figure 1 shows the number of each test performed divided by the number of glucose test requests each month during the 4 years. There was a significant statistical drop in every indicator result in post-intervention period ($p < 0.05$ in all

cases). GGT test requests showed an initial decrease, followed by a small increase.

The ratios of related test requests are showed in Figure 2. All ratios decreased in the post-intervention period (GP-IgA/ TG2-IgA, $p=0.007$; AST/ALT and GGT/ALT, $p<0.05$). The AST/ALT ratio fell to the indicator target (0.25), but the GGT/ALT ratio, in spite of the large decrease, did not reach the indicator goal (0.20).

Figure 3 shows measured tBil/requested-tBil indicator results. Nowadays, more than 90% of bilirubin tests requested are not performed ($p<0.05$).

From an economic perspective, the strategies resulted in a savings of €34 064 in a post-intervention period of 2 years.



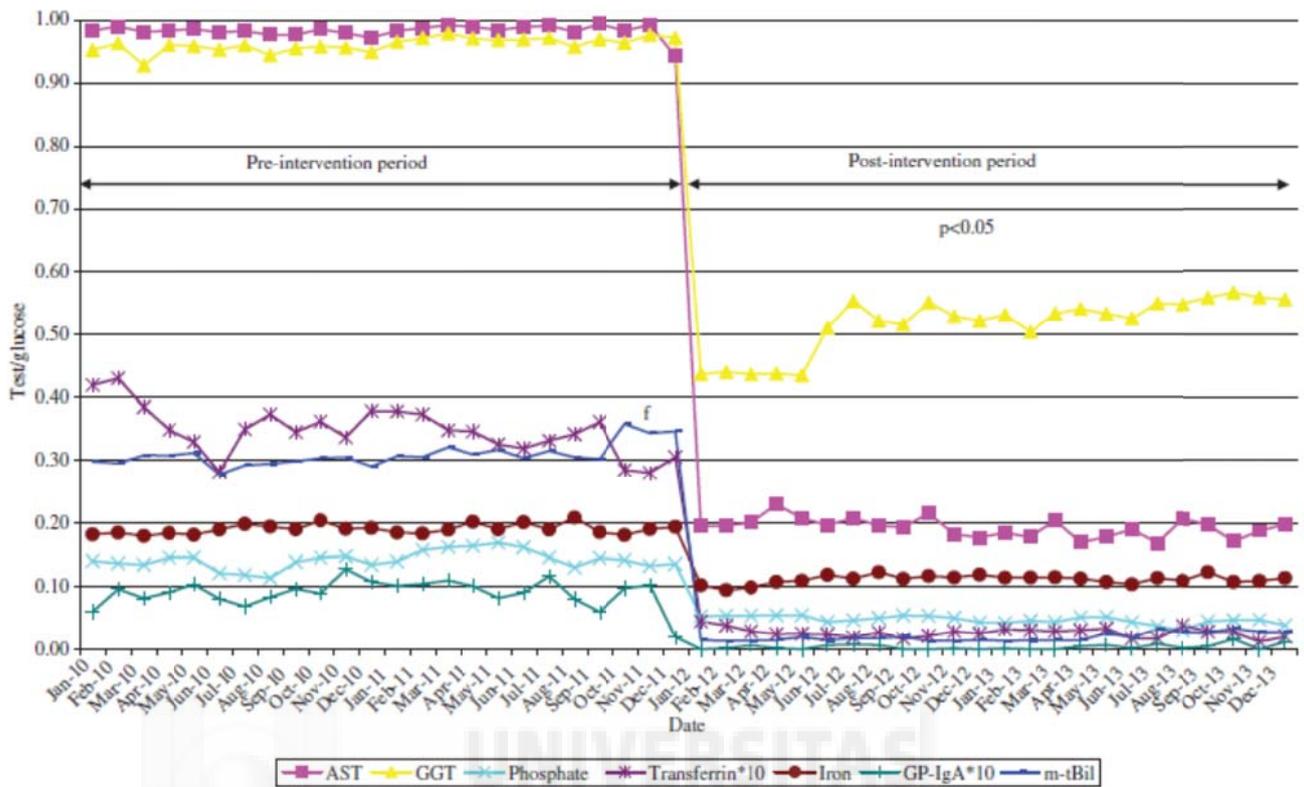


Figure 1. Number of test requests per glucose requests.

Evolution of every test requests per glucose request along the four years study period. Transferrin/Glucose and GP-IgA/Glucose indicator result have been increased tenfold to avoid scale effect.

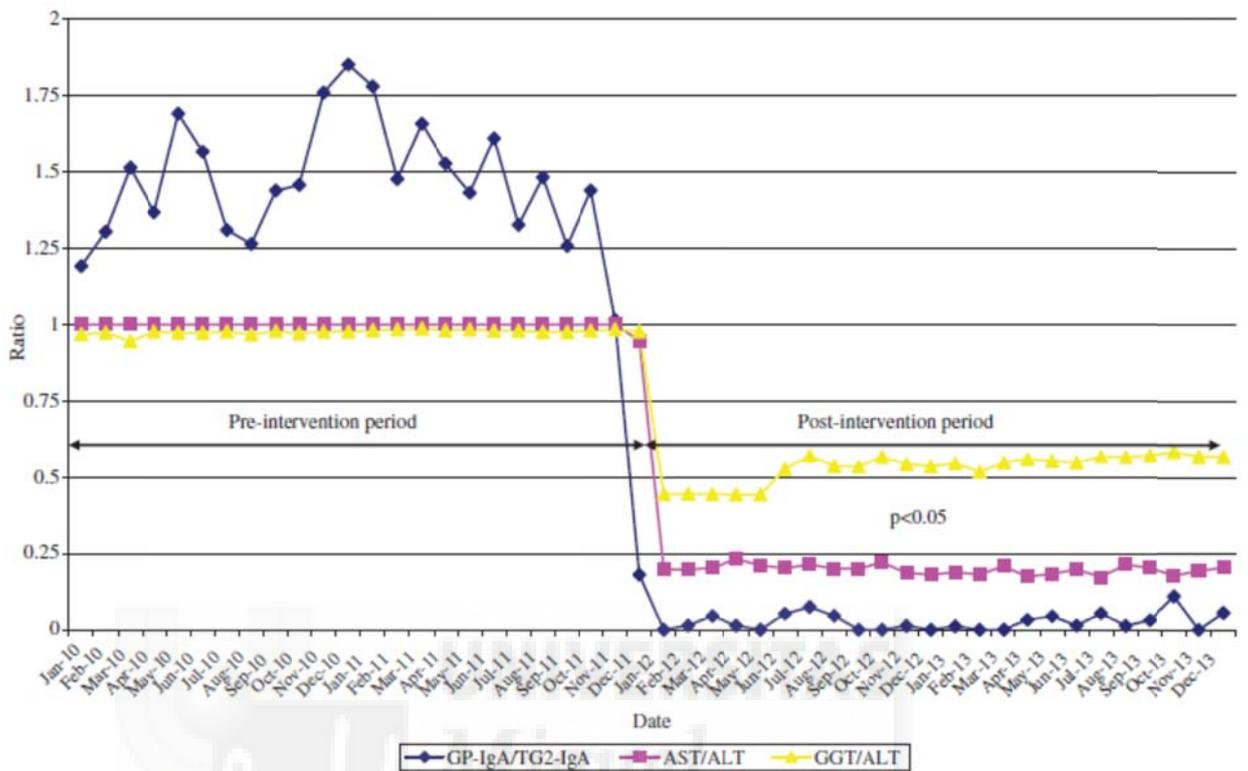


Figure 2. Ratios of related tests requests.

