

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

Facultad de Medicina

Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología



**Estudio de la solicitud de pruebas al laboratorio clínico entre
diferentes departamentos del Sistema Nacional de Salud y
establecimiento de estrategias para adecuar la demanda de
pruebas diagnósticas**

Memoria de investigación para acceder al grado de Doctor presentada por:

D.^a María Teresa López Garrigós

Dirigida por:

Dra. D.^a Blanca Lumbreras

Dra. D.^a María Salinas La Casta

San Juan, 2015



Dr. Ildfonso Hernández Aguado, Director del Departamento de Salud Pública,
Historia de la Ciencia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad
Miguel Hernández

CERTIFICA

Que María Teresa López Garrigós ha realizado bajo la coordinación de este
Departamento su memoria de tesis doctoral titulada «Estudio de la solicitud de pruebas
al laboratorio clínico entre diferentes departamentos del Sistema Nacional de Salud y
establecimiento de estrategias para adecuar la demanda de pruebas diagnósticas»,
cumpliendo todos los objetivos previstos, finalizando su trabajo en forma satisfactoria
para su defensa pública y capacitándole para optar al grado de doctor.

Lo que certifico en San Juan de Alicante, a de de dos mil quince

Ildfonso Hernández Aguado

Director del Departamento



BLANCA LUMBRERAS LACARRA, Doctora en Salud Pública y Profesora Titular de Universidad, MARIA SALINAS LA CASTA, Doctora en Medicina y Jefe de Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Sant Joan

CERTIFICAN

Que D^a. MARIA TERESA LOPEZ GARRIGÓS ha realizado su tesis doctoral bajo nuestra dirección con el título de «Estudio de la solicitud de pruebas al laboratorio clínico entre diferentes departamentos del Sistema Nacional de Salud y establecimiento de estrategias para adecuar la demanda de pruebas diagnósticas»

Una vez revisado, el presente trabajo reúne las condiciones para ser presentado y defendido como TESIS DOCTORAL

Y para que conste a los efectos oportunos firmamos el presente certificado en San Juan, a de de dos mil quince.

Dra. Blanca Lumbreras

Dra. María Salinas

Als meus pares, Ana i Antonio

Als meus germans, Ana i Antonio

Als meus fills, Andreu i Núria

A Ausias



PRESENTACIÓN DE LA TESIS

Esta tesis doctoral se presenta con un conjunto de publicaciones, de acuerdo a la normativa vigente en la Universidad Miguel Hernández. La estructura de la tesis consta de una introducción general, de un resumen de la metodología utilizada, de los artículos de investigación publicados, una discusión general y unas conclusiones finales.

Se presentan nueve artículos publicados. Siete de ellos hacen referencia a estudios de variabilidad en la solicitud de pruebas diagnósticas al laboratorio clínico. Los otros dos artículos que se presentan muestran estrategias que promueven la adecuación de la demanda de pruebas al laboratorio clínico. Los estudios de variabilidad forman parte de un trabajo multicéntrico, realizado por el grupo de trabajo REDCONLAB y coordinado desde el laboratorio del Hospital Universitario de Sant Joan.

Todos los artículos han sido publicados en revistas de divulgación científica internacional.

El tema central de la tesis es la evaluación de la variabilidad en la solicitud de pruebas de laboratorio clínico desde atención primaria y desde los servicios de urgencias; se ha focalizado la atención en la importancia de los estudios de comparabilidad entre centros para conocer cómo es la demanda de pruebas de laboratorio en nuestra área de salud, con el fin de ser capaces de establecer estrategias que nos permitan adecuar la demanda al laboratorio clínico. Dos de estas estrategias llevadas a cabo en el laboratorio clínico del Hospital Universitario de Sant Joan forman parte del desarrollo de esta tesis doctoral.

AGRADECIMIENTOS

Hoy puede ser un gran día, duro con él.

Joan Manuel Serrat

Voldria agrair en primer lloc al meu pare. Per la seua dedicació, el seu amor incondicional i la seua passió per mi i per la meua tasca com a Farmacèutica i Especialista en Anàlisis Clínicas. Sóc el que sóc gràcies a ell i sempre intentaré que, on siga, estiga ben orgullós de la seua xiqueta.

A la meua mare, pel seu paper com a mare per a mi i iaia pels meus fills. Per a mi seria impossible fer tot el que faig sense ella. És el meu exemple a seguir, com a treballadora, com esposa, com a mare i com a iaia.

Als meus germans, Antonio i Ana, per mi és un orgull ser la vostra germana xicoteta. Heu estat i estareu sempre un exemple per a mi. Em sent molt orgullosa de pertànyer a aquesta família.

Al meu amor, Ausias, amb el que tinc la sort de compartir la meua vida. Ell és el meu suport per a tot, el que em trau de la meua «zona de confort» quan m'empenye en continuar ahí. No puc imaginar-me desenvolupant aquest treball sense ell. Ell és el que realment em suporta cada dia i l'únic que sap quant malhumorada puc arribar a ser, i a pesar de tot, em continua volent. També he d'agrair a la seua família que sempre m'han fet sentir com una dels seus, sobretot a Luis, per compartir amb mi la seua il·lusió per la ciència.

Als meus fills, Andreu i Núria. La meua vida sense ells no tendria cap sentit. Ells fan que viure cada dia siga una aventura, i són capaços de fer-me somriure al pitjor dels moments. Sou uns fills meravellosos i espere poder estar a l'altura i ser per a ells un bon exemple.

A les meues amigues i amics, qué seria de la vida sense rialles amb amics.

Als meus companys del Servei d'Anàlisis Clíniques de l'Hospital General Universitari d'Alacant, on em vaig formar com a Analista Clínica. Mai oblidaré el meu període de formació i quant vaig aprendre.

Als meus companys del Servei d'Anàlisis Clíniques de l'Hospital Universitari de Sant Joan, a tots, gràcies. Sense el seu suport jo no haguera pogut dedicar tant de temps a la meua investigació. En especial, vull agrair a la Supervisora d'Infermeria Rosa Lillo, no sé qué seria de mi sense ella.

A María Salinas, «jefa», amiga, companya..., i sobretot inesgotable font d'energia i ganes de fer coses. Exemple de dedicació i il·lusió per la feina.

A la meua directora de tesis, la Dra. Blanca Lumbreras, pels seus consells i la seua amistat. Ella es la verdadera responsable de que aquesta tesis haja vist la llum.

A totes i cadascuna de les persones que han contribuït d'alguna manera a aquest treball, en especial, als companys dels laboratoris que van depositar les seues dades i la seua confiança en el nostre equip.

PUBLICACIONES QUE CONFORMAN LA TESIS

Artículo 1. Salinas M, López Garrigós M, Uris J, Leiva-Salinas C. Variabilidad en la oferta y en la solicitud de determinaciones de laboratorio en pacientes de servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias*. 2014; 26(6): 450-458.

Artículo 2. Salinas M, López-Garrigós M, Uris J, Leiva-Salinas C; 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(12): 1104-1107.

Artículo 3. Salinas M, López Garrigós M, Flores E, Uris J, Leiva-Salinas C; Pilot Group of the Appropriate Utilization of Laboratory Tests (REDCONLAB) working group. Potential over request in anemia laboratory tests in primary care in Spain. *Hematology*. 2015; 20(6): 368-373.

Artículo 4. Salinas M, López Garrigós M, Flores E, Uris J, Leiva-Salinas C. Differences in Prostatic Specific Antigen request patterns in Primary Care setting: A Pilot study in Spain. *Arch Esp Urol*. 2015; 68(6): 554-561.

Artículo 5. Salinas M, López Garrigós M, Flores E, Uris J, Leiva-Salinas C; Pilot Group of the Appropriate Utilization of Laboratory Tests (REDCONLAB) working group. Request of laboratory liver tests in primary care in Spain: potential savings if appropriateness indicator targets were achieved. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27(10): 1130-1136.

Artículo 6. Salinas M, López Garrigós M, Flores E, Uris J, Leiva-Salinas C. Request of acute phase markers in primary care in Spain. The American Journal of Managed Care. Aceptado para su publicación el 2 de febrero de 2015.

Artículo 7. Salinas M, López Garrigós M, Flores E, Uris J, Leiva-Salinas C. Solicitud de pruebas de función tiroidea desde atención primaria en España. Endocrinología y Nutrición. Aceptado para su publicación el 3 de junio de 2015.

Artículo 8. 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(6): 467-470.

Artículo 9. 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(1): 73-76.

ÍNDICE

PRESENTACIÓN DE LA TESIS	9
AGRADECIMIENTOS	11
PUBLICACIONES QUE CONFORMAN LA TESIS	13
ÍNDICE	15
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	23
<u>CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN</u>	<u>27</u>
1. EL LABORATORIO CLÍNICO Y SU CONTRIBUCIÓN A LA ATENCIÓN MÉDICA SANITARIA	29
2. VARIABILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA (VPC)	31
2.1. ¿QUÉ ES LA VPC?	32
2.2. PERSPECTIVA HISTÓRICA	34
2.3 FACTORES INFLUYENTES EN LA VPC	37
2.3.1. Inexactitud de los datos o de su tratamiento	39
2.3.2. Factores vinculados a la demanda de cuidados	39
2.3.3. Factores vinculados a la oferta	41
2.3.3.1. Factores del sistema sanitario	41
2.3.3.2. Factores del proveedor directo (médico solicitante)	42
2.4. VARIABILIDAD EN LA SOLICITUD DE PRUEBAS DE LABORATORIO CLÍNICO	43
2.5. ¿POR QUÉ ES IMPORTANTE LA VPC EN EL LABORATORIO?	47
3. ADECUACIÓN DE LA SOLICITUD DE PRUEBAS DE LABORATORIO	52
3.1. INTRODUCCIÓN AL PROCESO DE LABORATORIO. SOLICITUD DE PRUEBAS	52
3.2. ¿QUÉ SE CONSIDERA SOLICITUD INAPROPIADA?	55
3.3. CAUSAS DE SOLICITUD INADECUADA	56
3.3.1. Laboratorio	57

3.3.2. Médico solicitante	59
3.3.3. Paciente	62
3.3.4. Factores inherentes al sistema	62
3.4. LA INADECUACIÓN EN LA LITERATURA	63
3.5. ¿QUÉ PUEDE HACER EL PROFESIONAL DE LABORATORIO ANTE LA INADECUACIÓN?	64
3.6. NECESIDAD DE REDUCIR LA INADECUACIÓN DE PRUEBAS DE LABORATORIO	66
3.7. HERRAMIENTAS PARA LA GESTIÓN DE LA DEMANDA DE PRUEBAS AL LABORATORIO: ANTES, DURANTE Y DESPUÉS DE LA SOLICITUD	68
3.7.1. Antes	68
3.7.1.1. Revisión de la cartera de servicios	68
3.7.1.2. Estrategias educacionales	69
3.7.1.3. Formularios de solicitud	69
3.7.1.4. Perfiles de pruebas	70
3.7.1.5. Guías clínicas o protocolos	70
3.7.2. Durante la solicitud	70
3.7.3. Después de la solicitud	71
3.8. FUTURO: HACIA DÓNDE VAMOS	72
<u>CAPÍTULO 2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS</u>	73
1. JUSTIFICACIÓN	75
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	76
3. OBJETIVOS	77
3.1. OBJETIVO GENERAL	77
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	78

CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA Y RESULTADOS **79**

1. RESUMEN DE LA METODOLOGÍA PARA LOS ESTUDIOS DE VARIABILIDAD **81**

1.1. SELECCIÓN DE LOS LABORATORIOS 81

1.2. RECOGIDA DE LOS DATOS 81

1.3. ANÁLISIS DE LOS DATOS 89

1.4. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS 92

1.5. PRESENTACIÓN DE LOS DATOS/RESULTADOS 93

2. RESUMEN METODOLOGÍA PARA LAS INTERVENCIONES DE ADECUACIÓN DE PRUEBAS DE LABORATORIO **95**

2.1. ESTRATEGIAS IMPLEMENTADAS PARA ADECUAR LA DEMANDA DE PRUEBAS 95

2.2. MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LAS ESTRATEGIAS DE ADECUACIÓN 96

3. ARTÍCULOS **97**

3.1. ARTÍCULOS SOBRE VARIABILIDAD EN LA SOLICITUD DE PRUEBAS DE LABORATORIO 98

3.2. ARTÍCULOS SOBRE ADECUACIÓN DE PRUEBAS DE LABORATORIO 99

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN **159**

1. DISCUSIÓN DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS EN LOS ESTUDIOS DE VARIABILIDAD EN LA SOLICITUD DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS **161**

1.1. ESTUDIO DE VARIABILIDAD EN LA SOLICITUD DE PRUEBAS URGENTES AL LABORATORIO 161

1.2. ESTUDIO DE VARIABILIDAD EN LA SOLICITUD DE HbA1C 166

1.3. ESTUDIO DE VARIABILIDAD EN LA SOLICITUD DE PRUEBAS PARA EL ESTUDIO DE LA ANEMIA 167

1.4. ESTUDIO DE VARIABILIDAD EN LA SOLICITUD DE PSA 170

1.5. ESTUDIO DE VARIABILIDAD EN LA SOLICITUD DE PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA 172

1.6. ESTUDIO DE VARIABILIDAD EN LA SOLICITUD DE REACTANTES DE FASE AGUDA 176

1.7. ESTUDIO DE VARIABILIDAD EN LA SOLICITUD DE PRUEBAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA 178

2. DISCUSIÓN DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS EN LOS ESTUDIOS DE ADECUACIÓN DE LA SOLICITUD DE PRUEBAS DE LABORATORIO	182
2.1. ESTUDIO DE ADECUACIÓN DE LA SOLICITUD DE ÁCIDO ÚRICO	182
2.2. ESTUDIO DE ADECUACIÓN DE LA SOLICITUD DE CALCIO	184
3. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	186
3.1. FORTALEZAS	186
3.2. LIMITACIONES	187
3.2.1. Limitaciones de los principales resultados en los estudios de variabilidad en la solicitud de pruebas diagnósticas	187
3.2.2. Limitaciones de los principales resultados en los estudios de adecuación de la solicitud de pruebas de laboratorio	188
CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES	191
1. CONCLUSIONES DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS EN LOS ESTUDIOS DE VARIABILIDAD EN LA SOLICITUD DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	193
1.1. ESTUDIO DE VARIABILIDAD EN LA SOLICITUD DE PRUEBAS URGENTES AL LABORATORIO	193
1.2. ESTUDIO DE VARIABILIDAD EN LA SOLICITUD DE HBA1C	193
1.3. ESTUDIO DE VARIABILIDAD EN LA SOLICITUD DE PRUEBAS PARA EL ESTUDIO DE LA ANEMIA	193
1.4. ESTUDIO DE VARIABILIDAD EN LA SOLICITUD DE PSA	194
1.5. ESTUDIO DE VARIABILIDAD EN LA SOLICITUD DE PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA	194
1.6. ESTUDIO DE VARIABILIDAD EN LA SOLICITUD DE REACTANTES DE FASE AGUDA	195
1.7. ESTUDIO DE VARIABILIDAD EN LA SOLICITUD DE PRUEBAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA	195
2. CONCLUSIONES DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS EN LOS ESTUDIOS DE ADECUACIÓN DE LA SOLICITUD DE PRUEBAS DE LABORATORIO	195

2.1. ESTUDIO DE ADECUACIÓN DE LA SOLICITUD DE ÁCIDO ÚRICO	195
2.2. ESTUDIO DE ADECUACIÓN DE LA SOLICITUD DE CALCIO	196
<u>CAPÍTULO 6. RECOMENDACIONES PARA EL FUTURO</u>	<u>197</u>
<u>CAPÍTULO 7. ANEXOS</u>	<u>201</u>
ANEXO 1. FORMULARIO PARA EL ENVÍO DE LOS DATOS DEL LABORATORIO	203
ANEXO 2. REVISIONES Y RESPUESTAS DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS	207
ANEXO 3. ARTÍCULOS EN PERIÓDICOS NACIONALES Y PROVINCIALES	273
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	<u>281</u>



ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Funciones del laboratorio clínico	29
Figura 2. Componentes de la práctica clínica	32
Tabla 1. Factores explicativos de VPC	38
Figura 3. Mapa de las causas de variación	43
Figura 4. Portada <i>BMJ</i> . Preventing overdiagnosis - harming the healthy	50
Figura 5. Ciclo <i>brain-to-brain</i> . El proceso total de laboratorio	53
Figura 6. Causas de inadecuación	57
Figura 7. Número de publicaciones por año en pubmed con las palabras clave <i>appropriateness</i> y <i>clinical laboratory</i>	63
Tabla 2. Características descriptivas de los hospitales/departamentos de salud participantes en el estudio	82
Figura 8. Distribución geográfica de los centros participantes en el estudio	84
Tabla 3. Pruebas de laboratorio de las que se solita la actividad (número de pruebas anuales) en el año 2012 a los laboratorios participantes	86
Tabla 4. Indicadores de la solicitud de pruebas. Ratios de pruebas relacionadas entre sí para AP y SU.	90
Tabla 5. Agrupaciones de pruebas para la presentación de los resultados	94