Evolution of ratios of related test requests per glucose request along the four years study period.

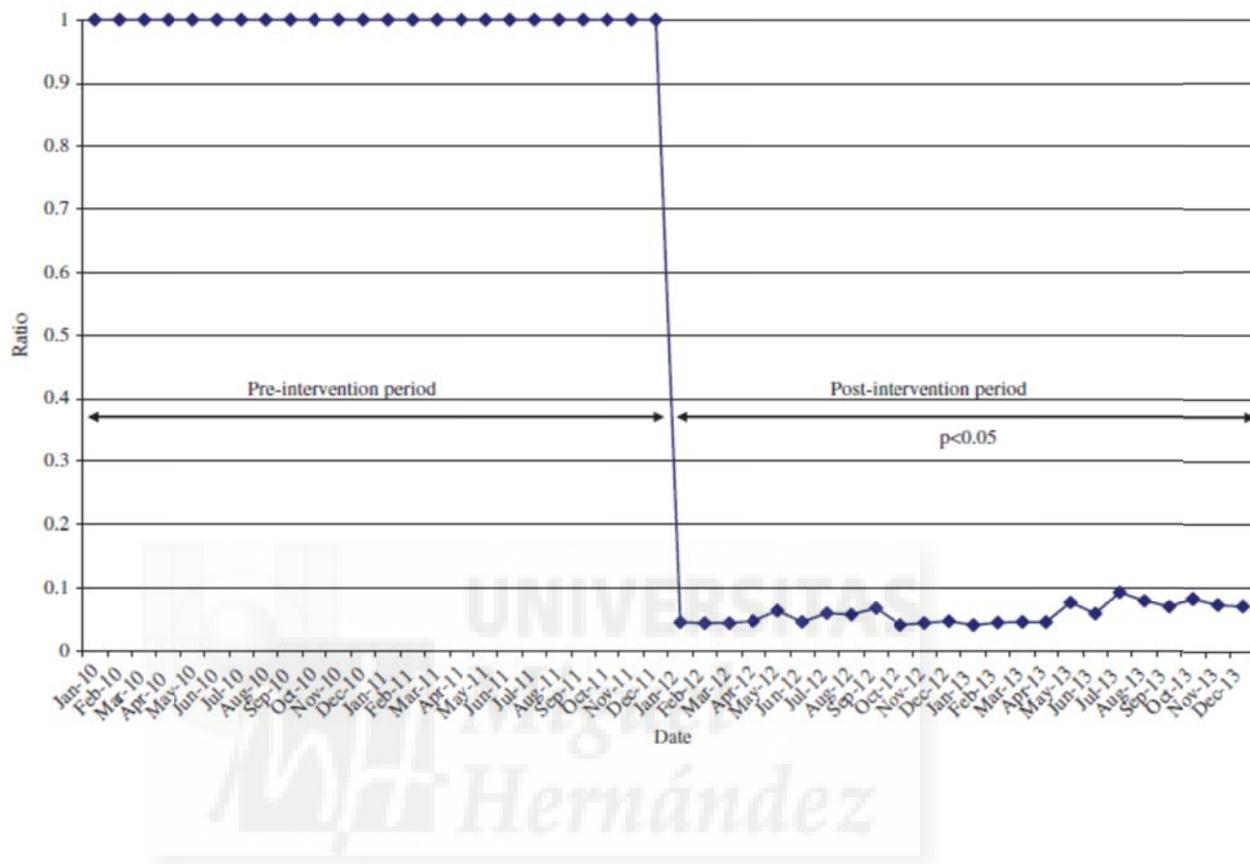


Figure 3. m-Tbil/r-Tbil indicator results

5.2. RESULTADOS DEL SEGUNDO ARTÍCULO:

Salinas M, López-Garrigós M, Flores E, Leiva-Salinas M, Ahumada M, Leiva-Salinas C. Education and communication is the key for the successful management of vitamin D test requesting.. Biochem Med (Zagreb). 2015; 25:237-241.

5.2.1 Resumen en castellano:

La solicitud de 25 (OH) D se incrementó a lo largo de los años. Sin embargo, la de 1,25 (OH) 2D aumentó hasta el año 2012, cuando la demanda comenzó a disminuir.

Tras la implantación de la estrategia, la solicitud de 1,25 (OH) 2D disminuyó en el tiempo. El estudio pone de relieve que la educación y la comunicación, basada en el conocimiento y la evidencia disponible, y haciendo uso de comentarios en SIL, puede mejorar la solicitud adecuada de las pruebas.

5.2.2 Resultados del segundo artículo en el que se basa esta tesis doctoral:

Table 1 shows the annual number of 25(OH)D and 1,25(OH)₂D requests, 1,25(OH)₂D reported through a comment and ratio 1,25(OH)₂D/25(OH)D. The annual number of 25(OH)D and 1,25(OH)₂D requests are also shown in Figure 1. It also displays the number of comments that were included on the laboratory report, starting on November 2011.

Year	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
25(OH)D requests	427	630	730	1248	1461	1847	2060	2655	2956	3705
1,25(OH) ₂ D requests	130	136	134	132	160	175	179	150	121	87
1,25(OH) ₂ D reported through a comment	0	0	0	0	0	0	17	62	7	10
Ratio 1,25(OH) ₂ D/25(OH)D (%)	30	22	18	11	11	9	9	6	4	2

Table 1. Number of 25(OH)D and 1,25(OH)₂D requests, 1,25(OH)₂D reported through a comment and ratio 1,25(OH)₂D/25(OH)D

The request of 25(OH)D increased over time. However, after 2012 - when 62 comments were reported to the requesting physicians - the number of 1,25(OH)₂D requests decreased when compared to year 2014 ($p < 0.001$). The number of comments on the laboratory report significantly decreased between pre (2005-2010) and post-intervention (2011-2012) periods ($p < 0.001$), indicating that the ordering providers were aware of the guidelines and were not ordering 1,25(OH)₂D to detect vitamin D deficiency.

From an economic perspective, the strategies resulted in a savings of 1200 €.

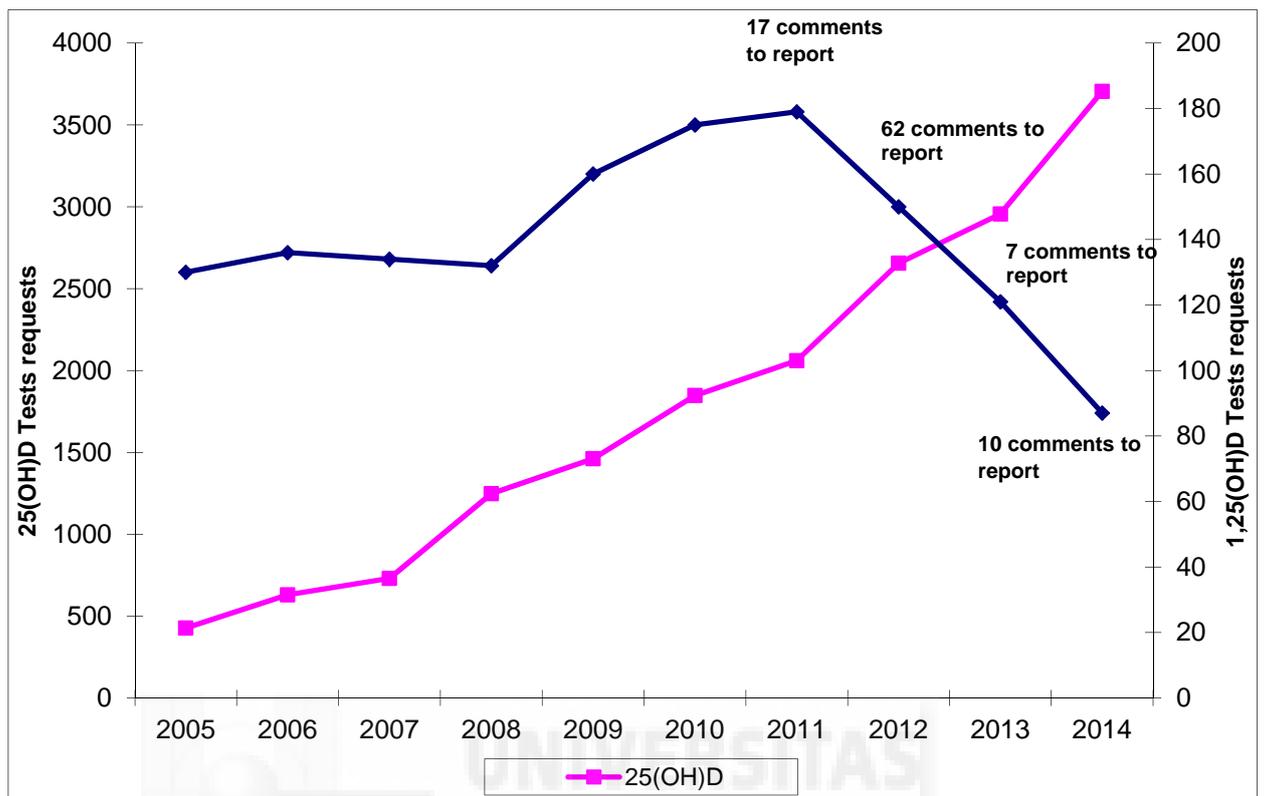


Figure 1. Number of 25(OH)D and 1,25(OH)2D tests requests, and comments that were inserted to the reports when 1,25(OH)2D was not appropriately requested. The strategy, of reviewing each 1,25(OH)D request, started on November 2011.

DISCUSIÓN





6. DISCUSIÓN

6.1. DISCUSIÓN DEL PRIMER ARTÍCULO EN QUE SE BASA ESTA TESIS DOCTORAL:

Salinas M, López-Garrigós M, Asencio A, Leiva-Salinas M, Lugo J, Leiva-Salinas C. Laboratory utilization improvement through a computer-aided algorithm developed with general practitioners. Clin Chem Lab Med. 2014 Dec 2. pii:/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2014-0762/cclm-2014-0762.xml. doi: 10.1515/cclm-2014-0762

6.1.1 Resumen en castellano:

Los cambios en la solicitud de las pruebas realizadas de forma informatizada, condujo a una reducción efectiva del número de pruebas. El estudio muestra la importancia de cambiar las solicitudes de manera informatizada, y la importancia de lograr un consenso con los médicos. Los resultados de la estrategia se monitorizaron mediante indicadores, y se mantienen en el tiempo. Eliminar por completo los perfiles habría sido una solución para lograr una mejor solicitud. Sin embargo, dado el escaso tiempo que los médicos disponen para atender a los pacientes, son necesarios unos perfiles básicos para ser utilizados como "chequeo".

Es importante reducir la petición de pruebas que la evidencia científica muestra que son redundantes, como la ferritina y transferrina o la combinación de AST y ALT. La ultima en general se solicita como un marcador de daño en el hígado, pero en la mayoría de los casos la solicitud única de ALT sería suficiente. Es más

específica del hígado que la AST (18). De hecho, el valor de la detección de enfermedad hepática en personas asintomáticas sanas mediante el uso de las pruebas hepáticas es controvertida y puede no ser rentable (19). Se ha comunicado que del 1% al 4% de los pacientes asintomáticos presentan pruebas hepáticas anormales, lo que lleva a un considerable número de consultas anuales a gastroenterología y / o hepatología (20). En atención primaria, la ALT sérica y la fosfatasa alcalina se recomiendan como marcadores hepáticos, ya que la GGT tiene un uso limitado como prueba de la función hepática (22). Sin embargo, en nuestro estudio los resultados GGT / ALT no alcanzaron el objetivo 0,25 del indicador. La disminución significativa en el número de TBIL medida mediante la utilización del índice icterico como un biomarcador preliminar para decidir cuándo es necesaria la medición de TBIL reveló la inadecuación en la solicitud de la prueba. La ferritina sérica se utiliza habitualmente como una primera prueba para la valoración del estado de hierro (23). En nuestro estudio se objetiva que después de la creación de estrategia hubo una disminución en el procesamiento de hierro y transferrina. Hoy en día, la indicación para la solicitud del índice de saturación de transferrina se limita al estudio de la hemocromatosis (24) o para discriminar entre la deficiencia de hierro y la anemia de la enfermedad crónica. La medición de fosfato de atención primaria, tal como demuestra nuestro estudio, se podría realizar tras resultados anormales de calcio.

Es crucial el diseño y establecimiento de estrategias para la mejora en la solicitud de pruebas de laboratorio (7). No sólo se trata de un problema de costes, sino también de la elección de la prueba adecuada como es el caso de GP-IgA - TG2-

IgA. La adecuación en la solicitud es crucial para la seguridad del paciente. La inadecuación en la solicitud por defecto eleva la probabilidad de perder un diagnóstico; sin embargo, la inadecuación por exceso genera dos problemas diferentes: los altos costes y los resultados falsos positivos (25). Aunque las pruebas de laboratorio suelen ser individualmente baratas, pertenecen al grupo de "Little ticket tests" (3), es decir, que producen altos costos al sistema de salud al solicitarse con frecuencia. Los resultados falsos positivos se generan por la naturaleza estadística de los valores de referencia poblacionales – el 5% de la población sana tiene muestra valores patológicos – y por la solicitud en poblaciones con baja prevalencia de la enfermedad.

Los resultados falsos positivos también generan altos costes adicionales (consultas medicas, pruebas diagnosticas, ansiedad del paciente), que son probablemente mucho mayores que los costes directos de laboratorio. Ambas situaciones – infra y sobre solicitud - pueden efectos adversos en los pacientes. Como el 'Síndrome de Ulises' o el 'Síndrome enfermo imaginario' recordando el protagonista Moliere (26).

Una vez que se detecta inadecuación pueden aplicarse distintas estrategias para resolverla. El problema es que la mayoría, - por ejemplo, educacionales o administrativas -, pueden producir excelentes resultados durante los primeros meses, pero casi inevitablemente fracasan después de algún tiempo (7).