Tabla 4. Estrategias implantadas en el laboratorio del Hospital Universitario de San Juan 96

Tabla 5. Indicadores de proceso para el seguimiento de las estrategias de adecuación de la demanda 97



ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

25OHD: 25-hidroxivitamina D

ALP: Fosfatasa Alcalina

ALT: Alanina aminotransferasa

ANA: Anticuerpos antinucleares

HLA: Antígenos leucocitarios humanos; la abreviatura del inglés *human leukocyte antigen*

ASLO: Anticuerpos antiestreptolisina O

AST: Aspartato aminotransferasa

ATG: Anticuerpos antitiroglobulina

BMJ: British Medical Journal

BNP: Péptido natriurético cerebral

CA-125: antígeno carbohidratado 125

Ca-Alb: Calcio corregido por albúmina

CaP: Cáncer de prostata

CCP: Anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado

CEA: Antígeno carcinoembrionario

CK: Creatinquinasa

Curvas ROC: Abreviatura del inglés *Receiver Operating Characteristic*

dBil: Bilirrubina directa

DM: Diabetes Mellitus

DTs: Disfunciones tiroideas

FPSA: Antígeno prostático libre

FR: Factor reumatoide

FT3: Triyodotironina libre

FT4: Tiroxina libre

GGT: Gamma-glutamyl transferasa

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HDL colesterol: Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; la abreviatura del inglés *High Density Lipoprotein*

IgA: Inmunoglobulina A

IgE específica: Inmunoglobulina E específica

IV: Índice de la variabilidad

LDH: Lactato deshidrogenasa

NICE: Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica; la abreviatura del inglés
The National Institute for Health and Care Excellence

NT-proBNP o proBNP: Peptido natriurético cerebral

PCR: Proteína C reactiva

pHPT: Hiperparatiroidismo primario

PSA: Antígeno prostático específico

PTH: Parathormona

RV: Razón de variación

s-Ca: Calcio sérico

semFYC: Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria

SU: Servicio de urgencias

tBil: Bilirrubina total

TgAb: Anticuerpos antitiroglobulina

TPO: Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea

TSH: Tirotropina

TTP: Abreviatura del inglés *Total Testing Process*

VPC: Variabilidad en la práctica clínica

VSG: Velocidad de sedimentación globular



Capítulo 1. Introducción

1. El laboratorio clínico y su contribución a la atención médica sanitaria

El laboratorio clínico es responsable de la selección y de la implantación de nuevos procedimientos diagnósticos, y tiene como objeto estudiar la salud y la enfermedad a través de la observación, la transformación y la medida de elementos biológicos en muestras clínicas, con las máximas garantías de calidad, eficacia y eficiencia.

Figura 1. Funciones del laboratorio clínico



Las tecnologías de la información han contribuido a que logremos un producto final, el informe analítico, rápido y fiable con alta calidad científica y técnica. Si bien esto es así, no es menos cierto que nos hemos limitado a la esfera de indicadores internos de la calidad: tiempos de respuesta, calidad analítica, productividad, costes etc., y el nuevo entorno sanitario nos exige: una atención sanitaria segura, que la información que

generemos sea útil, que resulte ser la necesaria y pertinente para alcanzar el diagnóstico, que sea en tiempo y forma adecuados y que, además, sea fiable y no contenga errores evitables. De tal modo, que nuestro producto contribuya a la mejor toma de decisiones posibles en beneficio del paciente, otorgando a la vez el mejor uso de los recursos disponibles, ya que estos son limitados⁽¹⁾.

Los datos de laboratorio intervienen en el 70 % de las decisiones médicas⁽²⁾, por lo que el profesional del laboratorio clínico puede contribuir a la mejora del resultado en el paciente, en términos de eficiencia diagnóstica en la mayoría de los procesos médicos. Además, realiza esta importante labor consumiendo menos del 5 % del gasto sanitario⁽³⁾.

Cada solicitud de una determinación bioquímica debe considerarse una pregunta acerca del paciente; cada resultado bioquímico, una respuesta.

Los profesionales de los laboratorios sabemos que se hace un uso inadecuado, tanto por exceso como por defecto de las pruebas del laboratorio clínico, y ello provoca molestias al paciente, daños potenciales por aumento de la probabilidad de resultados falsos positivos y pérdidas de diagnósticos⁽⁴⁾. El incremento del número de falsos positivos provoca que se realicen otras pruebas diagnósticas innecesarias o se tomen decisiones terapéuticas equivocadas^(1, 5, 6). Además del perjuicio para el paciente, la inadecuación conlleva inevitables aumentos de los costes en salud, y también provoca mantener y perpetuar una visión mercantilista del laboratorio clínico⁽⁴⁾.

Smellie definió el «test inapropiado» como «aquel que podría ser evitado sin que se produzca un detrimento significativo en el cuidado del paciente»⁽⁷⁾ y la adecuación,

modulación o gestión de la demanda como la manipulación de la utilización de un recurso de salud para maximizar su utilidad⁽⁸⁾.

Aunque clásicamente la «inadecuación» en la solicitud de las pruebas se refería a la demanda de un exceso de pruebas⁽⁹⁾, en la actualidad también se considera inadecuación al defecto en la solicitud de las pruebas, que se relaciona con la eficiencia diagnóstica^(10, 11).

En este contexto, adecuar la demanda no solo se referirá disminuir la solicitud de pruebas innecesarias, sino también al aumento de las necesarias. El termino 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 acordes a la sospecha diagnóstica.

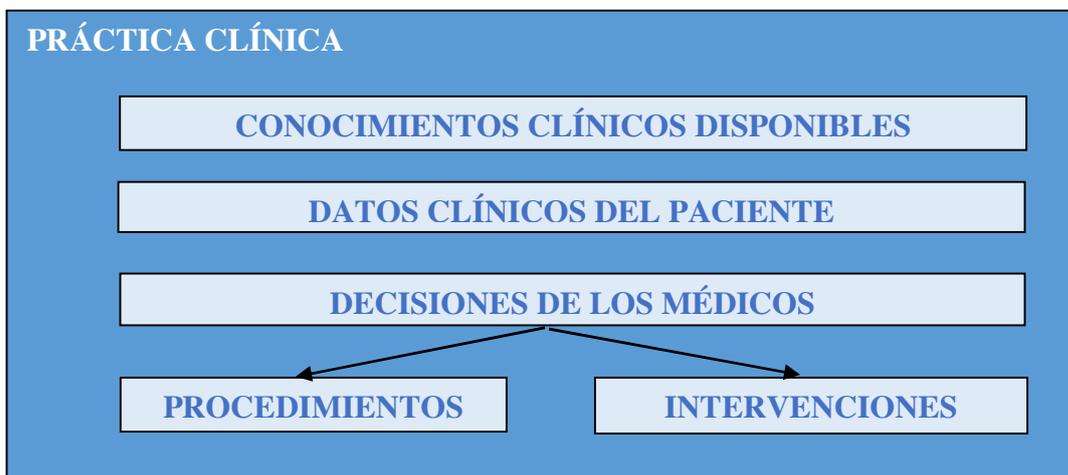
El primer paso para establecer la inadecuación es conocer en qué situación se encuentra la demanda en nuestro laboratorio. Para ello, pueden resultar útiles los estudios de comparabilidad o *benchmarking* entre centros.

2. Variabilidad en la práctica clínica (VPC)

La práctica clínica es el proceso de la actuación médica en relación con el cuidado del paciente.

En el siguiente esquema se pueden ver todos los componentes de la práctica clínica.

Figura 2. Componentes de la práctica clínica



2.1. ¿Qué es la VPC?

La VPC es un fenómeno inherente a la práctica médica que se traduce en la desigualdad de utilización de los diferentes recursos sanitarios^(12, 13). El concepto de VPC se utiliza normalmente para definir las diferencias en las tasas de incidencia de un procedimiento clínico en una población concreta en un periodo de tiempo definido⁽¹⁴⁾. Los trabajos sobre VPC relacionan el número de residentes en las áreas geográficas estudiadas que han recibido un determinado servicio hospitalario (prueba diagnóstica, intervención quirúrgica, asistencia urgente...) con el total de la población en dichas áreas⁽¹⁵⁾.

De forma más general, el concepto de VPC incluye la variabilidad en la prestación de servicios sanitarios, como el diferente uso de pruebas diagnósticas, tratamientos, tiempo de hospitalización u otros en pacientes que presentan situaciones clínicas similares⁽¹²⁾.

Los estudios sobre VPC tienen como objetivo evaluar la efectividad o la eficiencia de los centros o profesionales sanitarios, así como buscar fuentes de variabilidad en función de características inherentes al paciente (sexo, grupo étnico, nivel socioeconómico), al médico (especialidad, sexo, experiencia), al hospital (público o privado, rural o urbano, docente o no docente) o al sistema sanitario (financiación, organización, cobertura)⁽¹⁶⁾. Al final, lo que pretenden estos estudios es reducir la variabilidad injustificada para aumentar el valor y mejorar la calidad de los servicios prestados.

Los resultados obtenidos suelen utilizarse como evidencia indirecta de que existen componentes evitables que pueden tener implicaciones en los costes y en los resultados de la atención médica⁽¹²⁾.

El presente trabajo se va a basar en la variabilidad en las tasas de solicitud de pruebas diagnósticas de laboratorio.

Los servicios diagnósticos son, en general, de gran importancia porque, si son usados correctamente, apoyan o descartan diagnósticos potenciales y forman la base para un manejo efectivo y eficiente de los pacientes. Como se expondrá a lo largo de este trabajo, la variación injustificada en las tasas de solicitud de pruebas diagnósticas de laboratorio es de suma importancia para los pacientes respecto a los cuales se hace un uso excesivo, así como para los que se hace un bajo uso, que representa para ambos grupos un problema potencialmente grave.

2.2. Perspectiva histórica

Los primeros trabajos sobre la VPC derivan de las observaciones realizadas en los años treinta del siglo pasado por Alison J. Glover. En estos trabajos, se estudian las diferencias en la práctica de la amigdalectomía en niños de diferentes condados de Londres⁽¹⁷⁾, en las que se observaban enormes variaciones entre distintos hospitales y en el mismo hospital a lo largo del tiempo. Este autor apunta ya a la falta de uniformidad de criterios médicos acerca de las indicaciones y beneficios del procedimiento como las causas de estas variaciones.

Glover describió variaciones de más de diez veces en las tasas de amigdalectomía que no podían ser justificadas por diferencias de morbilidad o de entorno. Además, estas variaciones contrastaban con la estabilidad de dichas tasas en cada uno de los condados estudiados a lo largo de los años. En uno de los condados que estudió, la jubilación de un médico supuso cambios en las tasas de amigdalectomías de los escolares en un año desde el 2,6 % al 0,2 %. También relacionó las VPC con los resultados clínicos de los pacientes, demostrando que las tasas más altas no implicaban mejor estado de salud y sí que la morbilidad asociada a las operaciones amigdalares había supuesto un total de 424 niños fallecidos en los 5 años estudiados. Por último, Glover analizó las controversias en el tratamiento de los procesos amigdalares, que recogió de la literatura y de discusiones con colegas y consultores, para concluir que existía falta de conocimientos y desacuerdo sobre los beneficios de la intervención, y que la variabilidad que había encontrado no permitía ninguna explicación salvo el distinto criterio médico respecto a las indicaciones de la intervención⁽¹⁷⁾.

Es a partir de los años setenta cuando empiezan a aparecer los trabajos del grupo de Wennberg, en los que investigan la variabilidad en la realización de amigdalectomías en el estado norteamericano de Vermont⁽¹⁸⁾. Estos autores llegaron a la conclusión de que la variabilidad es intrínseca al procedimiento y no al área geográfica, y que está en relación directa con la práctica médica⁽¹⁹⁾, lo que deja un papel muy limitado a los factores relacionados con los pacientes.

«[...] gran parte de la variabilidad [...] se explica mejor por la voluntad y la capacidad del médico para ofrecer tratamiento que por las diferencias en la enfermedad o las preferencias del paciente».

Los trabajos del grupo de Wennberg son los precursores de la publicación del *Dartmouth Atlas of Health Care* donde se analiza la variabilidad en el uso y la distribución de los recursos sanitarios en Estados Unidos⁽²⁰⁾.

Durante más de veinte años, el *Dartmouth Atlas Project* ha documentado evidente variabilidad en la distribución y el uso de los recursos médicos en Estados Unidos. El proyecto usa los datos Medicare para proveer información y análisis de variabilidad a nivel nacional, regional y local, así como a nivel de hospitales individuales y de sus médicos. Estos datos son de gran utilidad para mejorar los conocimientos acerca de la eficiencia y la efectividad del sistema de salud de Estados Unidos.

En el Reino Unido también existe una iniciativa similar, las series del *NHS Atlas of Variation*⁽²¹⁾. Este proyecto pretende apoyar la toma de decisiones a nivel local para aumentar el valor de los recursos destinados a la atención médica que recibe la población. Estas series pretenden buscar variaciones inexplicables e identificar y focalizar la

atención en la variación injustificada, lo cual ayudaría a los médicos a comprender lo que está pasando en su área y dónde deben centrar su atención para mejorar la atención que procuran a sus pacientes.

Esta VPC se ha comprobado por otros autores tanto en Estados Unidos como en otros países^(22, 24).

En nuestro país, diversos investigadores empezaron a documentar VPC utilizando recursos como la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria⁽²⁵⁾, como es el caso de los trabajos de Sarría⁽²⁶⁾ o el de Compañ *et al.*⁽²⁷⁾. También se mostraron variaciones utilizando los registros del Conjunto Mínimo Básico de Datos al Alta Hospitalaria, como en el trabajo de Jané⁽²⁸⁾. Estos trabajos, de la década de los noventa del siglo XX mostraron resultados que ponen en evidencia la VPC.

Actualmente, en España, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad promueve en su Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud «documentar y proponer iniciativas tendentes a disminuir la variabilidad no justificada de la práctica clínica»⁽²⁹⁾. Para ello propone diseñar y desarrollar estudios y propuestas metodológicas para analizar la VPC en procesos relacionados con la seguridad del paciente; para analizar la VPC en enfermedades prevalentes y para analizar la VPC en determinados procedimientos quirúrgicos y diagnósticos de alto coste y elevada complejidad.

Desde el año 2003 existe en España el Proyecto Atlas VPM —Atlas de Variaciones en la Práctica Médica en el Sistema Nacional de Salud⁽³⁰⁾—, que es una iniciativa que pretende describir cómo utilizan y cómo son atendidas las poblaciones por el sistema de salud público. La finalidad de esta iniciativa de investigación es informar sobre la calidad, la

eficiencia y equidad de nuestro sistema de salud para su mejor gobierno. El Proyecto Atlas VPM, cuyo antecedente académico es el *Dartmouth Atlas of Health Care*, analiza las variaciones injustificadas de la práctica médica asumiendo que estas, a nivel poblacional, pueden generar problemas de calidad por infrautilización de cuidados efectivos, sobreutilización de cuidados sensibles a la oferta de servicios (cuidados inefectivos e ineficientes) y acceso desigual a cuidados necesarios.

2.3 Factores influyentes en la VPC

Existe una gran controversia en torno a cómo y en qué cuantía afectan a la VPC los diferentes factores causales⁽¹²⁾. En la siguiente tabla se muestra una posible clasificación de los factores explicativos de VPC en función de su origen: inexactitudes en los datos o en su análisis, factores vinculados a la demanda de cuidados y por último factores vinculados a la oferta.

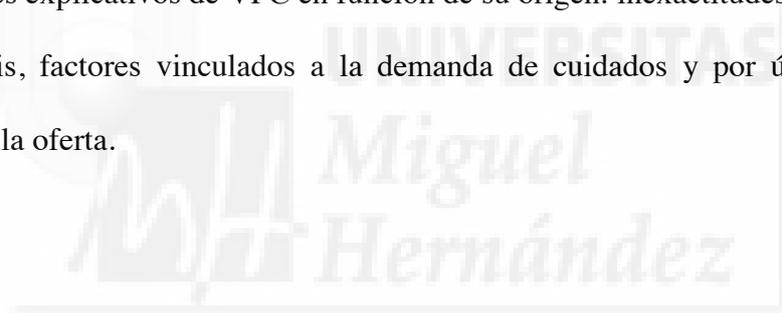


Tabla 1. Factores explicativos de VPC

INEXACTITUDES EN LOS DATOS O EN SU ANÁLISIS
<ul style="list-style-type: none">• Errores/omisiones en las bases de datos.• Problemas de codificación.• Problemas del denominador.• Variaciones aleatorias.
FACTORES VINCULADOS A LA DEMANDA DE CUIDADOS
<ul style="list-style-type: none">• Diferencias en morbilidad.• Factores demográficos: edad, sexo, etc.• Características sociodemográficas.• Expectativas/demandas del paciente.• Costumbres prevalentes.
FACTORES VINCULADOS A LA OFERTA
Factores del sistema sanitario <ul style="list-style-type: none">• Oferta de recursos.• Sistema de financiación y pago.• Organización de los servicios.• Cobertura y accesibilidad.
Factores del proveedor directo (médico solicitante) <ul style="list-style-type: none">• Incertidumbre.• Ignorancia.

Fuente: Modificado por la autora a partir de: Meneu R. Variabilidad en las decisiones médicas y su repercusión sobre las poblaciones. Barcelona: Masson, 2002. ISBN 84-458-1217-3. 156 págs.

2.3.1. Inexactitud de los datos o de su tratamiento

Entre las inexactitudes más frecuentes cabe citar la omisión de los ingresos en hospitales privados, de la cirugía sin ingreso y las listas de espera muy largas. Estos factores producen una disminución del numerador de la tasa que puede afectar de forma muy diferente a las distintas áreas que se están comparando.

Otra variable que puede afectar al numerador puede ser el análisis a partir de episodios de hospitalización y no de episodios completos de cuidados. Así, por ejemplo, se contabilizan como episodios de hospitalización diferentes los reingresos debidos a un mismo proceso. En este caso, el numerador de la tasa se vería aumentado.

Con respecto al denominador, una tasa debería contener solamente la población en riesgo, y evidentemente no toda la población (por edad, sexo u otras características) está en riesgo de algunos procedimientos médicos. Por ejemplo, para el cálculo de la tasa de apendicectomías deberían eliminarse del denominador los pacientes apendicetomizados previamente.

Respecto a los problemas de análisis de datos, en las poblaciones muy pequeñas el número de sucesos es pequeño y las tasas pueden verse influenciadas por la presentación de muy pocos casos.

2.3.2. Factores vinculados a la demanda de cuidados

En primer lugar, la prevalencia de las enfermedades puede variar en poblaciones distintas por diversas razones y esta variación puede justificar por sí misma la VPC. En los estudios de base individual; cuyos objetivos se centran en estudiar la efectividad o la eficiencia de

los servicios sanitarios, o buscar determinantes de variabilidad en función de características de los pacientes, del médico, del tipo de hospital; se ha puesto en evidencia que la variabilidad en relación a pruebas diagnósticas y cuidados recibidos por los pacientes está asociada al diagnóstico^(31, 32) y al estado de salud, a la estabilidad clínica, al ingreso y a la gravedad⁽¹²⁾. Sin embargo, esta asociación no es tan potente cuando se trata de estudios poblacionales. Algunos estudios poblacionales han demostrado correlación entre prevalencia de enfermedad y variabilidad en las intervenciones⁽³³⁾. McPherson *et al.* encontraron una fuerte correlación positiva entre la tasa de colecistectomía y la prevalencia de cálculos biliares; mostraban mayor y menor tasa las ciudades con prevalencias más extremas. Sin embargo, otros estudios no han encontrado correlación entre ambas⁽³⁴⁾.

Evidentemente, la diferente demografía (edad, sexo, grupo étnico) de las poblaciones estudiadas puede ser el origen de la variabilidad⁽³⁵⁻³⁷⁾. Sin embargo, estos factores se pueden estandarizar fácilmente.

Otro punto muy distinto serían las diferencias en el nivel socioeconómico de la población. Aquí también se pueden relacionar las expectativas/demandas del paciente, puesto que el paciente que demanda generalmente es un paciente informado y que pertenece a un nivel socioeconómico más elevado. La influencia de estas características en la utilización de servicios sanitarios ha sido motivo de controversia. En este interesante trabajo, Bunker *et al.*⁽³⁸⁾ argumentan en contra de la idea de que las altas tasas de cirugía se deben a la falta de conocimiento del «consumidor». Por esto estudian y comparan las tasas de cirugía de médicos, abogados, ministros y «hombres de negocios». La mayor tasa de cirugía para estos grupos la presentan los médicos, que se suponen los más informados, y la tasa de

todos estos grupos de manera conjunta supone hasta un 30 % más de cirugías si se compara con el resto de la población.

Cuando Wennberg empezó con sus estudios de variabilidad se creía que las diferencias en la utilización de recursos estarían en relación con las necesidades sanitarias, es decir, que la utilización de recursos sería mayor en las zonas con mayores necesidades sanitarias. Sin embargo, esta hipótesis no se demostró entonces ni ha podido ser demostrada⁽²³⁾. En 1971, Hart publica lo que denomina «ley de atención inversa»⁽³⁹⁾ por la que la posibilidad de recibir una adecuada atención médica es inversamente proporcional a la necesidad de la población a la que se atiende.

2.3.3. Factores vinculados a la oferta

2.3.3.1. Factores del sistema sanitario

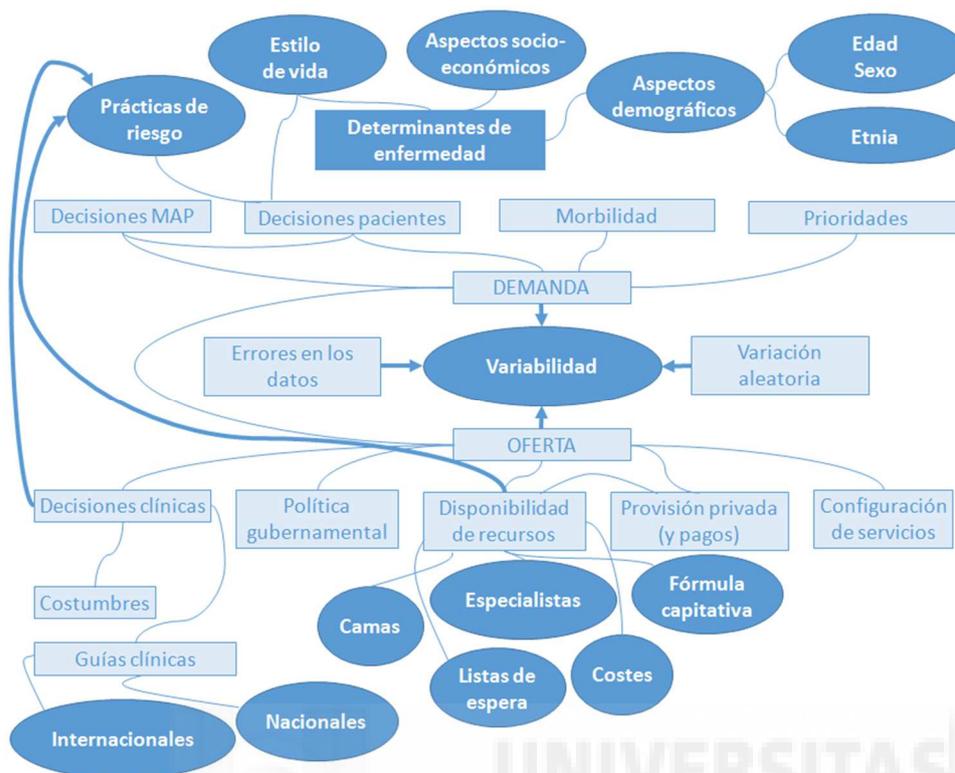
La organización y la estructura del sistema sanitario en el que se prestan los servicios a estudio son factores que se han relacionado con la VPC. Cabe destacar la publicación de la Ley de Roemer⁽⁴⁰⁾, que permite asociar el uso de recursos con la oferta (número de camas o especialistas). El número de pacientes con una determinada enfermedad que son tratados en un determinado centro parece influir en la variabilidad en la utilización y en los resultados de la atención médica, así, se asocia la mayor experiencia a los mejores resultados y a pautas más eficaces⁽⁴¹⁾. Otras características del sistema sanitario que influyen en la variabilidad son el tamaño o la ubicación del hospital⁽⁴²⁾. Las nuevas tecnologías también producen variaciones respecto a la atención que se presta; también la carencia de equipamiento o de unidades especializadas son factores que afectan a las pruebas y a los tratamientos que reciben los pacientes⁽⁴³⁾.

2.3.3.2. Factores del proveedor directo (médico solicitante)

Los médicos pueden tener diferentes opiniones sobre las diversas opciones de tratamiento o las estrategias diagnósticas para una misma condición. Puede atribuirse a la falta de existencia de evidencia científica disponible (incertidumbre)⁽⁴⁴⁾ o a que exista pero sea desconocida por el médico o a que, aun conociéndola, no la aplique o emplee otras pautas (ignorancia)⁽⁴⁵⁾.

En la siguiente figura se pueden observar todos los factores potencialmente causantes de variabilidad y la relación entre ellos. King's Fund quiso aportar sus argumentos al debate profesional sobre las VPC con la publicación en 2011 de «Variations in health care: the good, the bad and the inexplicable»⁽⁴⁶⁾. Se trata de un trabajo excelente, que da las pistas para diferenciar entre variaciones positivas (las debidas a las decisiones de los pacientes); negativas (las debidas a la inaccesibilidad a las prestaciones); e inexplicables (las motivadas por las inconsistencias inherentes a la práctica profesional). Este último tipo de variaciones en el uso de recursos sanitarios para procedimientos aparentemente bien identificados y estandarizados es universal, y esto acontece cuando hay comparaciones entre sistemas (países), pero que no desaparecen cuando, como en el caso de este trabajo inglés o del español Atlas de Variación en la Práctica Médica⁽³⁰⁾, se hacen análisis intrasistemas e intracomunidades.

Figura 3. Mapa de las causas de variación



Modificada por la autora a partir de: Appleby J *et al.* Variations in health care. The good, the bad and the inexplicable. King's Fund, Londres (2011).

2.4. Variabilidad en la solicitud de pruebas de laboratorio clínico

A diferencia de otros procedimientos médicos, no existe demasiada bibliografía al respecto de la variabilidad en la solicitud de pruebas de laboratorio clínico. Los estudios acerca de VPC más habituales se refieren a indicadores de la atención especializada en procesos hospitalarios (médicos o quirúrgicos). También existen estudios que muestran amplia variabilidad en estrategias diagnósticas, especialmente en los estudios de radiodiagnóstico⁽⁴⁷⁾.

En Europa, encontramos el trabajo del Eurosentinel Study Group⁽⁴⁸⁾, en el que se compara el uso de pruebas de laboratorios en atención primaria en ocho países europeos (Bélgica, Irlanda, Italia, Holanda, Portugal, España, Suiza y Reino Unido).

Este estudio europeo sugiere que las características relacionadas con cada país podrían determinar la solicitud de pruebas de laboratorios. Algunas de estas características están relacionadas con el sistema de salud: el número de médicos generales en la población podría operar en el principio económico de una oferta creciente que resulta en un aumento de la demanda. Sin embargo, el trabajo concluye que estas variables «país» no pueden explicar la diferencia entre los médicos generales dentro de cada país.

En el año 2000, Smellie WSA *et al.* ⁽⁴⁹⁾ publicaron un trabajo con el fin de identificar un modelo para evaluar el uso que hacen de las pruebas diagnósticas de laboratorio los médicos de atención primaria, con el fin de establecer un modelo que pudiera ser usado para luego monitorizar intervenciones. Este modelo de *benchmarking* que presenta se basa en la comparación de tasas de solicitud de pruebas por mil habitantes. En este estudio, además de establecer un modelo de *benchmarking* útil para monitorizar intervenciones de adecuación de la demanda, se muestra que existe una elevada variabilidad en la demanda de pruebas de laboratorio. También en el año 2003, el mismo autor publicó un trabajo acerca de la variabilidad en el uso de pruebas de microbiología⁽⁵⁰⁾. Este estudio muestra grandes diferencias en el número de pruebas de microbiología solicitadas entre las zonas de atención primaria. Sin embargo, no encontraron diferencias entre los hospitales, con independencia de su localización geográfica. Los autores concluyen que estas desigualdades pueden producir un sesgo de

selección en la resistencia a antibióticos y que estas diferencias deben ser investigadas y corregidas.

En Suecia, apareció un trabajo publicado en ese mismo año 2000, en el que se pone de manifiesto que existen grandes diferencias en el uso de las pruebas de laboratorio entre los hospitales del país⁽⁵⁾. Los autores concluyen que estas diferencias no se deben únicamente a las diferencias entre los pacientes, sino también a diferencias en la práctica clínica. El uso de pruebas de laboratorio parece reflejar «costumbres» locales en gran medida. Estas grandes variaciones en la práctica no son compatibles con el objetivo de brindar atención en igualdad de condiciones.

En Reino Unido encontramos el *NHS Atlas of Variation*⁽²¹⁾, que en su serie *The NHS Atlas of Variation in Diagnostic Services*, publicada en noviembre de 2013, incluye la variabilidad en la solicitud de diversas pruebas de laboratorio. En este trabajo se muestran las tasas anuales estimadas (número pruebas solicitadas por cada mil habitantes) para: pruebas de función tiroidea (tirotopina, TSH; tiroxina libre, FT4; triyodotironina libre, FT3, y anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea, TPO); marcadores tumorales (antígeno carbohidratado 125, CA-125, y antígeno prostático específico, PSA); pruebas para el diagnóstico y seguimiento de la diabetes (glucosa en ayunas, sobrecarga oral de glucosa, hemoglobina glicosilada, HbA1c); factor reumatoide, FR; IgE específica; perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, HDL-colesterol); marcadores cardíacos (troponina, péptido natriurético cerebral, BNP); marcadores bioquímicos para el estudio de la anemia (vitamina B12, folato, ferritina); metabolismo del calcio (calcio sérico, vitamina D, parathormona, PTH); creatinina;

alanina aminotransferasa (ALT); creatinquinasa (CK), urato; el ratio albúmina/creatinina en orina; calprotectina fecal e incluso se presenta la tasa de pruebas genéticas solicitadas.

De los primeros estudios que se encuentran acerca de VPC en la solicitud de pruebas de laboratorio clínico en España, Ortolá Devesa *et al.* encuentran amplias variaciones en las tasas de peticiones de algunas pruebas entre zonas de salud⁽⁵¹⁾. La velocidad de sedimentación globular (VSG) variaba entre 41 y 119 solicitudes por 1000 habitantes y año (razón de variación (RV) = 2,9), los urocultivos de 19 a 91 (RV = 4,9), y algunas pruebas como la HbA1c (RV = 10,8), anticuerpos antiestreptolisina O (RV = 58,8) o amilasa (RV = 86,9), todavía mostraban mayores variaciones.

Más recientemente, y como estudios precursores de la presente investigación, se encuentran los estudios de comparabilidad o *benchmarking* entre centros realizados por Salinas M *et al.* El primer estudio de variabilidad de este grupo compara la demanda de pruebas al laboratorio clínico desde atención primaria en ocho departamentos de salud de la Comunidad Valenciana⁽⁵²⁾. Los resultados que se refieren en este trabajo demuestran la amplia variabilidad de la solicitud de pruebas desde atención primaria. Sin embargo, no es fácil establecer una relación entre la variabilidad encontrada y las características de los centros estudiados. Todos los departamentos que participaron en este estudio, excepto uno de ellos, están en zonas urbanas costeras y todos ellos se ven influidos por el turismo estacional y un aumento de su población flotante. No existe ninguna diferencia significativa en los porcentajes de población de más de 65 años entre los diferentes centros. Cinco de los ocho hospitales que se comparan son hospitales universitarios, pero no fue posible establecer una relación entre la demanda de pruebas de laboratorio y el tipo de hospital. Resulta curioso en este trabajo que incluso las pruebas más demandadas

por los médicos de atención primaria, como son la glucosa sérica o los iones sodio y potasio, muestren gran variabilidad entre los centros (en el caso de los iones la demanda se duplica de un departamento a otro). También se encuentran diferencias entre la demanda de pruebas de perfil lipídico y entre la demanda de ácido úrico. La demanda indicada de ácido úrico en este artículo provocó la «sorpresa» en un autor sueco que dedicó un editorial a este artículo⁽⁵³⁾, haciendo hincapié en que la demanda de ácido úrico era desproporcionada.

Posteriormente, este mismo grupo publica dos trabajos más en los que se compara la solicitud de pruebas al laboratorio clínico desde atención primaria⁽⁵⁴⁾ y desde los servicios de urgencias⁽⁵⁵⁾ en 36 departamentos de salud de todo el territorio nacional.

A pesar de que existen estudios de VPC en los que se concluye que las diferencias en el uso adecuado de procedimientos médicos no pueden explicarse por variaciones geográficas en el uso de esos procedimientos⁽⁵⁶⁾, lo que ponen de manifiesto estos trabajos es que las diferencias deben ser investigadas para desarrollar estrategias exitosas para optimizar el uso adecuado de los procedimientos diagnósticos.

2.5. ¿Por qué es importante la VPC en el laboratorio?