Actualmente, los profesionales del laboratorio clínico disponen de sistemas de información excelentes que puede ser utilizado no sólo para solucionar la infra o sobre solicitud, sino también para reemplazar pruebas inadecuadas por otras más

adecuadas como en el caso de TG2-IgA . Una vez más, es responsabilidad del profesional del laboratorio clínico, ocuparse de la correcta utilización de las pruebas de laboratorio mediante la detección de la inadecuación, y el establecimiento de canales de comunicación con los médicos para diseñar y aplicar estrategias de manera automática y continua en el tiempo tal como muestran los resultados del estudio.

6.1.2 Discusión del segundo artículo en el que se basa esta tesis doctoral:

Changes to test ordering options made with a computerized order interface, lead to an effective reduction in the number of requested tests. This work demonstrates the power of changing computerized order sets, and the importance of achieving consensus with clinicians prior to undertaking a large intervention. The strategy results were monitored through the use of indicators, and maintained over time. To entirely eliminate profiles would have been a solution to achieve a better test requesting. However, given the limited time that GPs have to deal with patients, basic profiles as "Health Check" panel are still necessary.

It is important to reduce the request of tests that scientific evidence has made redundant, such as the combination ferritin and transferrin, or AST and ALT. The latter is still usually ordered as a marker for liver damage but in most cases ALT alone would be sufficient. It is more liver specific than AST (18). In fact, the value of screening healthy, asymptomatic persons for liver disease with the use of liver tests is controversial and may not be cost-effective (19). A reported 1% to

4% of asymptomatic patients exhibit abnormal liver tests, leading to a sizeable number of annual consultations to gastroenterology and/or hepatology (20). A lack of understanding of the nature of the assays and the laboratory assignment of normal versus abnormal often leads to unnecessary workup or missed diagnosis (21). In primary care, serum ALT and alkaline phosphatase are recommended as liver markers which results in significant reduction of other tests such as GGT (15). The latter has a limited use as liver function test (22). However in our study GGT/ALT results did not achieve the 0.25 indicator target. Probably a second step would be needed trying to remove the test from the primary care liver profile. The initial decrease of GGT request after strategy implementation is difficult to explain.

The significant decrease in the number of measured tBil making use of icteric index as a preliminary biomarker to decide when tBil measurement is necessary revealed the inappropriateness in test requesting.

Serum ferritin is routinely used as a first line test for iron status (23). As seen in our study after the strategy establishment, requesting of isolated iron is not appropriate, as seen there is a decrease in iron and transferrin measurement. Nowadays, the indication for the analysis of serum iron saturation is limited to hemochromatosis (24). Test results without any marker for iron saturation have a limited clinical value (15) and are difficult to interpret. Iron and transferrin might be of value to discriminate between iron deficiency and anemia of chronic disease. A second intervention would be needed to restrict, in a consensual manner with GPs, the test just when hemochromatosis is suspected.

As shown in our study, phosphate in primary care setting could be measured only after abnormal calcium results.

It is crucial to lead strategies for a better test request (7). It is not just a problem of costs but also a problem of choosing the appropriate tests as in the case of GP-IgA – TG2-IgA. Requesting appropriateness is crucial for patient safety. Under-requesting raises the likelihood of missing a diagnosis; however the inappropriateness by requesting tests that not suitable to a patient clinical suspicion generates two different problems: high costs and false-positive results (25). Although laboratory tests are usually individually cheap, they belong to the group of "little ticket tests technologies" (3), i.e., they produce high costs to the healthcare system due to the fact that they are frequently requested. False-positive results are caused by the inherent statistical nature of the population reference ranges – 5% of healthy population have and should have pathologic values – but are greatly favoured by requesting tests in populations with low prevalence of diseases.

False-positive results also generate high costs that are beyond the direct laboratory costs (such as additional visits, time away from work, travel costs for additional testing and doctors' visits, reduced quality of life due to anxiety, etc.), that are probably much higher than the direct laboratory costs. Both situations – under and over request – can cause major negative events for the patients. False-positive results in the context of over requesting may result in the so-called 'Ulysses Syndrome'. The patient, as the hero from Ithaca, after a long journey – or Odyssey – of medical encounters and several diagnostic tests remains still

undiagnosed as there was no disease to diagnose. Finally, he will be diagnosed as 'healthy', but after a high level of anxiety and tiredness. False-positive results can also lead to another more dangerous situation 'Imaginary Invalid Syndrome' remembering the Moliere protagonist (26).

Once inappropriateness is detected several strategies can be applied to solve that issue. The problem is that the majority of strategies, eg., educational or administrative, produce excellent results during the first months after implementation, but almost inevitably become inefficient after some time (7).

Currently, LIS and laboratory computerized request systems offer the opportunity to improve test utilization (27). As shown, clinical laboratory professionals have at their disposal excellent information systems that can be utilized not only to solve over requesting (14) or under requesting (13) but also to replace for more appropriate tests as in the case of TG2-IgA. Once again it is the responsibility of clinical laboratory professional to be the leading figure in laboratory tests utilization by detecting inappropriateness, establishing channels of communication with clinicians to design and apply strategies in an automated and continuous manner over time. As shown, without the need of additional efforts and costs the results and economical savings were maintained over time.

The study had certain limitations. First, the success of our approach lies in having at one's disposal a LIS where automatic, computer-aided algorithms can be designed. Other laboratories may not have this technology. Another limitation is that we do not know what the exact number, or tests or percentage of tests ordered in profiles or the number ordered individually. However, the main limitation is

that removing laboratory tests from profiles in a systematic manner could by exception lead to a missed diagnosis in patients that may urgently require that particular result for clinical decision making.



6.2. DISCUSIÓN DEL SEGUNDO ARTÍCULO

Salinas M, López-Garrigós M, Flores E, Leiva-Salinas M, Ahumada M, Leiva-Salinas C. Education and communication is the key for the successful management of vitamin D test requesting.. Biochem Med (Zagreb). 2015; 25:237-241.

6.1.1 Resumen en castellano:

Nuestros resultados ponen de manifiesto que la educación y la comunicación son clave en la solicitud de las pruebas de laboratorio, el paso más importante del proceso de laboratorio (15).

Ha aumentado significativamente la demanda de pruebas relacionadas con la vitamina D. Sin embargo es muy importante solicitar el metabolito adecuado a la indicación clínica específica.

Ambas acciones del clínico – la solicitud de la prueba y la interpretación de sus resultados - están inmersos en una serie de diferentes tareas adicionales que probablemente puedan interferir en la elección adecuada de la prueba y la interpretación adecuada del resultado. En consecuencia, es una tarea importante de los profesionales de laboratorio ayudar al clínico en estas fases clave, para obtener una óptima selección de prueba y una adecuada interpretación. Se trata de exportar nuestros conocimientos en estrategias para una mejor utilización de las pruebas de laboratorio.

La comunicación a través de un comentario codificado utilizando nuestro SIL cuando la solicitud de 1,25 (OH) 2D no era adecuada a la sospecha clínica del paciente dio lugar a una mejora en la solicitud de la vitamina D.

6.1.2 Discusión del segundo artículo en el que se basa esta tesis doctoral:

After the implementation of our strategy, the request of 1,25(OH)₂D decreased over time. The research highlights that education and communication, based on our knowledge and current evidence, through consistent comments on the LIS, appropriately addressed test request inappropriateness.