Las razones por las que es importante investigar la variación en las tasas de demanda de pruebas son las mismas que para la investigación de la variación en las tasas de intervenciones quirúrgicas o de tratamiento.

La existencia de VPC en la asistencia sanitaria no es necesariamente negativa en todos los casos o situaciones. Desde hace tiempo se reconoce que algunas variaciones en la asistencia prestada y los resultados experimentados por los pacientes son inevitables.

Sin embargo, la existencia de variaciones injustificadas persistentes en la atención de la salud impacta directamente sobre la equidad del acceso a los servicios, los resultados de salud de la población y el uso eficiente de los recursos⁽⁴⁶⁾.

Wennberg sugiere categorizar el cuidado de la salud en tres grupos de la siguiente manera⁽⁵⁷⁾:

- La atención eficaz, definida como las intervenciones para las que los beneficios superan con creces a los riesgos; en este caso, la tasa correcta de tratamiento es del 100 % de los pacientes definidos por las guías basadas en la evidencia. La variación injustificada es generalmente una cuestión de infrautilización.
- La atención marcada por la preferencia, que se define cuando generalmente está disponible más de una opción de tratamiento, aquí la tasa correcta debe depender de la elección informada del paciente, pero las tasas de tratamiento pueden variar ampliamente debido a diferencias en la opinión profesional.
- La atención marcada por el proveedor de cuidados, que comprende las actividades clínicas, tales como consultas, pruebas diagnósticas e ingresos hospitalarios para los que la frecuencia de uso se refiere a la capacidad y al rendimiento del sistema de salud.

En la reducción de la variación injustificada, el objetivo es maximizar el valor de los recursos sanitarios tanto para los pacientes individuales como para la población.

Como se ha comentado anteriormente, el laboratorio clínico se utiliza para el diagnóstico y la monitorización de enfermedades o tratamientos. No disponer de una prueba diagnóstica puede impedir el reconocimiento precoz y el diagnóstico de una enfermedad o la identificación de cambios que nos indiquen gravedad. En el peor de los casos para un paciente, esto puede llevar a un diagnóstico tardío y la muerte prematura; incluso en el mejor de los casos, puede conducir a una estancia más larga y más costosa en el hospital o llevar a la hiperfrecuentación del médico. Sin embargo, también existen consecuencias para un exceso de recursos. El sobrediagnóstico puede suponer un problema para la seguridad del paciente mayor incluso que el infradiagnóstico⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾.

Desde el punto de vista de la población, es importante tener en cuenta si la variabilidad en la demanda de pruebas refleja infra o sobreutilización de esa prueba, o si por el contrario está relacionado con el nivel clínicamente indicado de esa prueba. Dos problemas se nos presentan cuando encontramos variación injustificada.

- La infrautilización: el diagnóstico tardío o perdido.
- La sobreutilización: el sobrediagnóstico.

El diagnóstico tardío o perdido es un problema porque el médico no puede solicitar una prueba para confirmar el diagnóstico, a pesar de que los signos y síntomas del paciente indiquen claramente la necesidad de esta determinación. Esto representa una infrautilización de los servicios de diagnóstico, lo cual es inadecuado y refleja la escasa utilización de la tecnología disponible y también las habilidades de los profesionales que gestionan los servicios. Para los pacientes, la infrautilización de las pruebas de laboratorio puede resultar en:

- Un retraso en el tratamiento, o
- el establecimiento de un tratamiento inadecuado.

La infrautilización aumenta la probabilidad de enfermedad que se diagnostica tarde y también aumenta la probabilidad de peores resultados en los pacientes.

En los últimos años, ha habido mucho interés en el uso excesivo de las tecnologías que resulta en un exceso de diagnóstico⁽⁶²⁾. Un ejemplo de ello es la portada del *British Medical Journal* que acompaña al número en el que aparece el editorial de Goodlee F, *Preventing Overdiagnosis*⁽⁶³⁾.

Figura 4. Portada BMJ. Preventing Overdiagnosis - Harming the healthy



El sobrediagnóstico fue descrito en la literatura en un artículo sobre el cáncer y se definió como⁽⁶⁴⁾: «Una condición diagnóstica que, de otro modo, no llegaría a causar síntomas o muerte».

Hay muchas razones para el exceso de diagnóstico y este exceso conduce a un aumento en el número de personas que se convierten en pacientes⁽⁶¹⁾ con la consecuente probabilidad de sobretratamiento. Estas razones incluyen:

- Un cambio en los criterios para la definición de una enfermedad o su gravedad por un organismo internacional reconocido⁽⁶⁵⁾.
- Las pruebas de cribado, en ausencia de evidencia científica de que existe un ratio beneficio/riesgo favorable^(66, 67).
- La introducción de nuevas pruebas y tecnologías con elevada sensibilidad⁽⁶⁸⁾.
- La introducción de nuevas tecnologías que tienen la capacidad de identificar las lesiones y otras anomalías funcionales que no se convertirán en enfermedad durante la vida útil del paciente⁽⁶⁹⁾.
- La «medicina defensiva» o la práctica de ordenar una batería de pruebas «por si...»⁽⁷⁰⁾; esto ocurre especialmente con las pruebas de laboratorio que se perciben con un coste insignificante⁽⁷¹⁾.

Este creciente interés ha generado muchos recursos para tratar de evitar el exceso de diagnóstico. Entidades de carácter científico de importante relevancia en el ámbito del sobrediagnóstico (*BMJ*, Bond University, University of Oxford, CEBM-Center for Evidence-Based Medicine, Dartmouth Institute...) organizan una conferencia anual para

abordar este tema, y algunos recursos generados en estas reuniones se recogen en la página web <www.preventingoverdiagnosis.net>.

Sin embargo, cuando hablamos de variabilidad en la demanda de pruebas diagnósticas la pregunta que hay que hacerse es: ¿Existe un valor adecuado para la tasa de solicitud?

La evaluación de la variación en las tasas de pruebas es más complicada que la evaluación de la variación en una intervención quirúrgica o en la aplicación de un tratamiento. Esto se debe a que una prueba de laboratorio se puede solicitar por más de una razón, como emitir o excluir un diagnóstico. Es difícil, por lo tanto, determinar el número correcto de pruebas, es decir, la tasa correcta para el equilibrio óptimo entre coste y beneficio.

La clave para enfrentar estos desafíos es:

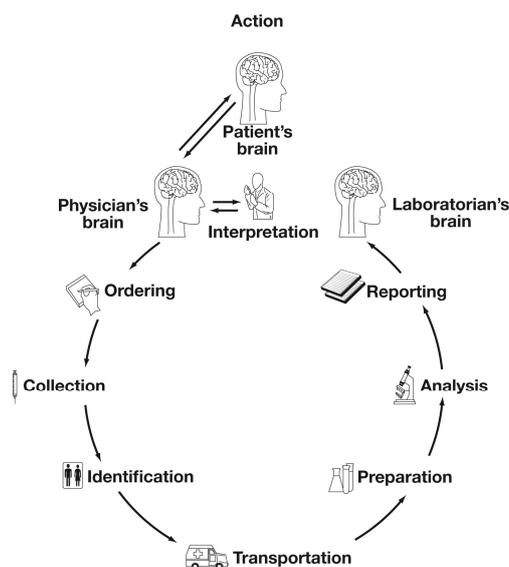
- Entender el concepto de variación y sus causas.
- Identificar variación, y determinar si está justificada o no.
- Reducir la variación injustificada en la calidad, la seguridad y los resultados, y en la actividad y el coste.

3. Adecuación de la solicitud de pruebas de laboratorio

3.1. Introducción al proceso de laboratorio. Solicitud de pruebas

El proceso total de laboratorio (TTP de sus siglas en inglés *total testing process*) está basado en el concepto *brain-to-brain loop* (ciclo de cerebro a cerebro) descrito por Lundberg^(72, 73).

Figura 5. Ciclo *brain-to-brain*. El proceso total de laboratorio



Extraída de 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(6):829-33.

Como se puede observar en la figura, este proceso empieza con la pregunta clínica en la mente del médico y acaba con la interpretación del resultado y la toma de decisiones por parte de ese mismo médico. Uniendo estas dos acciones encontramos la toma de muestras, transporte, análisis e informe de resultados. Tradicionalmente estas actividades se han separado en tres fases perfectamente diferenciadas (preanalítica, analítica y posanalítica) Algunos autores han introducido las etapas pre-pre y pos-pos-analítica para la selección de la prueba diagnóstica a solicitar y la interpretación del resultado de dicha prueba por parte del clínico respectivamente para diferenciar de la fase preanalítica propiamente dicha (toma de muestra y transporte) y la fase posanalítica clásica (elaboración del informe de resultados)^(74, 75).

Existe evidencia científica de que es en estas fases de laboratorio (pre-pre y pos-pos) en las que más errores se cometen⁽⁷⁴⁻⁷⁹⁾.

En las últimas décadas se ha observado una disminución significativa del número de errores en el laboratorio, sin embargo, esta disminución se observa fundamentalmente en los procesos «intralaboratorio», especialmente en la fase analítica⁽⁸⁰⁾. Por el contrario, en los procesos «extralaboratorio» no se han realizado tantos esfuerzos con el fin de mejorar, por ejemplo, la solicitud de pruebas de laboratorio o la comunicación de los resultados⁽⁸¹⁾.

El laboratorio clínico tiene un elevado impacto en el diagnóstico y manejo de los pacientes, como refleja el hecho de que el 75-90 % de todos los diagnósticos están basados en los datos proporcionados por este⁽⁸²⁾. Esta información proporcionada por el laboratorio clínico repercute directamente en el tratamiento y el manejo que reciben los pacientes, lo cual hace que sea una prioridad para los laboratorios reducir sus tasas de error y promover un excelente nivel de calidad⁽⁸³⁾.

Carraro *et al.*⁽⁸⁴⁾ informan de unos porcentajes de solicitud de pruebas inapropiadas que oscilan entre el 4 y el 95 %. También, en otro artículo se refiere que dos tercios de las exploraciones analíticas solicitadas durante la hospitalización de pacientes no influyó en las decisiones que se tomaron⁽⁸⁵⁾. En esta situación, se ha sugerido que entre un 25 % y un 40 %^(86, 87) de los análisis solicitados pueden ser cuestionables y que la repetición innecesaria de pruebas podría situarse entre el 16 % y el 30 %^(86, 87). Las causas para esta elevada utilización son múltiples y entre ellas se han señalado las siguientes: utilización indiscriminada de perfiles no consensuados, duplicidad de pruebas que suministran información similar, frecuencia de repetición superior a la adecuada, inseguridad en el diagnóstico o en la indicación de la prueba, desconocimiento de la utilidad de las nuevas pruebas y —no siendo esta última una cuestión menor— una cierta actitud de permisividad hacia la excesiva utilización del laboratorio por parte de los médicos

peticionarios, que consideran estas pruebas poco costosas en relación a otros métodos diagnósticos.

Es llamativo que esto ocurra en una época en la que, cada día más, se impone una medicina basada en la evidencia⁽⁸⁸⁾.

3.2. ¿Qué se considera solicitud inapropiada?

Lo primero que tenemos que hacer, si pretendemos adecuar la demanda de pruebas al laboratorio clínico, es preguntarnos qué es inapropiado.

Fryer A *et al.*, en una excelente revisión acerca del tema de la adecuación de la solicitud de pruebas de laboratorio⁽⁸⁹⁾, categorizaron, definieron y cuantificaron la solicitud inapropiada:

«Una solicitud (lo que implica que es pedida por un solicitante) que se hace al margen de algún tipo de recomendación acordada (incluyendo las solicitadas demasiado tarde)».

Esta definición implica en sí misma un desafío, pues hace referencia a seguir directrices acordadas. En algunos casos existe una elevada variabilidad en cuánto y cuándo se deben utilizar algunas pruebas, variabilidad que existe tanto entre los laboratorios como entre los médicos solicitantes, incluso en escenarios clínicos idénticos⁽⁹⁰⁾.

Una solicitud inapropiada es aquella que generalmente no debe ser procesada, ya que se solicita en el paciente equivocado, en el momento equivocado, para el proceso inadecuado o la prueba equivocada⁽⁸⁷⁾.

Si bien en algunos casos la inadecuación es clara (por ejemplo: solicitar PSA en mujeres) en otros casos se pueden necesitar recomendaciones o referencias (basadas en la evidencia), como por ejemplo los intervalos de repetición recomendados para la HbA1c por el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) del Reino Unido^(91, 92).

Otra forma para establecer si la prueba es pertinente o no es llegar a consensos clínicos con los médicos solicitantes, basados en revisiones de la literatura, la vida media del analito, el valor de referencia del cambio, etc.⁽⁹³⁾.

Sin embargo, la realidad es que en la mayoría de las ocasiones el laboratorio no dispone de suficiente información clínica para determinar si una prueba diagnóstica es o no adecuada. Por lo tanto, la principal causa de la solicitud inapropiada es una deficiente comunicación clínico-laboratorio, que no solo provoca esta inadecuación en la solicitud, sino que tampoco permite la correcta interpretación de los resultados de dichas pruebas. El laboratorio es clave en asegurar por tanto la seguridad del paciente.

3.3. Causas de solicitud inadecuada

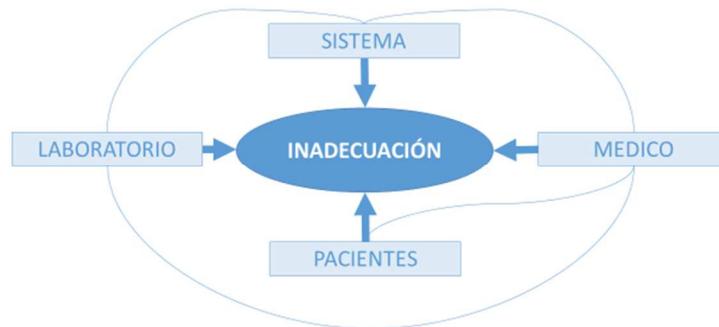
Whiting *et al.*⁽⁹⁴⁾ realizaron una búsqueda en la literatura para identificar estudios cualitativos en diagnóstico que examinaran la razón por la que se solicitan pruebas de laboratorio. Cada una de las razones puede afectar a la solicitud de una prueba diagnóstica por parte de un médico solicitante y puede ser adecuada o inadecuada.

Por tanto, las causas de la inadecuación pueden atribuirse a los siguientes actores⁽⁸⁹⁾:

- El laboratorio.

- El médico solicitante.
- El paciente.
- Factores inherentes al sistema.

Figura 6. Causas de inadecuación



3.3.1. Laboratorio

Existen muchas acciones llevadas a cabo en el laboratorio que contribuyen a generar una demanda inadecuada⁽⁹⁵⁾:

- Incorporar a la cartera de servicios pruebas o magnitudes nuevas sin estar suficientemente evaluada su eficacia.
- No eliminar de la cartera de servicios pruebas o magnitudes obsoletas.
- Repeticiones por retraso en la entrega de resultados.

- Repeticiones por uso de formularios preimpresos, que facilitan la solicitud indiscriminada.
- Ampliar peticiones y solicitar nuevas pruebas por resultados anormales de una magnitud sin interés en el seguimiento del paciente.
- La realización de pruebas no solicitadas mediante pruebas reflejas.
- La propia automatización facilita la ejecución. Interferir y corregir al clínico supone mayor esfuerzo que responder a la solicitud.
- No cuestionar desde el laboratorio la falta de información clínica en las solicitudes.

Las repeticiones son un factor que contribuye al uso excesivo e inadecuado del laboratorio clínico que es fácilmente evitable⁽⁹⁶⁾.

Las causas de las repeticiones pueden ser varias: o bien no se conoce el resultado previo⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾, o bien el médico no sabe que ya se ha pedido, o bien por costumbres rutinarias de petición que están al margen del razonamiento clínico⁽¹⁰⁰⁾.

Las repeticiones son muy comunes y costosas⁽¹⁰¹⁾, Van Walraven en un estudio sobre la prevalencia y cargas asociadas con la repetición de ocho magnitudes solicitadas muy frecuentemente concluye que las repeticiones en un mes podían llegar a representar un 30 % del total de la demanda. En la actualidad, incluso la práctica habitual de repetir un resultado crítico parece innecesaria, ya que siempre suelen producirse resultados similares, por lo que únicamente retrasa la notificación del resultado al médico y aumenta los costes de laboratorio.

3.3.2. Médico solicitante

El médico solicitante suele ser el blanco de todas las miradas cuando hablamos de inadecuación. Y aunque, como vamos a ver, se le puede atribuir responsabilidad en la inadecuación, no es el único actor que participa en el proceso.

En la actualidad, en algunos casos, las intervenciones o decisiones médicas dependen más de las pruebas diagnósticas que de la habilidad clínica.

Si los médicos solicitantes conocieran algunos conceptos básicos sobre las pruebas (sensibilidad, especificidad, curvas ROC, valores predictivos, variabilidad biológica...) podrían disminuir notablemente no solo la solicitud inadecuada, sino los errores de interpretación de los resultados de las pruebas. Quizá, y aunque lo más fácil es atribuirle el problema de desconocimiento al médico solicitante, el laboratorio podría y debería contribuir a evitar este desconocimiento difundiendo características de las pruebas entre los médicos solicitantes.

El conocimiento del concepto de variabilidad biológica es una de las claves de la correcta solicitud e interpretación de pruebas de laboratorio^(102, 103). A los médicos solicitantes, dominar este concepto les hará dominar otros conceptos de laboratorio: cuándo solicitar pruebas, intervalos de repetición, intervalos de referencia de la prueba o la evaluación de la significación clínica del cambio entre dos resultados consecutivos.

Los intervalos de referencia son la herramienta de decisión más comúnmente utilizada para la interpretación de los informes de laboratorio⁽¹⁰⁴⁾. Sin embargo, este concepto es malinterpretado en numerosas ocasiones por el médico solicitante. Desafortunadamente, no se puede utilizar el intervalo de referencia para definir exactamente un valor que

confirme o descarte la enfermedad. Intervalo normal (o saludable) e intervalo de referencia no son sinónimos. De hecho, y únicamente por la definición de intervalo de referencia, el 5 % de las personas sanas de la población de referencia (los valores extremos) son excluidas del cálculo del intervalo de referencia. Un resultado dentro del rango de referencia no siempre significa que el paciente está sano; lo mismo que un resultado fuera del rango de referencia no siempre significa que esté enfermo.

Solo podemos utilizar el intervalo de referencia para comparar el valor del paciente con una población de referencia y seleccionada que se considera «sana». Esta comparación permite que los médicos obtengan información extra que tiene que ser evaluada junto con el estado general del paciente y las características de la prueba.

También se debe tener en cuenta otras limitaciones: la imposibilidad de muchos laboratorios para establecer sus propios valores de referencia, la dificultad de obtener los valores de referencia en algunos grupos (niños, embarazadas, ancianos) o en algunos analitos (ácido láctico en el líquido cefalorraquídeo) o que el intervalo de referencia se calculara en una población muy diferente a la que atiende el laboratorio⁽¹⁰⁵⁾.

En numerosas ocasiones los médicos solicitantes piden pruebas o magnitudes redundantes que aportan la misma información. La repetición inadecuada es más frecuente en pacientes hospitalizados⁽¹⁰¹⁾. Algunos analitos solo deben ser solicitados una vez en la vida del paciente (a excepción de que se sospeche un error de laboratorio) porque nunca cambian (cariotipo, estudios genéticos, Rh, HLA...). Para definir un intervalo de repetición debemos utilizar las características de las pruebas: vida media, metabolismo, valor de referencia del cambio... Así, como hemos visto antes, por ejemplo, la guía NICE

para el estudio de la diabetes mellitus tipo I y II^(91, 92) recomienda determinar la HbA1c en intervalos de dos a seis meses basándose en la vida media de los hematíes (120 días).

Algunas sociedades de laboratorio han publicado guías para definir intervalos de repetición de algunas pruebas de laboratorio⁽¹⁰⁶⁾. Sin embargo, hay una falta de conocimiento de los intervalos de repetición recomendados para la mayoría de las pruebas de laboratorio⁽¹⁰⁷⁾. Este problema podría reducirse con el uso de las guías clínicas y la revisión de la solicitud por el laboratorio.

También puede tener influencia en la demanda de pruebas al laboratorio el solicitar rutinariamente agrupaciones de pruebas independientemente de la situación clínica del paciente. Históricamente los perfiles de pruebas han estado basados en órganos (perfil hepático, renal, tiroideo) y proporcionan un conjunto de pruebas que ofrecen información sobre el estado o funcionamiento de ese órgano. También existen perfiles específicos de una enfermedad⁽⁸⁷⁾. El objeto de estos perfiles es tener una manera fácil y uniforme de solicitar las pruebas comunes necesarias para el diagnóstico o seguimiento de una patología. Se establecen mediante el consenso entre médicos solicitantes y laboratorio. Sin embargo, el uso de perfiles tiene más desventajas que ventajas. Se hacen con el consenso de laboratorio, pero no siempre se basan en la evidencia. El informe de 2011 del National Pathology Benchmarking Service, que incluye aproximadamente cincuenta laboratorios de Reino Unido, demostró que se usaban hasta doce perfiles de función hepática diferentes⁽¹⁰⁸⁾.

Otro factor que acarrea inadecuación de solicitud es realizar el seguimiento del curso clínico de una enfermedad con una frecuencia superior a la recomendada y ampliar

peticiones o solicitar nuevas pruebas por resultados anormales de una magnitud sin interés en el seguimiento del paciente.

Por último, cada vez más se practica la medicina defensiva. En la actualidad, nos encontramos con el incremento de la frecuencia de demandas por mala práctica al profesional de la medicina, el cual, a su vez, adopta medidas anormales para evitar ser demandado o para defenderse en caso de que así ocurriera, llevándolo a practicar la medicina defensiva, que es un modo de ejercer la medicina que intenta evitar denuncias por mala práctica médica⁽¹⁰⁹⁾. Este objetivo se consigue realizando un número excesivo de pruebas diagnósticas para descartar incluso situaciones insólitas (cuando ya hay otro diagnóstico razonablemente claro).

3.3.3. Paciente

Con respecto al paciente, parece que las presiones ejercidas por el mismo para que se soliciten pruebas diagnósticas pueden condicionar al médico solicitante a pedir las. Así, el paciente tiene la percepción de que «se está haciendo algo», aunque esto sea inapropiado.

De hecho, la tendencia va hacia un modelo sanitario centrado en el paciente, en el que él mismo junto con el médico toman decisiones conjuntas.

3.3.4. Factores inherentes al sistema

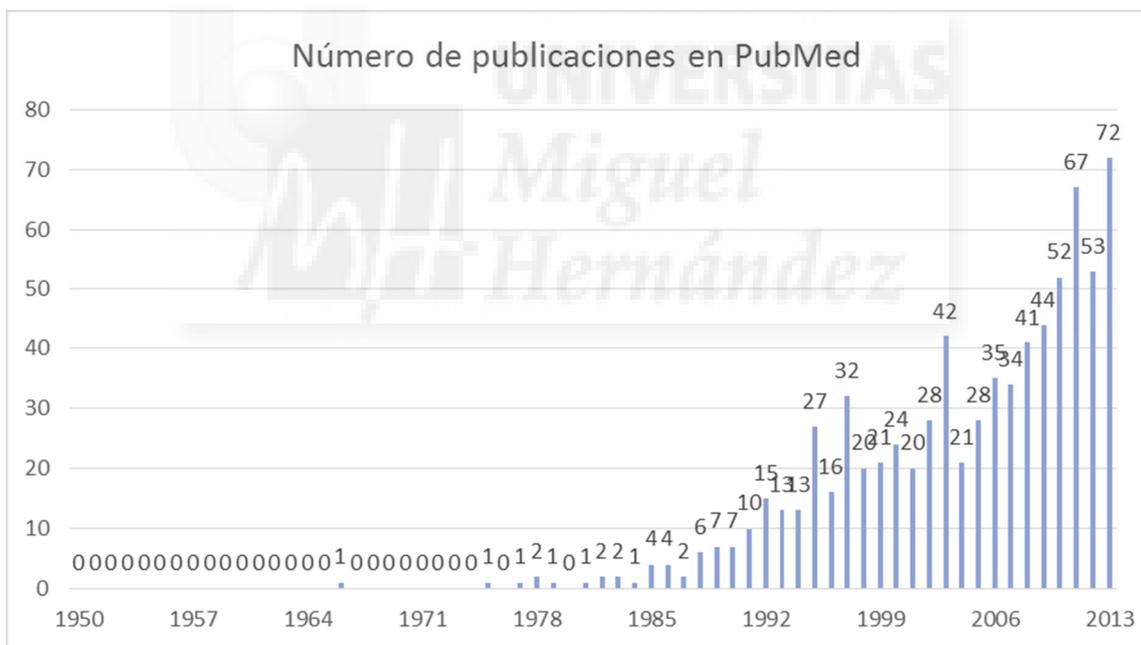
La presión por disminuir la estancia media y el rápido intercambio de pacientes puede contribuir a la inadecuación en la solicitud de pruebas de laboratorio.

También las nuevas técnicas quirúrgicas como trasplantes y la creación de unidades especiales pueden contribuir.

3.4. La inadecuación en la literatura

Cada vez existe un mayor interés en la literatura por la adecuación de las pruebas de laboratorio clínico. Prueba de ello es el número de entradas que se obtienen al realizar una búsqueda en PubMed con las palabras clave *appropriateness* y *clinical laboratory*.

Figura 7. Número de publicaciones por año en PubMed con las palabras clave *appropriateness* y *clinical laboratory*



Fuente: Medline; consulta realizada en agosto de 2014.

Existen excelentes revisiones narrativas de la literatura al respecto^(7, 8, 10, 89, 110, 111) así como recientes revisiones sistemáticas^(9, 112, 113).

La evidencia sugiere que la infrautilización es más frecuente que la utilización excesiva (44,8 % frente a 20,6 %) ⁽¹¹²⁾, y esto a pesar de que los estudios sobre infrautilización de pruebas de laboratorio suponen una quinta parte de los estudios que aparecen en esta revisión. El mismo hecho también ocurre en otras revisiones anteriores⁽⁹⁾. Posiblemente se debe a que, históricamente, se ha dado mucha más importancia al exceso de solicitud de pruebas.

En numerosas ocasiones el término «inapropiada» y «sobreutilización» se utilizan como sinónimos de la repetición de pruebas, sin embargo, en estas revisiones se objetiva que, en promedio, las pruebas iniciales tienen una tasa mucho más alta de sobreutilización o inadecuación que las que se repiten (43,9 % frente a 7,4 %).

3.5. ¿Qué puede hacer el profesional de laboratorio ante la inadecuación?

El profesional del laboratorio clínico puede contribuir a la mejora del resultado en el paciente, en términos de eficiencia diagnóstica, en la mayoría de las decisiones clínicas, siendo el único especialista que se beneficia de esa gran oportunidad al intervenir con tal frecuencia en el proceso médico asistencial. O, por el contrario, el profesional del laboratorio puede elegir tomar el rol de mero observador de lo que acontece al paciente y al resto de los profesionales que intervienen en el proceso médico global solo implicándose en las clásicas etapas «intra-laboratorio» desde que se recibe la muestra hasta que se emite un informe.

Si escogemos la primera opción, interviniendo en la promoción de una adecuada solicitud de las pruebas de laboratorio e informando conocimiento en lugar de datos, no

solo se obtendrá el mejor resultado en el paciente y en la sociedad al lograr la máxima eficiencia diagnóstica, sino que también colateralmente lograremos la supervivencia del laboratorio clínico⁽⁶⁰⁾. El macroproceso de atención sanitaria al paciente se divide en una serie de procesos de alcance más localizado, estando los claves totalmente alineadas con el núcleo estratégico de la organización, misión, visión y valores, siendo los de apoyo susceptibles de externalizarse si se consigue una gestión más eficaz de la organización.

Si el profesional del laboratorio decide involucrarse en las dos etapas que ocurren en el exterior de las paredes del laboratorio, la solicitud y la interpretación de las pruebas, el laboratorio clínico se constituirá en un proceso clave y no de apoyo del macroproceso de atención sanitaria al paciente y a la población.

A pesar de lo expuesto, existe un cierto rechazo por parte del profesional de laboratorio a involucrarse en las etapas extralaboratorio (solicitud de pruebas e interpretación del informe analítico). La principal razón para este rechazo es que resulta más fácil procesar una prueba que consensuar su idoneidad. También puede influir la escasa comunicación o integración del laboratorio con los médicos solicitantes y unidades asistenciales y, por último, la necesidad de poseer un excelente *background* cultural y científico no solo respecto al conocimiento en las diversas especialidades médicas, sino también de habilidades en la organización y liderazgo y de conocimientos en cuanto al manejo de equipos de trabajo multidisciplinarios e interdepartamentales⁽¹¹⁴⁾.

3.6. Necesidad de reducir la inadecuación de pruebas de laboratorio

Existen muchas razones que indican la conveniencia de reducir la inadecuación en la solicitud de las pruebas de laboratorio, sobre todo 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⁽¹¹⁵⁾. Entre estas razones se incluyen:

- *El enorme incremento en la demanda de las pruebas de laboratorio* que se refiere en todos los países, incluido España⁽¹¹⁶⁾ y, sobre todo, 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, al ser tan elevada⁽⁵⁾.
- *La mejora del resultado clínico en el paciente*, que además producirá ahorro en la economía de la salud en general⁽¹¹⁷⁾, sobre todo cuando se refiere a la disminución de la inadecuación por defecto, al promover el temprano diagnóstico 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.
- *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*» por generar un alto gasto a la sanidad al solicitarse en muy alta cantidad⁽⁷¹⁾.
- *La disminución de los costes asociados a los resultados falsos positivos*. Aunque la prueba de laboratorio sea en general barata, puede resultar a la larga muy cara si se

genera un resultado falso positivo. Esto puede darse con mayor facilidad en poblaciones de baja prevalencia de la enfermedad (valor predictivo positivo de la prueba bajo) 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⁽¹¹⁸⁾. El resultado falso positivo también genera el síndrome de Ulises⁽⁵⁸⁾, o puede convertirse en lo que se refiere como «el síndrome del enfermo imaginario»^(61, 119). Las estrategias enfocadas a disminuir la demanda y en consecuencia los resultados falsos positivos mejorarán la seguridad del paciente⁽⁶⁰⁾. Disminuyendo los resultados falsos positivos, no solo se disminuyen los costes de otras pruebas diagnósticas o intervenciones innecesarias generadas, generalmente más caras que las de laboratorio, sino también los costes colaterales que producen la pérdida de horas de trabajo y de la calidad de vida del paciente.

- *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» y darse así la paradoja de que al aumentar la solicitud de las pruebas puede disminuir el valor aportado del laboratorio⁽⁵⁹⁾.
- *Obligación del profesional del laboratorio.* Desde la introducción del concepto de laboratorio como *brain-to-brain loop*⁽⁷²⁾ o *total testing process*⁽¹²⁰⁾ es un «deber» del profesional del laboratorio el actuar en el exterior de sus paredes, al considerarse su función desde que el médico solicita un análisis hasta que lo interpreta⁽¹²¹⁾.

- *La mejora en la inadecuación de otros procesos del hospital.* Al ser el laboratorio un servicio central, y además intervenir 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⁽⁸⁹⁾.
- *Los recursos generados para la instauración de pruebas emergentes* con alta potencia diagnóstica.

3.7. Herramientas para la gestión de la demanda de pruebas al laboratorio: antes, durante y después de la solicitud

A continuación se muestran distintas herramientas que se poseen en la actualidad para gestionar la demanda de laboratorio. Se enmarcan según estas estrategias modulen la demanda ante, durante o después de la solicitud de la prueba.

3.7.1. Antes

3.7.1.1. Revisión de la cartera de servicios

La cartera de servicios de los laboratorios clínicos debería ser estándar, sin embargo, existen muchos factores que hacen que esto no sea cierto⁽⁸⁷⁾. A consecuencia de esto, cada laboratorio necesita revisar constantemente su cartera de servicios para adecuarla a las nuevas necesidades⁽¹²²⁾, eliminando pruebas obsoletas, incorporando nuevas determinaciones.

3.7.1.2. Estrategias educativas

Existen numerosas referencias en la literatura acerca de las intervenciones educativas, que comprenden tanto iniciativas verbales como escritas^(8, 87, 123, 124). Entre estas intervenciones destacan las sesiones informativas, en las que el laboratorio informa a los médicos peticionarios acerca de cambios en el catálogo de prestaciones, pruebas obsoletas, intervalos recomendados de repetición y otros aspectos relativos a las pruebas de laboratorio. Sería recomendable que estas sesiones se prepararan conjuntamente con los clínicos cuando hagan referencia al manejo de una condición clínica determinada. Por ejemplo, el laboratorio, junto con los especialistas en medicina digestiva, informa al resto de facultativos sobre las últimas recomendaciones y guías clínicas para el estudio de la enfermedad celíaca. También se podrían editar boletines periódicos que se remitieran a los médicos peticionarios. Sin embargo, la literatura sugiere que la efectividad de estas medidas es variable^(110, 111). Como ejemplo, se puede mostrar cómo la solicitud de PCR desde el laboratorio de urgencias del Hospital Universitario de San Juan descendió tras la implantación de un protocolo de solicitud conjunto con diversas especialidades médicas. Sin embargo, a los pocos meses, la demanda volvió a incrementarse⁽¹²⁵⁾. Por tanto, parece que estas estrategias requieren un seguimiento muy exhaustivo por parte del laboratorio.