Education and communication is crucial in every pre analytical step (9). In the phlebotomy procedure, through education and communication, sample incidences can be diminished (10, 11). Sample transportation can also be improved through education. Transport indicators such as delivery time are very important since early sample delivery favors sample stability and timeliness (12).

Strategies to manage test requesting to ensure adequate utilization of needed tests and discouraging unnecessary tests were recently reviewed (13). Of the most successful interventions in laboratory test utilization management are those that combine various tools. Indeed for its maintenance over time computer-aided algorithms (14) are crucial, being education a key tool in the laboratory test utilization management toolbox (13)

Our results highlight that education and communication are also key in test requesting, the most important step of the total testing process (15). In fact, strategies for managing test appropriateness require ongoing re-education of clinicians regarding test request. The study also shows that although medical electronic records have improved the adequacy in test ordering, they could be

harmful for the appropriate request of some rare tests that previously were not printed on old paper forms.

Rising awareness about the potential link between vitamin D deficiency and adverse health outcomes has increased vitamin D testing. However it is very important to order the right vitamin D metabolite for each specific clinical indication.

Both clinician actions - test request and interpretation - are surrounded by a number of different additional tasks that probably interfere with the choice of the right test and a correct result interpretation. Accordingly, it is an important task for laboratory professionals to help the clinician in these key phases, to obtain an optimal test selection and interpretation. We only have to export our knowledge into strategies for a better utilization of laboratory tests.

The research has some limitations. First, we do not have at our disposal diagnoses for all requested 1,25(OH)₂D. Another limitation is that the study economic savings may be underestimated. In fact we would never know how many additional 1-25(OH)₂D tests would have been requested if no intervention had occurred. Lastly, the calculated economic savings may not apply to other countries or settings, since our laboratory belongs to the Public Health Network, where reactive prices are very low.



CONCLUSIONES





7. CONCLUSIONES

1. Diseñando y estableciendo estrategias desde el laboratorio, y en consenso con los médicos solicitantes, se obtiene una petición de pruebas más adecuada y ahorros económicos significativos.

2. La comunicación mediante un comentario educacional codificado utilizando nuestro SIL, informando a los casos en los que la solicitud de la 1,25 (OH) 2D no era apropiada para la consulta clínica, resultó en una mejora de la solicitud de la vitamina D.

7.1. CONCLUSIÓN DEL PRIMER ARTÍCULO EN QUE SE BASA ESTA TESIS DOCTORAL:

Salinas M, López-Garrigós M, Asencio A, Leiva-Salinas M, Lugo J, Leiva-Salinas C. Laboratory utilization improvement through a computer-aided algorithm developed with general practitioners. Clin Chem Lab Med. 2014 Dec 2. pii:/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2014-0762/cclm-2014-0762.xml. doi: 10.1515/cclm-2014-0762

The study shows how from the laboratory and in consensus with requesting clinicians different strategies can be designed and established to obtain an improved laboratory test request test and significant economic savings.

7.2. CONCLUSIÓN DEL SEGUNDO ARTÍCULO EN QUE SE BASA ESTA TESIS DOCTORAL:

Salinas M, López-Garrigós M, Flores E, Leiva-Salinas M, Ahumada M, Leiva-Salinas C. Education and communication is the key for the successful management of vitamin D test requesting.. Biochem Med (Zagreb). 2015; 25:237-241.

Communication through an educational codified comment using our LIS to report when 1,25(OH)₂D request was not appropriate to the clinical query resulted in an improved request of vitamin D.



BIBLIOGRAFÍA





8. BIBLIOGRAFÍA

8.1. BIBLIOGRAFÍA DE LA INTRODUCCIÓN

1. Forsman RW. Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations? Clin Chem. 1996;42:813-6
2. Salinas M, Lopez-Garrigós M, Leiva-Salinas C. The clinical laboratory in the health care system: a key or a support process?. Rev Cal Asist 2013;28:63-4.
3. Salinas M, López-Garrigós M, Uris J. El Laboratorio, pieza clave en el proceso clínico asistencial. Todo Hospital 2011; 270:72-3
4. Pascual C. Hacia un nuevo modelo de Laboratorio Clínico. Mapfre Medicina 1997, 8: 5-12.
5. Ellis JE, Moser LH.. Laboratory reengineering facilitates cost management. Health Financ Manage 1998; 52:52-4.
6. ISO 9001:2000 Sistemas de gestión de la calidad — Requisitos Impreso en la Secretaría Central de ISO en Ginebra, Suiza, 2000
7. ISO 15189:2013
8. Casis E. Procesos de automatización, estructuras Core Lab. Todo Hospital. 2000. 168:449-453.
9. Casis E. Automatización de Laboratorio. Gestión y Evaluación de Costes Sanitarios. Fundacion Signo. 2002. 3,4;63-68.

10. Tatsumi N, Okuda K, Tsuda I. A new direction in automated laboratory testing in Japan: five years of experience with total laboratory automation system management". Clin Chim Acta 1999; 290:93-108.
11. Salinas M, Lopez Garrigós M, Lillo R, Gutierrez, Lugo J, Leiva-Salinas C. Patient identification error. The detective in the laboratory. Clin Biochem 2013; 46:1767-9.
12. Salinas M, López-Garrigós M, Flores E, Santo-Quiles A, Gutierrez M, Lugo J, Lillo R, Leiva-Salinas C. Ten years of preanalytical monitoring and control: Synthetic Balanced Score Card Indicator. Biochem Med (Zagreb). 2015;25:49–56
13. Salinas M, López-Garrigós M, Gutiérrez M, Lugo J, Sirvent JV, Uris J. Achieving continuous improvement in laboratory organization through performance measurements: a seven-year experience. Clin Chem Lab Med 2010;48:57-61
14. Lillo R, Salinas M, Lopez-Garrigos M, Naranjo-Santana Y, Gutiérrez M, Marín MD, Miralles M, Uris J. Reducing preanalytical laboratory sample errors through educational and technological interventions. Clin Lab. 2012; 58:911-7.
15. Salinas M, López-Garrigós M, Yago M, Ortuño M, Carratala A, Aguado C, Díaz J, Rodríguez-Borja E, Chinchilla V, Esteban A, Laíz B, Lorente MA, Uris J.. Evaluación de la calidad en el laboratorio en la fase preanalítica: un estudio multicéntrico. Rev Calid Asist. 2011; 26:264-8.

16. Salinas M, López-Garrigós M, Cruz L, López-Pérez J, Uris J. Variabilidad en los errores preanalíticos del laboratorio entre centros periféricos de extracción: un reto para la seguridad del paciente. *Lillo R, Enferm Clin.* 2010; 20:36-9.
17. Salinas M, Lopez-Garrigós M, Flores E, Gutierrez M, Lugo J, Uris . Three years of preanalytical errors: quality specifications and improvement through implementation of statistical process control. *J. Scand J Clin Lab Invest.* 2009; 69:822-6.
18. Salinas M, Lopez-Garrigós, Gutiérrez M, Lugo J, Uris J. Two minutes of monthly monitoring can ensure quality laboratory service every day of the year. *Lab Med* 2010; 41:360-3.
19. Salinas M, López-Garrigós M, Yago M, Ortuño M, Díaz J, Marcaida G, Chinchilla V, Carratala A, Aguado A, Rodríguez-Borja E, Laíz B, Guaitae M, Esteban A, Lorente MA, Uris J Estudio piloto regional de evaluación del tiempo de respuesta de laboratorio según el tipo de cliente.. *Rev Calid Asist.* 2011; 26:104-10.
20. Salinas M, López-Garrigós M, Gutiérrez M, Lugo J, Llorca F, Uris J Stat laboratory timeliness management according to clinician needs.. *Clin Chem Lab Med.* 2011; 49:331-3.
21. Salinas M, López-Garrigós M, Santo-Quiles A, Gutiérrez M, Lugo J, Lillo R, Leiva-Salinas C. Customising turnaround time indicators to requesting clinician: a 10-year study through balanced scorecard indicators. *J Clin Pathol.* 2014; 67:797-801.