3.7.1.3. Formularios de solicitud

El diseño del volante de solicitud, ya sea en soporte de papel o electrónico, ha sido una de las estrategias más utilizadas para gestionar la demanda^(110, 111, 126-129). En la actualidad cada vez tienen menos peso los formularios de solicitud en papel y va aumentando la solicitud electrónica, la cual nos da un amplio rango de oportunidades para gestionar la demanda.

3.7.1.4. Perfiles de pruebas

Las pruebas incluidas en los perfiles varían entre laboratorios⁽¹³⁰⁾. El perfil ideal no existe, pero algunas diferencias pueden causar confusión y afectar a la seguridad del paciente⁽¹³¹⁾. Quitar pruebas de los perfiles que aporten poca información puede ahorrar costes, evitar pruebas adicionales y evitar confusión para los médicos⁽¹³²⁾.

3.7.1.5. Guías clínicas o protocolos

Los protocolos y las guías clínicas, que incluyen la solicitud de pruebas analíticas, deberían consensuarse y definirse de manera conjunta entre los médicos peticionarios y los profesionales del laboratorio, siguiendo, siempre que estén disponibles, las recomendaciones de sociedades científicas y las revisiones sistemáticas publicadas⁽¹³³⁾.

3.7.2. Durante la solicitud

El ámbito en el que se realizan este tipo de actuaciones queda básicamente limitado a la petición electrónica vinculada a la historia clínica del paciente, y su implantación dependerá de las posibilidades y prestaciones de los respectivos sistemas de información disponibles en cada centro sanitario⁽¹³³⁾.

El apoyo a la decisión clínica por parte de las pruebas de laboratorio y los esfuerzos para garantizar la utilización de la prueba adecuada se están convirtiendo día a día en tareas más relevantes para los profesionales de laboratorio. La complejidad de la selección de la prueba se ve agravada por médicos cada vez más ocupados, con menor tiempo para cada cita y paciente. Las herramientas informáticas pueden ser capaces de ayudar a mitigar estos desafíos⁽¹³⁴⁾.

Medidas informáticas de este tipo pueden llegar a disminuir el número de repeticiones innecesarias⁽¹³⁵⁾ con mensajes de alerta a los médicos solicitantes. También se han descrito medidas más complejas para orientar al médico solicitante acerca de la prueba más apropiada^(136, 137).

Las herramientas pueden ser de tipo informativo o restrictivo. Las de tipo informativo, como su nombre indica, informan al médico solicitante sobre alguna característica de la prueba o del paciente para que este reflexione acerca de pedirla o no: mostrar coste de la prueba, avisos de frecuencia excesiva de solicitud, pruebas que son redundantes o indicaciones de utilidad diagnóstica. Las de tipo restrictivo limitan la solicitud de la prueba en función, por ejemplo, del intervalo de tiempo mínimo recomendado.

Las estrategias que actúan en el momento de realizar la petición han sido consideradas como las más potentes⁽⁵⁵⁾, ya que actúan desde una perspectiva cuantitativa, requieren un menor esfuerzo de mantenimiento por parte del laboratorio y su efecto es más sostenido en el tiempo al no depender de factores ambientales, como la inevitable relajación de costumbres en los médicos peticionarios o los cambios permanentes en las plantillas médicas.

3.7.3. Después de la solicitud

Las estrategias una vez que la solicitud está realizada son difíciles de llevar a cabo si no existe una solución automática informatizada, debido al elevado volumen de muestras que se manejan en la actualidad en los laboratorios.

Se pueden rechazar pruebas claramente inapropiadas (como repeticiones de HLA, cariotipo, etc.). Se puede exigir justificación clínica expresa para la solicitud de determinadas pruebas con indicaciones muy limitadas o escasa evidencia científica o para aquellas de elevado coste.

3.8. Futuro: hacia dónde vamos

Los laboratorios clínicos deben desarrollar estrategias de gestión de la demanda. Sería ideal que estas estrategias contaran con apoyo institucional o de los colegios profesionales para que se tomaran en todos los laboratorios, de forma que fueran estándar.

Los profesionales de laboratorio deben retomar el contacto con los médicos solicitantes: solo una estrecha colaboración entre ambos podrá desembocar en estrategias correctas para adecuar la demanda de laboratorio.

Existe una necesidad de investigar más sobre la eficacia de las estrategias de adecuación y de los intervalos de repetición de pruebas y el impacto que tienen estas en los resultados clínicos.

Si bien las limitaciones financieras actuales han aumentado el interés por la gestión de la demanda, esto presenta una gran oportunidad para mejorar la atención al paciente al mismo tiempo que para reducir costes.



Capítulo 2. Justificación, hipótesis de trabajo y objetivos

1. Justificación

Tras realizar estudios de variabilidad en la solicitud de pruebas al laboratorio clínico en la Comunidad Valenciana y encontrar grandes diferencias entre la solicitud de las pruebas más demandadas⁽⁵²⁾, se pensó que existía una necesidad de establecer la misma comparación entre distintos departamentos de salud a lo largo de todo el país. Por ello, se invitó a participar a diversos laboratorios del territorio español en un estudio de variabilidad. En esta primera edición participaron 36 departamentos o áreas de salud y los resultados fueron, como se esperaba, similares a los del estudio local^(54, 55), es decir, se encontraron diferencias injustificadas en la solicitud de pruebas de laboratorio. Tras esta edición del trabajo, muchos laboratorios, al ser capaces de enmarcar su demanda comparándola con la del resto, fueron capaces de adoptar estrategias de adecuación con el fin de mejorar la solicitud de pruebas de laboratorio. Estas estrategias se adoptan desde los laboratorios no solo con el fin de ahorrar costes, sino con el fin último de mejorar los resultados clínicos en los pacientes.

Esto nos animó a repetir el trabajo de una manera más ambiciosa, intentando que el número de laboratorios participantes aumentara. Es en los resultados de esta investigación en los que se basa el presente trabajo.

Aunque los datos que nos pueda ofrecer este estudio puedan dar lugar a más de una interpretación, el poder de los estudios de variabilidad no se basa en las respuestas que puedan dar, sino en las preguntas que generan.

Existe una necesidad urgente de trabajar para mejorar nuestra comprensión acerca de la variabilidad en la solicitud de pruebas y para comprender si la variación encontrada es

por azar, justificada (es decir, la verdadera variabilidad clínica) o causada por otros factores, como la falta de acceso a los servicios o la necesidad de educación.

Como segunda parte de esta investigación, se muestra que, una vez conocida la demanda de pruebas al laboratorio clínico, se pueden establecer estrategias para adecuarla así como establecer indicadores para monitorizarlas.

La justificación de una línea de investigación sobre la variabilidad en la solicitud de pruebas al laboratorio clínico es mejorar el conocimiento acerca de cómo se solicita a nuestro laboratorio, y con este conocimiento ser capaces de implementar estrategias de adecuación que no solo generen ahorro en el laboratorio, sino que mejoren el impacto de los resultados en los pacientes. Hay pocos estudios sobre este tema, como se ha comentado en la introducción; a diferencia de otros procedimientos médicos, no existe abundante bibliografía al respecto de la variabilidad en la solicitud de pruebas de laboratorio clínico. Así pues, la realización de esta tesis doctoral es pertinente por su aportación al conocimiento de la demanda al laboratorio clínico en España y es útil para conocer la demanda individual de cada laboratorio y compararla con la del resto. De esta manera, cada laboratorio puede establecer y monitorizar estrategias de adecuación exitosas, que mejoren el resultado clínico en el paciente.

2. Hipótesis de trabajo

La hipótesis en la que está basada esta investigación es que existe una elevada variabilidad en la solicitud de un gran número de pruebas diagnósticas entre distintas áreas de salud en España. Esta variabilidad es, en su mayoría, injustificada.

Una vez se dispone de los datos de cómo se solicitan pruebas de laboratorio en una determinada área de salud, se podrían establecer estrategias para adecuar la solicitud de pruebas al laboratorio clínico.

La hipótesis que se pretende demostrar es que existe una elevada variabilidad en la solicitud de un gran número de pruebas diagnósticas entre distintas áreas de salud en España. A su vez, se pretende poner de manifiesto que esta variabilidad es, en su mayoría, injustificada, es decir, no obedece a causas clínicas de los pacientes.

Como segunda parte de este trabajo, se pretende demostrar que —una vez conocida la demanda de solicitud de pruebas al laboratorio clínico en una determinada área de salud y con la capacidad de comparar la misma con otras áreas— se pueden establecer estrategias para adecuar la solicitud de pruebas al laboratorio clínico.

A su vez, se pretende mostrar cómo estas estrategias de adecuación se pueden monitorizar haciendo uso de los indicadores adecuados.

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Analizar la variabilidad en la solicitud de pruebas de laboratorio en 76 laboratorios clínicos del territorio nacional mediante la aplicación de indicadores, establecer estrategias para adecuar la demanda al Servicio de Análisis Clínicos del Departamento de Salud Alicante-Sant Joan y evaluar el cumplimiento de dichas estrategias.

3.2. Objetivos específicos

1. Establecer la variabilidad entre los distintos centros que se evalúan en la solicitud de pruebas diagnósticas, mediante el uso de indicadores de adecuación de acuerdo a las diferentes características de los hospitales y departamentos de salud.
2. Investigar la existencia de una potencial inadecuación en la solicitud de pruebas de laboratorio mediante el uso de ciertas metas de los indicadores de adecuación y comparar los datos obtenidos con el número de pruebas que habrían sido necesarias si se hubieran aplicado las guías clínicas actuales.
3. Establecer estrategias para adecuar la demanda al laboratorio clínico basadas en revisiones bibliográficas y consultas con los expertos en el campo que nos ocupa.
4. Monitorización y seguimiento de las estrategias previamente establecidas mediante los indicadores propuestos.



Capítulo 3. Metodología y resultados

1. Resumen de la metodología para los estudios de variabilidad

En primer lugar y para responder al primer y segundo objetivo específico de la investigación, se ha desarrollado un estudio multicéntrico cuya metodología empleada se procede a resumir.

1.1. Selección de los laboratorios

Las características que, obligatoriamente, debían de cumplir los laboratorios participantes eran:

- Tener asignada un área de salud con atención primaria.
- Estar ubicados en hospitales con servicio de urgencias, atención 24 horas.
- Acceder a participar voluntariamente en una reunión explicativa sobre el proyecto.
- Ser capaces de diferenciar la procedencia de las solicitudes (atención primaria, consultas externas, ingresados, urgencias...).

Los criterios de exclusión eran no cumplir con alguno de los requisitos anteriores.

1.2. Recogida de los datos

La recogida de los datos tuvo lugar entre los meses de junio y noviembre del año 2013. Se invitó a participar en el estudio a laboratorios españoles, mediante el envío de correos electrónicos, a los distintos jefes de servicio. También se contó con la colaboración de

algunas sociedades autonómicas de análisis clínicos para animar a los laboratorios a participar en el estudio. Se invitó a participar en el estudio, de forma directa mediante el correo electrónico, a 141 laboratorios españoles.

De estos 141 laboratorios accedieron a participar en el proyecto un total de 76 laboratorios ubicados en hospitales de 13 comunidades autónomas.

El principal motivo para el rechazo a participar en el proyecto fue la incapacidad por parte de algunos de estos laboratorios de discernir la procedencia de sus solicitudes.

En total, los laboratorios participantes atienden a una población de 17 679 195 pacientes en sus centros de atención primaria y a 6 858 546 pacientes en sus respectivos servicios de urgencias.

En la siguiente tabla se muestra un resumen de los datos de organización de los diferentes centros participantes en el estudio, la cual es común a todos y cada uno de los trabajos publicados.

Tabla 2. Características descriptivas de los hospitales/departamentos de salud participantes en el estudio

Hospitales/Departamentos de Salud (n)	76
Pacientes atendidos (n)	17 679 195
Pacientes atendidos/hospital (media [IC95 %])	232 621(200 099,8-265 142,2)
Urgencias atendidas (n)	6 858 546
Urgencias atendidas/hospital (media [IC95 %])	90 244 (76 974,5-103 513,6)

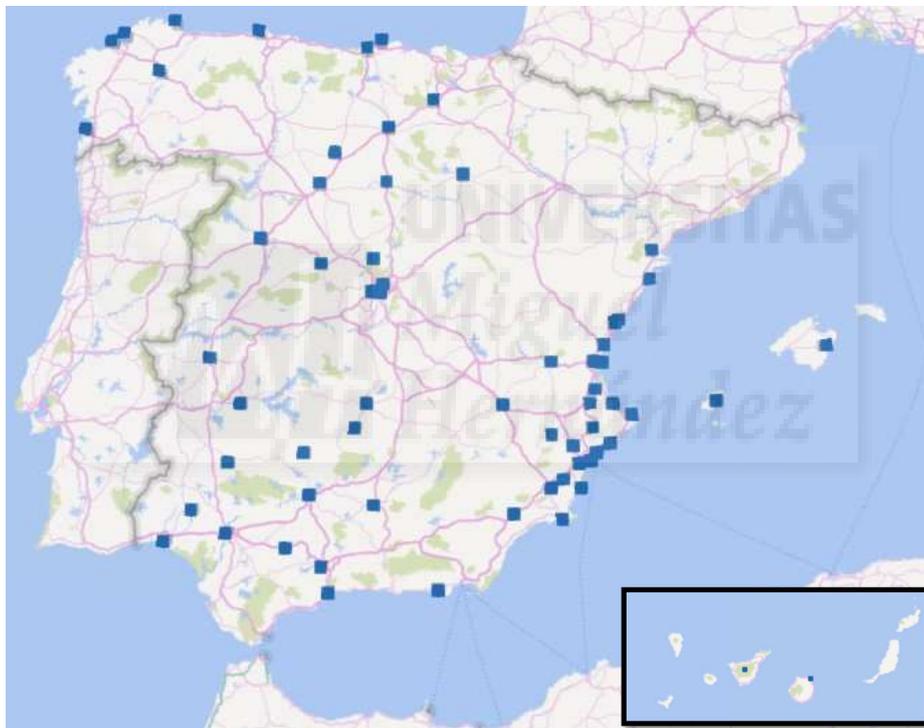
% de ingresos desde urgencias [media [IC95 %]]		13,6 (12,5-14,6)
Tiempo medio de permanencia en urgencias (min) (media [IC95 %])		220,1 (196,7-243,3)
Camas/hospital (media [IC95 %])		442,97 (371,68-514,26)
Laboratorio de urgencias independiente del laboratorio «core» (n; %)		SÍ 47; 61,8 %
		NO 29; 38,2 %
Comunidad Autónoma (n [%])	Comunidad Valenciana	23 (30,3 %)
	Andalucía	12 (15,8 %)
	Castilla y León	9 (11,8 %)
	Resto	32 (42,1 %)
Gestión (n [%])	Publica directa	70 (92,1 %)
	Publica indirecta	6 (7,9 %)
Entorno (n [%])	Urbano	15 (19,7 %)
	Rural	3 (3,9 %)
	Urbano-rural	58 (76,3 %)

Tipo Hospital (n [%])	Primario	28 (36,9 %)
	Secundario	26 (34,2 %)
	Terciario	22 (32,9 %)

IC: Intervalo de confianza para la media.

La distribución geográfica de los diferentes centros se muestra en la siguiente figura:

Figura 8. Distribución geográfica de los centros participantes en el estudio



Leyenda: La figura muestra un mapa de España con la distribución de los 76 laboratorios participantes en el estudio. Algunos laboratorios que están localizados en la misma población aparecen marcados con un único punto (en orden alfabético): Elche (2), Madrid (4), Murcia (2), Sevilla (2) y Valencia (4).

Cada laboratorio participante debe rellenar un formulario (véase el anexo 1 del presente trabajo) proporcionando:

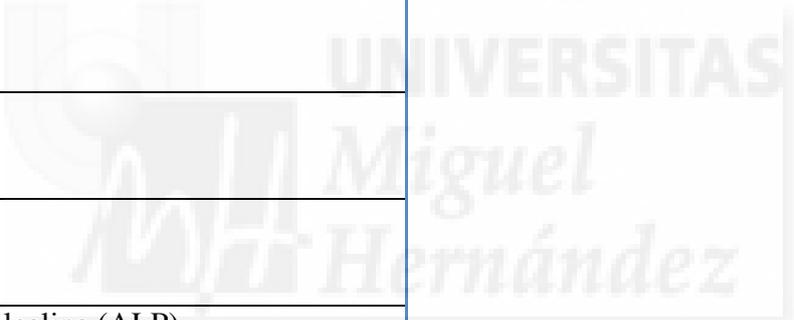
- Datos del centro sanitario donde está ubicado el laboratorio clínico del año 2012 (población atendida, ubicación del hospital, tipo de gestión, número de camas, número de urgencias atendidas, tiempo medio de permanencia en urgencias, localización del laboratorio de urgencias).
- Estadística (actividad asistencial) únicamente de pruebas de laboratorio solicitadas desde atención primaria y desde el servicio de urgencias en el año 2012.

El hecho de elegir únicamente las pruebas solicitadas desde atención primaria y desde el servicio de urgencias es intentar salvar la mayor limitación del estudio que constituyen las diferencias entre las poblaciones comparadas; hemos de intentar comparar poblaciones lo más homogéneas posibles, siendo estas las poblaciones atendidas en atención primaria y en los servicios de urgencias. La población de pacientes ingresados, por ejemplo, depende mucho del tipo de hospital (oncológico, diálisis...).

Las pruebas de las que se solicita la actividad (número de pruebas anuales) solicitadas se incluyen en la siguiente tabla:

Tabla 3. Pruebas de laboratorio de las que se solita la actividad (número de pruebas anuales) en el año 2012 a los laboratorios participantes

Pruebas solicitadas a pacientes de AP	Pruebas solicitadas a pacientes de SU
ALT	ALT
Albúmina	Albúmina
Amilasa	Aspartato aminotransferasa (AST)
Anticuerpos antiestreptolisina O (ASLO)	Amilasa
Anticuerpos antigliadina IgA	Bilirrubina total (tBil)
Anticuerpos antinucleares (ANA)	Calcio (s-Ca)
Anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado (CCP)	Creatinquinasa (CK)
TPO	Creatinina
Anticuerpos antitiroglobulina (ATG)	Glucosa
Anticuerpos antitransglutaminasa IgA	Lipasa
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	Peptido natriurético cerebral (NT-proBNP o proBNP)
Antígeno prostático libre (FPSA)	Potasio
PSA	Procalcitonina

AST	Proteína C reactiva (PCR)
Bilirrubina directa (dBil)	Proteínas totales
tBil	Sodio
s-Ca	Troponina
Calcio corregido por albúmina (Ca-Alb)	Urea
Colesterol	Urianálisis
Creatinina	Hemograma
FR	
Ferritina	
Folato	
Fosfatasa Alcalina (ALP)	
Fosfato	
Gamma-glutamyl transferasa (GGT)	
Glucosa	
HDL-colesterol	
HbA1c	

Hemograma
Hierro
Lactato deshidrogenasa (LDH)
Microalbúmina
Potasio
PCR
Proteínas totales
Proteinograma
PTH
Sodio
TSH
FT4
Transferrina
Triglicéridos
FT3
Urato
Urea



Urianálisis
VSG
Vitamina B12
Vitamina D (25OHD)

1.3. Análisis de los datos

Tras la recogida de datos, se calculan los indicadores de adecuación:

- El número de solicitudes de cada prueba por mil habitantes o por mil urgencias atendidas según proceda.
- Ratios de pruebas relacionadas entre sí. Los ratios de pruebas relacionadas que se calculan se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 4. Indicadores de la solicitud de pruebas. Ratios de pruebas relacionadas entre sí para AP y SU.

Ratios pruebas relacionadas AP	Ratios pruebas relacionadas SU
Albúmina/s-Ca	AST/ALT
Albúmina/Proteínas totales	CK/Troponina
CCP/FR	Procalcitonina/PCR
ATG/TPO	PCR/Hemograma
FPSA/PSA	Urea/Creatinina
AST/ALT	
dBil/tBil	
tBil/ALP	
Ferritina/Hemograma	
Folato/Vitamina B12	
GGT/ALT	
HDL-colesterol/Colesterol total	
Hierro/Ferritina	
FT4/TSH	
Transferrina/Ferritina	

FT3/TSH
Urea/Creatinina
VSG/PCR
25OHD/PTH
VSG/Hemograma
PCR/Hemograma
VSG+PCR/Hemograma
Transferrina/Hemograma
Transferrina+Ferritina/Hemograma
Fosfato/s-Ca
Anticuerpos anti-gliadina IgA/Anticuerpos anti-transglutaminasa IgA
TSH/Glucosa
TPO/TSH

Cuando se disponga en la literatura de una meta establecida para un indicador, se calculará el ahorro que se obtendría en el laboratorio si cada uno de los departamentos de salud alcanzara dicha meta para el indicador en cuestión. Para esto, se utiliza únicamente el valor del precio de reactivo, sin incluir en el ahorro los costes de personal, material fungible, etc. Se dispone de metas para distintos indicadores que hacen referencia a pruebas de función hepática: $AST/ALT=0,25$, $GGT/ALT=0,20$, $LDH/ALT=0,05$ y $tBil/ALT=0,25$ y para indicadores de pruebas para la evaluación de la función tiroidea: $FT4/TSH = 0,25$ y $FT3/TSH = 0,1^{(5)}$.

También en los casos en los que existen recomendaciones acerca de la frecuencia de cribado de enfermedad o acerca del seguimiento y control de pacientes ya diagnosticados se ha calculado el número de pruebas necesarias para cumplir con esas recomendaciones. Es el caso de la solicitud de HbA1c⁽¹³⁸⁾ y de la solicitud de PSA⁽¹³⁹⁾.

1.4. Tratamiento estadístico de los datos

El tratamiento estadístico de los datos incluye el cálculo de la distribución de cada una de las variables y de los estadísticos descriptivos (media, intervalo de confianza del 95 % para la media, desviación estándar, mediana, recorrido intercuartil, rango) y también se calcula, para cada uno de los indicadores el índice de la variabilidad (IV): $IV = \text{percentil } 90 / \text{percentil } 10$.

Comparamos los resultados entre hospitales de acuerdo a su localización (rural, urbana-rural o urbana), tipo de gestión (pública o privada), número de camas (<200, 200-500, 501-1 000 y >1 000 camas) y área geográfica. Para este último punto, comparamos los datos de los hospitales de las tres comunidades autónomas con mayor número de centros participantes frente al resto.

Para alguno de los indicadores, en los que se dispone de objetivos a alcanzar marcados en la literatura, se calcula también el número de centros que cumplen este objetivo.

El análisis de la distribución del número de solicitudes de prueba por cada mil urgencias atendidas se lleva a cabo por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias en el número de solicitudes en función de las características de los laboratorios se calculan por medio de la prueba U de Mann-Whitney o de Kruskal-Wallis según proceda. Utilizamos un valor de $p \leq 0.05$ como criterio para rechazar la hipótesis nula.

1.5. Presentación de los datos/resultados

Con el fin de que la presentación de los resultados sea lo más práctica posible, los resultados se van a presentar en bloques, agrupando las pruebas por metabolismos o perfiles que hagan referencia a algún órgano en concreto.

Las distintas agrupaciones de pruebas que se han considerado para facilitar la presentación de los resultados es la siguiente:

Tabla 5. Agrupaciones de pruebas para la presentación de los resultados

Anemia	Hígado
Hemograma	AST
Hierro	ALT
Ferritina	GGT
Transferrina	LDH
Vitamina B12	ALP
Ácido Fólico	tBil
	dBil
Reactantes de fase aguda	Prostata
PCR	FPSA
VSG	PSA
Diabetes Mellitus	Pruebas urgentes
Glucosa	Albúmina
HbA1c	ALT
Tiroides	AST
TSH	Amilasa
FT4	tBil
FT3	Potasio
TPO	Procalcitonina
ATG	PCR
	Proteínas totales
	Sodio
	Troponina
	Urea
	Urianálisis
	Hemograma

2. Resumen metodología para las intervenciones de adecuación de pruebas de laboratorio

Para responder a los dos últimos objetivos relacionados con el establecimiento de las estrategias para adecuar la demanda al laboratorio clínico y la monitorización y seguimiento de dichas estrategias mediante los indicadores diseñados se muestran a continuación las estrategias implementadas y el proceso de monitorización de las mismas.

2.1. Estrategias implementadas para adecuar la demanda de pruebas

Tras revisión bibliográfica y la consulta informal con los expertos en el campo que nos ocupa se idean estrategias para adecuar la demanda de laboratorio.

Se han elegido diversas pruebas de laboratorio susceptibles de adecuar su demanda y se han aplicado diversas estrategias siempre consensuadas con los clínicos solicitantes de esas pruebas. Las estrategias implantadas que forman parte de los resultados de esta investigación se muestran a continuación.

Tabla 4. Estrategias implantadas en el Laboratorio del Hospital Universitario de San Juan

Estrategia		
Eliminar pruebas de los perfiles de solicitud	Prueba eliminada	Perfiles
	Ácido úrico	Perfil Básico de Salud* Perfil Reumatología**
Añadir pruebas	Prueba añadida	Condición para añadir la prueba
	s-Ca	Paciente procedente de atención primaria, mayor de 45 años, que no tenga el s-Ca solicitado en los últimos 3 años

*Perfil básico de salud: ALT, AST, hemograma, colesterol, creatinina, GGT, glucosa, triglicéridos.

**Perfil reumatología: PCR, s-Ca, creatinina, hemograma, VSG, glucosa, fosfato, FR.

2.2. Monitorización y seguimiento de las estrategias de adecuación

La monitorización de las estrategias es una etapa fundamental y se utilizan para ello indicadores de proceso.

Tras aplicar la estrategia durante un determinado periodo de tiempo, es el momento de evaluar cómo está funcionando, para lo cual se utilizan indicadores de resultados.

Tabla 5. Indicadores de proceso para el seguimiento de las estrategias de adecuación de la demanda

Indicadores de modulación de la demanda			
Tipo	Nombre	Diseño	
		Numerador	Denominador
De proceso → Para monitorizar tras implantación estrategia.	Por prueba ampliamente solicitada	N.º de solicitudes de la prueba a medir adecuación	N.º de solicitudes de prueba ampliamente solicitada
	Por prueba relacionada	N.º de solicitudes de la prueba a medir adecuación	N.º de solicitudes de la prueba relacionada
De resultado → Para evaluar los resultados o beneficios obtenidos tras implantación estrategia.	Diagnóstico	Casos detectados	Periodo de tiempo
	Coste	Euros	Caso detectado

3. Artículos

A continuación se presentan los artículos que conforman esta tesis doctoral.

En primer lugar, se van a mostrar los resultados del estudio multicéntrico de variabilidad en la solicitud de pruebas diagnósticas.

En un segundo bloque, se mostrarán los artículos relacionados con la implantación y monitorización de estrategias de adecuación.

3.1. Artículos sobre variabilidad en la solicitud de pruebas de laboratorio

Artículo 1. Salinas M, López Garrigós M, Uris J, Leiva-Salinas C. Variabilidad en la oferta y en la solicitud de determinaciones de laboratorio en pacientes de servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias*. 2014; 26(6): 450-458.

Artículo 2. Salinas M, López Garrigós M, Uris J, Leiva-Salinas C. 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(12): 1104-1107.

Artículo 3. Salinas M, López Garrigós M, Flores E, Uris J, Leiva-Salinas C. Pilot Group of the Appropriate Utilization of Laboratory Tests (REDCONLAB) working group. Potential over request in anemia laboratory tests in primary care in Spain. *Hematology*. 2015;20 (6): 368-373.

Artículo 4. Salinas M, López Garrigós M, Flores E, Uris J, Leiva-Salinas C. Differences in Prostatic Specific Antigen request patterns in Primary Care setting: A Pilot study in Spain. *Arch Esp Urol*. 2015; 68(6): 554-561.

Artículo 5. Salinas M, López Garrigós M, Flores E, Uris J, Leiva-Salinas C; Pilot Group of the Appropriate Utilization of Laboratory Tests (REDCONLAB) working group. Request of laboratory liver tests in primary care in Spain: potential savings if appropriateness indicator targets were achieved. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27(10):1130-1136.

Artículo 6. Salinas M, López Garrigós M, Flores E, Uris J, Leiva-Salinas C. Request of acute phase markers in primary care in Spain. Am J Manag Care. Aceptado para su publicación el 2 de febrero de 2015.

Artículo 7. Salinas M, López Garrigós M, Flores E, Uris J, Leiva-Salinas C. Solicitud de pruebas de función tiroidea desde atención primaria en España. Endocrinol Nutr. Aceptado para su publicación el 3 de junio de 2015.

3.2. Artículos sobre adecuación de pruebas de laboratorio

Artículo 8. 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(6): 467-470.

Artículo 9. 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(1): 73-76.



ORIGINAL

Variabilidad en la oferta y en la solicitud de determinaciones de laboratorio en pacientes de servicios de urgencias hospitalarios

MARÍA SALINAS^{1,2}, MAITE LÓPEZ-GARRIGÓS¹, JOAQUÍN URIS³, CARLOS LEIVA-SALINAS⁴,
RESTO DE MIEMBROS DEL GRUPO PILOTO PARA LA ADECUACIÓN DE LA DEMANDA DE PRUEBAS DE LABORATORIO (REDCONLAB)

¹Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario de San Juan de Alicante, España. ²Departamento de Bioquímica y Patología Molecular, Universidad Miguel Hernández, Elche, España. ³Departamento de Salud Pública, Universidad de Alicante, Alicante, España. ⁴Department of Radiology, University of Virginia, Charlottesville, EE.UU.

CORRESPONDENCIA:

María Salinas
Servicio de Análisis Clínicos
Hospital Universitario San Juan
de Alicante
Ctra. Nacional 332
Alicante a Valencia, s/n
03550 San Juan de Alicante,
Alicante, España
E-mail: salinas_mar@gva.es

FECHA DE RECEPCIÓN:

9-5-2014

FECHA DE ACEPTACIÓN:

17-7-2014

CONFLICTO DE INTERESES:

El trabajo presentado ha recibido una ayuda a la Investigación Ignacio H de Larramendi de la Fundación Mapfre.

Objetivo: Comparar los patrones de solicitud de pruebas de laboratorio (PL) en pacientes que acuden al servicio de urgencias hospitalario (SUH) en España.

Métodos: Estudiamos 20 PL en pacientes que acudieron al SUH de 76 hospitales españoles, durante el año 2012. Calculamos el número de solicitudes de cada prueba por 1.000 pacientes atendidos y ciertas tasas de pruebas relacionadas. Comparamos dichos valores con los objetivos a alcanzar (AST/ALT = 0,25 y urea/creatinina = 0,1). Comparamos la demanda entre hospitales según su tipo de gestión, localización y tamaño.

Resultados: La variabilidad en la utilización de PL fue elevada, y fue mayor en las menos solicitadas. En 12 hospitales sólo se procesaba una transaminasa, en 9 sólo alanina amino-transferasa y en 3 aspartato amino-transferasa únicamente. Además de amilasa, la mitad de los hospitales procesaban lipasa. En la mayoría de los centros se solicitó más número de creatinquinasa que de troponina. La urea y creatinina eran pedidas de forma redundante en la mayoría de servicios. En un tercio de hospitales no se procesaba albúmina ni péptido natriurético de tipo B y en un cuarto tampoco procalcitonina.

Discusión: Existe variabilidad en el número de PL solicitadas desde los SUH y en las que están disponibles para solicitar. Por tanto, es necesario establecer cuáles son las PL que más contribuyen al manejo del paciente urgente mediante la protocolización de los procesos clínicos y la comunicación entre los profesionales del SUH y laboratorio. [Emergencias 2014;26:450-458]

Palabras clave: Pruebas de laboratorio. Variabilidad. Servicio de urgencias hospitalario.

Introducción

El laboratorio clínico juega un papel fundamental en la estructura y funcionamiento de la atención al paciente en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH)¹. En los últimos años, hemos asistido a un progresivo y significativo aumento de la demanda de pruebas de laboratorio (PL) urgentes en Europa^{2,3} y en España. Además, se ha demostrado una alta variabilidad en su solicitud⁴, que también ocurre en el laboratorio programado⁵. Las consecuencias adversas de una demanda inadecuada y sobresolicitud de dichas PL son especialmente nefastas⁶. El exceso en la demanda urgente consume más recursos que en los análisis solicita-

dos de rutina, debido al amplio horario del personal y la menor automatización de todas las fases del complejo ciclo de laboratorio. Además, puede acarrear una peor atención al conjunto de enfermos que acuden a los SUH, pues el procesamiento de las PL no necesarias puede generar un retraso en el informe de resultados de las que sí lo son. Y, por tanto, un retraso en la instauración de una acciones médicas o terapéuticas en dichos pacientes.

El primer paso para lograr la adecuación en la solicitud de las PL y así la mejor contribución del laboratorio a la atención del paciente es averiguar cuál es el patrón de solicitud de las PL en los SUH. Para ello, son muy útiles los estudios que comparan la demanda entre diferentes áreas geográfi-

cas⁷. Estudios previos han demostrado una gran variabilidad en la solicitud⁴, que es importante corroborar con estudios más amplios que sirvan como base para la realización de estrategias para una correcta solicitud de la prueba urgente.

El objetivo principal del estudio es averiguar qué PL están disponibles en los diferentes laboratorios para la atención del enfermo de urgencias y comparar y analizar la variabilidad en la cantidad de PL solicitadas de acuerdo a las características de los diferentes hospitales. El objetivo secundario del estudio es investigar la existencia de una potencial inadecuación en la solicitud de dichas PL mediante el uso de ciertas metas de indicadores de adecuación.