22. Salinas M, Flores E, Lugo J, Gutierrez M, Uris J. Retrospective Study of Critical Values: Agreement and Improvement. *Lab Med.* 2008; 39:413-7.
23. Salinas M, Lopez-Garrigos M, Gutiérrez M, Lugo J, Flors L, Leiva-Salinas C. Should we customise critical value procedure according to patient origin and laboratory turnaround time? *J Clin Pathol* 2013; 66:269-72.
24. Salinas M, Lopez-Garrigos M, Asencio A, Lugo J, Gutiérrez M, Flors L, Leiva-Salinas C. Alert value reporting: a new strategy for patient safety. *Clin Biochem.* 2013; 46:245-9.
25. Plebani M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine. *Ann Clin Biochem* 2010;47:101-10.
26. Salinas M, López-Garrigós M, Uris J, Leiva-Salinas C., et al. La seguridad del laboratorio clave en la seguridad del paciente. *Rev Calid Asist.* 2013; 28:63-4.
27. Plebani M. Errors in laboratory medicine and patient safety: the road ahead. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:700-7.
28. International Organization for Standardisation/Technical Specification. Medical laboratories-reduction of error through risk management continual improvement. 2013. ISO/TS 22367: 2008.
29. Lundberg GD. The need for an outcomes research agenda for clinical laboratory testing. *JAMA* 1998;12;280:565-6.
30. Plebani M, Laposata M, Lundberg GD. The brain-to-brain loop concept for laboratory testing 40 years after its introduction. *Am J Clin Pathol* 2011;136:829-33.

31. Lundberg GD. Acting on significant laboratory results. *JAMA* 1981; 1;245:1762-3.
32. Plebani M, Lippi G. Closing the brain-to-brain loop in laboratory testing. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:1131-3.
33. Hickner J, Graham DG, Elder NC, et al. Testing process errors and their harms and consequences reported from family medicine practices: a study of the American Academy of Family Physicians National Research Network. *Qual Saf Health Care* 2008;17:194–200.
34. Gandhi TK, Kachalia A, Thomas EJ, et al. Missed and delayed diagnoses in the ambulatory setting: a study of closed malpractice claims. *Ann Intern Med* 2006;145:488–96.
35. Wahls TL, Cram PM. The frequency of missed test results and associated treatment delays in a highly computerized health system. *BMC Fam Pract* 2007;8:32–42.
36. Fryer AA, Smellie WSA. Managing demand for laboratory tests: a laboratory toolkit. *J Clin Pathol.* 2013;66:62-72.
37. Van Walraven C, Naylor CD. Do we know what inappropriate laboratory utilization is? A systematic review of laboratory clinical audits. *J Am Med Assoc.* 1998;280:550–8.
38. Salinas M, López-Garrigós M, Leiva-Salinas C. Resultados Falsos Positivos: El Síndrome del Enfermo Imaginario. *Aten Primaria* 2013;45:542.

39. Salinas M, Lopez-Garrigós M, Flors L, Leiva-Salinas C. Laboratory false-positive results: a clinician responsibility or a shared responsibility with requesting clinicians? *Clin Chem Lab Med* 2013;2:1-2.
40. Smellie WS. Demand management and test request rationalization. *Ann Clin Biochem.* 2012;49:323-364.
41. Astegiano M, Sapone N, Demarchi B, Rossetti S, Bonardi R, Rizzetto M. Laboratory evaluation of the patient with liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2004;8:3-9.
42. The laboratory in diagnosis. *J Am Med Assoc* 1907;48:63–70.
43. Lyon AW, Greenway DC, Hindmarsh JT. A strategy to promote rational clinical chemistry test utilization. *Am J Clin Pathol.* 1995;103:718–24.
44. Moloney TW, Rogers DE. Medical technology: a different view of the contentious debate over costs. *N Engl J Med.* 1979;301:1413–9.
45. Salinas M, López-Garrigós M, Uris J, Leiva-Salinas C, resto de miembros del grupo piloto para la adecuación de la demanda de pruebas de laboratorio (REDCONLAB). Variabilidad en la oferta y en la solicitud de determinaciones de laboratorio en pacientes de servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias* 2014; 26: 450-458.
46. Salinas M, López-Garrigós M, Flores E, Uris J, Leiva-Salinas C; On behalf of the Pilot Group of the Appropriate Utilization of Laboratory Tests (REDCONLAB) working group. Potential over requests in anemia laboratory tests in primary care in Spain. *Hematology.* 2015;20:368-73.

47. Salinas M, Maite López-Garrigós, Joaquín Uris on behalf of the Pilot Group of the Appropriate Utilization of Laboratory Tests (REDCONLAB) working group. Differences in laboratory requesting patterns in Emergency Department in Spain. *Ann Clin Biochem* 2013;2013;50:353-9.
48. Lumbreras B, López-Garrigós M, Salinas M. Variation in prostate specific antigen (PSA) test ordering in primary care centers: tendencies 2002-2009. *Clin Lab* 2012;58:573-7.
49. Salinas M, Lopez-Garrigos M, Diaz J, Ortuño M, Yago M, Laíz B, Carratala A, Chinchilla V, Marcaida G, Rodriguez-Borja E, Esteban A, Guaita M, Aguado C, Lorente MA, Flores E, Uris J. Regional variations in test requiring patterns of general practitioners in Spain. *Ups J Med Sci* 2011;116:247-51.
50. Salinas M, López-Garrigós M, Carratala A, Aguado C, Díaz J, Ortuño M, Rodríguez-Borja E, Yago M, Chinchilla V, Marcaida G, Esteban A, Laíz B, Guaita M, Lorente MÁ, Pomares F, Uris J. Evaluación del patrón de solicitud de hemoglobina glucosilada por Atención Primaria: estudio piloto regional en la Comunidad Valenciana. *Endocrinol Nutr* 2011; 58:219-23.
51. Salinas M, López-Garrigós M, Miralles F, Chinchilla V, Ortuño M, Aguado C, Marcaida G, Guaita M, Carratala A, Díaz J, Yago M, Esteban A, Laíz B, Rodríguez-Borja E, Lorente MA, Uris J. Evaluación de la solicitud de antígeno prostático específico por Atención Primaria: estudio piloto regional en la Comunidad Valenciana. *Arch Esp Urol* 2011;64:435-40.
52. Salinas M, Maite López-Garrigós, Joaquín Uris on behalf of the Pilot Group of the Appropriate Utilization of Laboratory Tests (REDCONLAB) working

group. Primary care use of laboratory tests in Spain: measurement through appropriateness indicators. *Clin Lab* 2014;60:483-90.

53. Diaz Fernandez J, Ortolá Devesa J , López-Garrigós MT, Miralles Dolz F, Salinas La Casta M. Propuestas para un uso adecuado del Laboratorio clínico. *Todo Hospital* 2011;270:89-92.

54. Salinas M, López-Garrigós M, Yago M, Vinuesa C, Sastre J, Ortolá J, Pesudo S, Ortuño M, Miralles F, Diaz J, Marcaida G, Laiz B, Chinchilla V, Carratalá A, Alegre B, Rodriguez Borja E, Miralles A, Guaita M, Esteban A, Aguado C, Uris J. Estudio piloto regional de evaluación de las solicitudes de pruebas urgentes al laboratorio en la Comunidad Valenciana. *Todo Hospital* 2011;270:93-6.

55. Salinas M, López-Garrigós M, Chinchilla L, Ortuño M, Aguado C, Marcaida G, Carratala A, Diaz J, Yago M, Esteban A, Laíz B, Esteban A, Rodríguez-Borja E, Alba A, Guaita M, Lorente MA, Uris J. Variabilidad en la solicitud de pruebas a laboratorio por Atención Primaria: estudio piloto regional en la Comunidad Valenciana. *Gestión y Evaluación de Costes Sanitarios* 2010;11:1-12.

56. Astegiano M, Sapone N, Demarchi B, Rossetti S, Bonardi R, Rizzetto M. Laboratory evaluation of the patient with liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004;8:3-9.

57. Mahl TC. Approach to the patient with abnormal liver tests. *Lippincotts Prim Care Pract* 1998;2:379-89.

58. Lee TH, Kim WR, Poterucha JJ. Evaluation of elevated liver enzymes. *Clin Liver Dis.* 2012;16:183-98.

59. Maier KP. The patient with slightly increased liver function tests. *Praxis (Bern 1994)*. 2005;94:139-43.
60. Krier M, Ahmed A. The asymptomatic outpatient with abnormal liver function tests. *Clin Liver Dis*. 2009;13:167-77.
61. Rang M. The Ulysses syndrome. *Can Med Assoc J* 1972;106:122-3.
62. Tryding N, Hultdin J, Larsson A. Continuing education is the correct way to influence the use of laboratory analyses. *Lakartidningen* 2004;101:495-6.
63. Salinas M, López-Garrigós M, Asencio A, Batlle E, Minguez M, Lugo J, Salinas E, Leiva-Salinas C. Strategy to Improve the Request of Uric Acid in Primary Care: Preliminary Results and Evaluation through Process and Outcome Appropriateness Indicators. *Clin Biochem* 2014. 47:67-70.
64. Salinas M, López-Garrigós M, Pomares F, Lugo J, Asencio A, López-Penabad L, Dominguez JR, Leiva-Salinas C. Serum Calcium (S-Ca), the Forgotten Test: Preliminary Results of an Appropriateness Strategy to detect Primary Hyperparathyroidism (pHPT). *Bone*. 2013;56:73-6.
65. Salinas M, López-Garrigós M, Lugo J, Gutiérrez M, Flors L, Leiva-Salinas C. Diagnostic accuracy of icteric index to detect abnormal total bilirubin values. *J Clin Pathol*. 2012;65:928-33.
66. Salinas La Casta M, Flores Pardo E, Lugo Arocena J, Uris J. Disminución de la demanda de laboratorio tras modificación del formato de solicitud. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:716.
67. Smellie WS. Appropriateness of test use in pathology: a new era or reinventing the wheel? *Ann Clin Biochem* 2003;40:585-92.

68. Jackson BR. Managing laboratory test use: principles and tools. *Clin Lab Med* 2007;27:733–48.
69. Young DS, Sachais BS, Jefferies LC. Laboratory costs in the context of disease. *Clin Chem* 2000; 46:967-75.
70. Panteghini M. The future of laboratory medicine: understanding the new pressures. *Clin Biochem Rev* 2004;25:207-15.
71. Rao GG, Crook M, Tillyer ML. Pathology tests: is the time for demand management ripe at last? *J Clin Pathol* 2003;56:243-8.
72. Report of the Second Phase of the Review of NHS Pathology Services in England. Chaired by Lord Carter of Coles. Dec 2008. Disponible en: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_091985 (Consultado el 14/04/2013).
73. Salinas M, López-Garrigos M, Pomares F et al. An Evaluation of Hemoglobin A1c Test Ordering Patterns in a Primary Care Setting. *Lab Medicine* 2012 43:1-5.
74. Salinas M, López-Garrigós M, Uris J, Leiva-Salinas C; on behalf of the Pilot Group of the Appropriate Utilization of Laboratory Tests (REDCONLAB) working group. A study of the differences in the request of glycated hemoglobin in primary care in Spain: A global, significant, and potentially dangerous under-request. *Clin Biochem*. 2014; 47:1104-7.
75. Athena Society. The future of clinical chemistry and its role in healthcare: a report of the Athena Society. *Clin Chem* 1996;42:96-101.

76. Alonso-Cerezo MC, Martín JS, García Montes MA, et al. Appropriate utilization of clinical laboratory tests. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:1461-5.
77. Larsson A, Palmer M, Hultén G, Tryding N. Large differences in laboratory utilisation between hospitals in Sweden. *Clin Chem Lab Med*. 2000;38:383-9.
78. Lewandrowski K. Managing utilization of new diagnostic tests. *Clin Leadersh Manag Rev* 2003;17:318–24.
79. Healy MJR. Rao's Paradox Concerning Multivariate Tests of Significance. *Biometrics* 1969;25:411-3.
80. Rang M. The Ulysses syndrome. *Can Med Assoc J* 1972;106:122-3.
81. Plebani M, Lippi G. Is laboratory medicine a dying profession? Blessed are those who have not seen and yet have believed. *Clin Biochem* 2010;43:1481-3.
82. Whitehead TP, Wootton ID. Biochemical profiles for hospital patients. *Lancet*. 1974 ;2(7894):1439-43.
83. Beastall GH. Adding value to laboratory medicine: a professional responsibility. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:221–7
84. Frush KS, Alton M, Frush DP. Development and implementation of a hospital-based patient safety program. *Pediatr Radiol* 2006; 36:291-298

8.2. BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

8.2.1. Bibliografía del primer artículo:

Salinas M, López-Garrigós M, Asencio A, Leiva-Salinas M, Lugo J, Leiva-Salinas C. Laboratory utilization improvement through a computer-aided algorithm developed with general practitioners. Clin Chem Lab Med. 2014 Dec 2. pii:/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2014-0762/cclm-2014-0762.xml. doi: 10.1515/cclm-2014-0762

1. Fryer AA, Smellie WSA. Managing demand for laboratory tests: a laboratory toolkit. *J Clin Pathol* 2013;66:62-72.
2. Salinas M, Lopez-Garrigós M, Flors L, Leiva-Salinas C. Laboratory false-positive results: a clinician responsibility or a shared responsibility with requesting clinicians? *Clin Chem Lab Med* 2013;51:e199-200.
3. Moloney TW, Rogers DE. Medical technology: a different view of the contentious debate over costs. *N Engl J Med* 1979;301:1413 – 9.
4. Baker R, Falconer Smith J, Lambert PC. Randomised controlled trial of the effectiveness of feedback in improving test ordering in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2003;21:219-23.
5. Thomas RE, Croal BL, Ramsay C, Eccles M, Grimshaw J. Effect of enhanced feedback and brief educational reminder messages on laboratory test requesting in primary care: a cluster randomised trial. *Lancet* 2006;367:1990-6.
6. Verstappen WH, van der Weijden T, Sijbrandij J, Smeele I, Hermsen J, Grimshaw J, et al. Effect of a practice-based strategy on test ordering performance of primary care physicians: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2407-12.

7. Van Walraven C, Naylor CD. Do we know what inappropriate laboratory utilization is? A systematic review of laboratory clinical audits. *J Am Med Assoc* 1998;280:550 – 8.
8. Busby J, Schroeder K, Woltersdorf W, Sterne JA, Ben-Shlomo Y, Hay A, et al. Temporal growth and geographic variation in the use of laboratory tests by NHS general practices: using routine data to identify research priorities. *Br J Gen Pract* 2013;63:e256-66.
9. Mindemark M, Wernroth L, Larsson A. Costly regional variations in primary health care test utilization in Sweden. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70:164-70.
10. Salinas M, López-Garrigós M, Díaz J, Ortuño M, Yago M, Laíz B, et al. Regional variations in test requiring patterns of general practitioners in Spain. *Ups J Med Sci* 2011;116:247-51.
11. Salinas M, Lopez-Garrigos M, Tormo C, Uris J. Primary care use of laboratory tests in Spain: Measurement through appropriateness indicators. *Clin Lab* 2014;60:483-90.
12. Larsson A. What can we learn from studies on regional differences in the utilization of laboratory tests? *Ups J Med Sci* 2011;116:225-6.
13. Salinas M, López-Garrigós M, Pomares F, Lugo J, Asencio A, López-Penabad L, et al. Serum calcium (S-Ca), the forgotten test: preliminary results of an appropriateness strategy to detect primary hyperparathyroidism (pHPT). *Bone* 2013;56:73-6.
14. Salinas M, López-Garrigós M, Asencio A, Batlle E, Minguez M, Lugo J, et al. Strategy to improve the request of uric acid in primary care: Preliminary results

and evaluation through process and outcome appropriateness indicators. *Clin Biochem* 2014;47:467-70.

15. Larsson A, Palmer M, Hultén G, Tryding N. Large differences in laboratory utilisation between hospitals in Sweden. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:383-9.

16. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-60.

17. Salinas M, López-Garrigós M, Lugo J, Gutiérrez M, Flors L, Leiva-Salinas C. Diagnostic accuracy of icteric index to detect abnormal total bilirubin values. *J Clin Pathol* 2012;65:928-33.

18. Lyon AW, Greenway DC, Hindmarsh JT. A strategy to promote rational clinical chemistry test utilization. *Am J Clin Pathol* 1995;103:718-24.

19. Astegiano M, Sapone N, Demarchi B, Rossetti S, Bonardi R, Rizzetto M. Laboratory evaluation of the patient with liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004;8:3-9.

20. Krier M, Ahmed A. The asymptomatic outpatient with abnormal liver function tests. *Clin Liver Dis* 2009;13:167-77.

21. Aranda-Michel J, Sherman KE. Tests of the liver: use and misuse. *Gastroenterologist* 1998;6:34-43.

22. Smellie WS, Forth J, Ryder S, Galloway MJ, Wood AC, Watson ID. Best practice in primary care pathology: review 5. *J Clin Pathol* 2006;59:1229-37.

23. Baddams EL, Degg T, Barth JH. Cascade testing of primary care blood samples with hyperferritinaemia identifies subjects with iron overload and porphyria cutanea tarda. *Ann Clin Biochem* 2013;51:499-502.
24. Szóke D, Panteghini M. Diagnostic value of transferrin. *Clinica Chimica Acta* 2012;16;413:1184-9.
25. Smellie WSA. Appropriateness of test use in pathology: a new era or reinventing the wheel? *Ann Clin Biochem* 2003;40:585-92.
26. Salinas M, López-Garrigós M, Leiva-Salinas C. False positive results: The imaginary invalid syndrome. *Aten Primaria* 2013;45:542.
27. Pageler NM1, Franzon D, Longhurst CA, Wood M, Shin AY, Adams ES, Widen E, Cornfield DN. Embedding time-limited laboratory orders within computerized provider order entry reduces laboratory utilization. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14:413-9.

8.2.2. Bibliografía del segundo artículo:

Salinas M, López-Garrigós M, Flores E, Leiva-Salinas M, Ahumada M, Leiva-Salinas C. Education and communication is the key for the successful management of vitamin D test requesting.. Biochem Med (Zagreb). 2015; 25:237-241.

1. Lundberg GD. Acting on significant laboratory results. JAMA 1981;245:1762–3.
2. Plebani M, Laposata M, Lundberg GD. The brain-to-brain loop concept for laboratory testing 40 years after its introduction. Am J Clin Pathol 2011;136:829–33.
3. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1911-30.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266-81.
5. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrager S. Vitamin D: an evidence-based review. J Am Board Fam Med 2009;22:698-706.
6. Shankar A, Sabanayagam C, Kalidindi S. Serum 25-hydroxyvitamin d levels and prediabetes among subjects free of diabetes. Diabetes Care 2011;34:1114-9.
7. Nigil Haroon N, Anton A, John J, Mittal M. Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review of interventional studies. J Diabetes Metab Disord 2015;14:3.
8. Parker-Pope T. The miracle of vitamin D: sound science or hype? New York Times, Feb. 1, 2010. Accessed March 5th 2015

9. Sciacovelli L, O'Kane M, Skaik YA, Caciagli P, Pellegrini C, Da Rin G, et al. Quality Indicators in Laboratory Medicine: from theory to practice. Preliminary data from the IFCC Working Group Project "Laboratory Errors and Patient Safety". Clin Chem Lab Med 2011;49:835-44.
10. Salinas M, López-Garrigós M, Flores E, Santo-Quiles A, Gutierrez M, Lugo J, Lillo R, Leiva-Salinas C. Ten years of preanalytical monitoring and control: Synthetic Balanced Score Card Indicator. Biochem Med (Zagreb) 2015; 25:49-56.
11. Lillo R, Salinas M, Flores E, López-Garrigós M, Butron-Lopez M, Leiva-Salinas C. Daily communication decreases the number of pre-analytical errors in primary care. Clin Chem Lab Med. 2015 Apr 14.[Epub ahead of print]
12. Salinas M, Lopez-Garrigos M, Gutierrez M, Lugo J, Uris J. Two minutes of monthly monitoring can ensure quality laboratory service every day of the year. Lab Medicine 2010;41:12-15.
13. Baird G. The laboratory test utilization management toolbox. Biochem Med (Zagreb) 2014;24:223-34.
14. Salinas M, López-Garrigós M, Asencio A, Leiva-Salinas M, Lugo J, Leiva-Salinas C. Laboratory utilization improvement through a computer-aided algorithm developed with general practitioners. Clin Chem Lab Med. 2014 Dec 2. [Epub ahead of print]
15. Plebani M, Sciacovelli L, Aita A, Padoan A, Chiozza ML. Quality indicators to detect pre-analytical errors in laboratory testing. Clin Chim Acta 2014;432:448.



ANEXO:

**CONJUNTO DE PUBLICACIONES EN LAS QUE SE BASA LA
PRESENTE TESIS DOCTORAL**