Método

Se invitó a participar en el estudio a 141 laboratorios españoles que cumplieran los criterios de estar ubicados en hospitales con servicio de urgencias, atención 24 horas y que accedieron a participar voluntariamente en una reunión explicativa sobre el proyecto. La metodología utilizada fue la misma que en estudios previos realizados en la Comunidad Valenciana⁵ y en toda España^{4,8}.

El estudio incluye a todos los pacientes atendidos en los SUH de los diferentes centros en el año 2012, independientemente del motivo de consulta, sexo o edad. Cada laboratorio participante relleno un formulario de inscripción proporcionando los datos de la organización (población atendida, gestión pública directa o indirecta, número de camas y ubicación del hospital y pacientes atendidos en SUH) y la estadística de las 20 PL más frecuentes: albúmina, alanina amino-transferasa (ALT), aspartato amino-transferasa (AST), amilasa, bilirrubina total, calcio, creatinquinasa (CK), creatinina, glucosa, lipasa, péptido natriurético tipo B (BNP), potasio, procalcitonina, proteína C reactiva (PCR), proteínas totales, sodio, troponina, urea, urianálisis, y también el número de hemogramas. Los SUH fueron clasificados en función de complejidad del hospital (primarios, secundarios y terciarios).

Tras la recogida de datos, calculamos el número de solicitudes de cada prueba por 1.000 pacientes atendidos, ciertos ratios de PL relacionadas (AST/ALT, CK/troponina, procalcitonina/PCR, PCR/hemograma, urea/creatinina) y el índice de la variabilidad (IV) para cada una de las PL de acuerdo a la siguiente fórmula: $IV = \text{percentil } 90 / \text{percentil } 10$.

Comparamos los resultados entre hospitales de acuerdo a su localización (rural, urbana-rural o urbana), tipo de gestión (pública directa o pública

indirecta), número de camas (< 200, 200-499, 500-1.000 y > 1.000 camas) y área geográfica. Para este último punto, comparamos los datos de los hospitales de las 3 comunidades autónomas con mayor número de centros participantes (Comunidad Valenciana, 23 laboratorios y 1.987.647 urgencias atendidas, Andalucía, 11 laboratorios y 1.463.076 urgencias atendidas, y Castilla y León, 9 laboratorios y 624.800 urgencias atendidas) y el resto (32 laboratorios, 2.783.023 urgencias atendidas).

Evaluamos el número de áreas que alcanzaron ciertos objetivos de los indicadores⁹: AST/ALT = 0,25 y urea/creatinina = 0,1. También anotamos el número de centros en los que el número de solicitudes de CK fue inferior al de troponina.

El tratamiento estadístico de los datos calculados incluyó: la distribución, la media, el intervalo de confianza del 95% para la media, la desviación estándar, la mediana y el rango intercuartil. El análisis de la distribución del número de solicitudes de prueba por cada 1.000 urgencias atendidas se llevó a cabo por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La significación estadística de las diferencias en el número de solicitudes de PL en función de la localización, tipo de gestión, número de camas y área geográfica se calcularon por medio de la prueba de Kruskal-Wallis. Utilizamos un valor de $p \leq 0,01$ como criterio para rechazar la hipótesis nula.

Resultados

Participaron en el proyecto 76 laboratorios de 13 comunidades autónomas. Estos centros atendieron 6.858.546 urgencias en sus respectivos SU. En total se solicitaron 26.496.689 PL de las 20 estudiadas. La Tabla 1 muestra un resumen de los datos de organización de los diferentes centros participantes en el estudio.

Se analizaron los índices de la solicitud de diferentes PL en función de las urgencias atendidas en relación a la complejidad del centro hospitalario: 28 de complejidad primaria, 26 de secundaria y 22 centros de complejidad terciaria. No encontrándose diferencias significativas. Se observó que el calcio se solicitaba con mayor proporción en hospitales terciarios (93 pruebas/1.000 urgencias atendidas) respecto a primarios (33 pruebas/1.000 urgencias atendidas) y secundarios (34 pruebas/1.000 urgencias atendidas), pero sin significación estadística ($p = 0,04$).

La Tabla 2 muestra el número de centros que disponían de cada una de las 20 PL de estudiadas y los datos de variabilidad de cada una de las PL y

Tabla 1. Características descriptivas de los hospitales/ departamentos de salud participantes en el estudio

Hospitales/Departamentos de salud (n)	76
Población atendida (n)	17.679.195
Población atendida/hospital [media (IC95%)]	232.621 (200.099-265.142)
Urgencias atendidas (n)	6.858.546
Urgencias atendidas/hospital [media (IC95%)]	90.244 (76.974-103.513)
% de ingresos desde urgencias [media (IC95%)]	13,6 (12,5-14,6)
Tiempo de permanencia en urgencias (min) [media (IC95%)]	220,1 (196,7-243,3)
Camas/hospital [media (IC95%)]	442,97 (371,68-514,26)
Laboratorio de urgencias independiente del laboratorio "core" [n (%)]	47; 61,8%
Comunidad autónoma [n (%)]	
Comunidad Valenciana	23 (30,3%)
Andalucía	12 (15,8%)
Castilla y León	9 (11,8%)
Resto	32 (42,1%)
Gestión [n (%)]	
Pública directa	70 (92,1%)
Pública indirecta	6 (7,9%)
Entorno [n (%)]	
Urbano	15 (19,7%)
Rural	3 (3,9%)
Urbano-rural	58 (76,3%)
Tipo hospital [n (%)]	
Primario	28 (36,9%)
Secundario	26 (34,2%)
Terciario	22 (32,9%)

IC: Intervalo de confianza para la media.

de los distintos ratios de PL relacionadas.

En 23 de los 76 centros no se procesaba la albúmina en los laboratorios de urgencias. En todos salvo en uno, en el que sólo se medía la albúmina, se medían las proteínas totales, sin embargo el calcio corregido por la albúmina no se informaba en ningún laboratorio. En 3 centros no se medía la ALT y sí la AST y en 9 centros ocurría justo a la inversa. En 22 de los centros participantes el resultado de AST/ALT fue inferior a 0,25, objetivo del indicador. En 2 centros sin atención pediátrica no se procesaba la bilirrubina total de forma urgente. Todos los laboratorios procesaban la amilasa y en 37 además la lipasa, dándose la circunstancia de que en dos de estos hospitales se solicitaba más número de lipasa que de amilasa. La lipasa de forma aislada no se procesaba en ningún laboratorio, sin embargo la amilasa se procesaba de forma aislada en 39 laboratorios de urgencias.

La solicitud de PCR fue elevada. En 15 centros no se procesaba la procalcitonina y en dos la PCR. De hecho en un hospital sin atención pediátrica no se procesaba ni procalcitonina ni PCR.

El BNP no se realizaba en 25 laboratorios de urgencias. El indicador CK/troponina fue inferior a 1 en 28 centros. En dos centros la determinación de urea era mínima. Sin embargo en el resto, la

Tabla 2. Estadísticos descriptivos e índice de variabilidad para los distintos indicadores analizados

	Número de pruebas por 1.000 urgencias atendidas				
	Nº laboratorios (%)	Media	IC 95%	Rango	Índice de variabilidad
Prueba					
ALT	73 (96%)	147,81	118,6-177	0-607,6	50,4
Albúmina	53 (70%)	16,95	4,4-29,5	0-415,7	∞
AST	67 (88%)	143,40	110,7-176,1	0-609,6	∞
Amilasa	76 (100%)	97,81	87,5-108,1	0-228,1	3,5
Bilirrubina total	74 (97%)	116,90	96,4-137,4	0-521,6	20,8
Calcio	75 (99%)	66,03	45,4-86,7	0-425,8	45,6
CK	76 (100%)	115,61	97,3-134	2-468,7	32
Creatinina	76 (100%)	438,07	399,3-476,9	33,9-999,3	2,6
Glucosa	76 (100%)	425,38	387,4-463,4	36,4-988,3	2,4
Lipasa	37 (51%)	9,87	3,6-16,1	0-181,8	∞
BNP	51 (67%)	14,52	9,8-19,2	0-96,3	∞
Potasio	76 (100%)	434,37	396,8-472	35,4-1004,4	2,4
Procalcitonina	62 (65%)	18,09	12-24,2	0-145,1	∞
PCR	74 (97%)	232,11	203-261,2	0-6 92,8	8,3
Proteínas totales	73 (96%)	66,54	44,2-88,9	0-429,7	197,1
Sodio	76 (100%)	427,16	387,7-466,6	25,5-1004,4	2,4
Troponina	76 (100%)	104,92	94,6-115,2	0,03-230,2	2,9
Urea	76 (100%)	395,26	353,1-437,2	1,9-997,3	3,9
Urianálisis	76 (100%)	160,49	144,9-176,2	9,3-439,7	3,1
Hemograma	76 (100%)	466,21	416,2-516,3	59,2-1053,4	2,6
Ratio de pruebas relacionadas					
AST/ALT		8,838	0-23,5	0-537,6	∞
CK/Troponina		2,529	0,53-4,5	0,023-68,5	17,9
Procalcitonina/PCR		0,149	0,07-0,23	0-2,8	∞
PCR/Hemograma		0,540	0,47-0,6	0-0,95	7,9
Urea/Creatinina		0,909	0,86-0,96	0-1,4	1,9

ALT: alanina amino-transferasa; AST: aspartato amino-transferasa; CK: creatinquinasa; BNP: péptido natriurético tipo B; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 3. Comparación de los indicadores en función del entorno del hospital/departamento de salud y del tipo de gestión

	Número de pruebas/1.000 urgencias atendidas				Número de pruebas/1.000 urgencias atendidas			
	Entorno	Media	DE	Valor de p	Gestión	Media	DE	Valor de p
ALT	U	139,62	99,04	0,927	PD	147,49	130,80	0,658
	R	139,07	74,60		PI	151,60	96,24	
	U-R	150,39	137,45					
Albúmina	U	8,86	16,17	0,768	PD	17,49	57,13	0,283
	R	1,37	1,20		PI	10,67	14,73	
	U-R	19,84	62,22					
AST	U	126,80	117,58	0,507	PD	144,91	147,63	0,743
	R	57,01	90,36		PI	125,83	81,05	
	U-R	152,16	150,89					
Amilasa	U	86,12	50,80	0,182	PD	95,58	43,81	0,190
	R	135,60	52,05		PI	123,82	54,62	
	U-R	98,88	42,68					
Bilirrubina total	U	109,78	94,16	0,674	PD	114,99	91,03	0,292
	R	131,49	34,26		PI	138,81	65,17	
	U-R	118,00	90,63					
Calcio	U	83,10	99,98	0,602	PD	67,31	92,39	0,878
	R	42,19	52,40		PI	51,15	65,27	
	U-R	62,85	89,80					
CK	U	87,12	57,63	0,246	PD	115,80	83,03	0,992
	R	148,43	60,41		PI	113,49	41,80	
	U-R	121,29	85,16					
Creatinina	U	380,00	139,79	0,421	PD	436,08	168,13	0,985
	R	441,03	30,78		PI	461,33	204,47	
	U-R	452,94	178,89					
Glucosa	U	369,31	137,07	0,327	PD	422,87	164,16	0,939
	R	439,52	27,51		PI	454,77	202,97	
	U-R	439,16	175,11					
Lipasa	U	18,20	46,43	0,239	PD	10,49	28,38	0,507
	R	0,01	0,02		PI	2,58	5,57	
	U-R	8,22	20,69					
BNP	U	11,39	16,37	0,944	PD	13,22	19,73	0,035
	R	6,49	8,93		PI	29,75	24,78	
	U-R	15,75	21,80					
Potasio	U	376,46	140,69	0,371	PD	434,48	166,05	0,893
	R	437,67	26,98		PI	433,08	159,39	
	U-R	449,17	172,09					
Procalcitonina	U	15,25	10,05	0,130	PD	17,30	26,68	0,315
	R	1,25	1,52		PI	27,29	28,50	
	U-R	19,70	29,96					
PCR	U	227,38	83,99	0,684	PD	227,86	126,34	0,272
	R	283,10	125,75		PI	281,67	142,10	
	U-R	230,70	137,62					
Proteínas totales	U	92,18	111,02	0,506	PD	70,88	100,06	0,379
	R	50,21	68,52		PI	16,59	11,00	
	U-R	60,65	94,78					
Sodio	U	374,35	141,90	0,381	PD	424,81	170,82	1,000
	R	438,49	25,31		PI	454,53	207,47	
	U-R	440,22	182,49					
Troponina	U	86,00	38,24	0,107	PD	103,19	44,36	0,418
	R	133,83	28,33		PI	125,16	53,82	
	U-R	108,32	46,32					
Urea	U	322,17	126,15	0,105	PD	393,50	187,79	0,802
	R	441,66	41,99		PI	415,81	155,83	
	U-R	411,77	197,74					
Urianálisis	U	122,33	53,28	0,046	PD	159,59	68,28	0,525
	R	182,68	39,60		PI	171,03	81,86	
	U-R	169,21	70,74					
Hemograma	U	398,05	156,06	0,352	PD	463,87	194,12	0,865
	R	456,32	44,50		PI	487,67	225,14	
	U-R	490,67	209,92					
AST/ALT	U	37,104	138,478	0,125	PD	9,550	65,660	0,904
	R	0,340	0,547		PI	0,887	0,282	
	U-R	1,593	5,097					
CK/Troponina	U	5,551	17,427	0,845	PD	2,660	9,108	0,946
	R	1,082	0,214		PI	1,004	0,339	
	U-R	1,822	4,805					

(Continúa)

Tabla 3. Comparación de los indicadores en función del entorno del hospital/departamento de salud y del tipo de gestión (Continuación)

	Ratios de pruebas relacionadas				Ratios de pruebas relacionadas			
	Entorno	Media	DE	Valor de p	Gestión	Media	DE	Valor de p
Procalcitonina/PCR	U	0,102	0,132	0,224	PD	0,151	0,378	0,538
	R	0,008	0,012		PI	0,127	0,142	
	U-R	0,170	0,412					
PCR/Hemograma	U	0,626	0,243	0,218	PD	0,535	0,267	0,735
	R	0,641	0,321		PI	0,587	0,239	
	U-R	0,503	0,264					
Urea/Creatinina	U	0,868	0,176	0,084	PD	0,908	0,236	0,053
	R	1,000	0,029		PI	0,921	0,057	
	U-R	0,915	0,243					

DE: desviación estándar; U: urbano; R: rural; U-R: urbano-rural; PD: pública directa; PI: pública indirecta; ALT: alanina amino-transferasa; AST: aspartato amino-transferasa; CK: creatinquinasa; BNP: péptido natriurético tipo B; PCR: proteína C reactiva.

solicitud de urea y creatinina fue prácticamente redundante, el resultado del indicador fue superior al objetivo fijado (0,1). Respecto a los indicadores de PL por 1.000 urgencias atendidas, el índice de variabilidad más elevado fue para albúmina, AST, lipasa, BNP y procalcitonina. En cuanto al ratio de solicitud de PL relacionadas, la media del indicador varió de 0,149 a 8,838 en procalcitonina/PCR y AST/ALT respectivamente. El mayor índice de variabilidad también lo obtuvieron estos dos indicadores de PL relacionadas. El urianálisis fue menos solicitado en los SUH de hospitales ubicados en zonas rurales que en urbanas o urbanas-rurales. El BNP fue más solicitado en las instituciones dirigidas con gestión pública indirecta que pública directa (Tabla 3). Los SUH con más de 1.000 camas solicitaron menos bilirrubina total, calcio y proteínas totales que el resto ($p < 0,005$).

La Comunidad Valenciana solicitó menos glucosa que en Castilla-León [369 (94) *versus* 584 (244)/1.000 pacientes atendidos] ($p = 0,046$). La PCR en Andalucía [179 (94)/1.000 pacientes atendidos] y otras regiones [193 (128)/1.000 pacientes atendidos] fue menos solicitada ($p = 0,011$) que en Comunidad Valenciana [277 (87)/1.000 pacientes atendidos] y Castilla-León [325 (171)/1.000 pacientes atendidos]. En cuanto a los ratios, PCR/hemograma fue superior ($p = 0,007$) en Comunidad Valenciana [0,698 (0,181)] que en Andalucía [0,424 (0,272)], Castilla-León [0,534 (0,145)] y otras regiones [0,443 (0,293)] (Tabla 4).

Discusión

El estudio muestra diferencias en las PL disponibles para su solicitud en los distintos SUH españoles, y estas diferencias son mayores en las PL menos solicitadas. Como en estudios previos⁶, sorprende la distinta utilización de PL como las transaminasas o las utilizadas en el manejo de la pan-

creatitis o el infarto de miocardio. La diferencia entre hospitales de distintas comunidades, zonas geográficas o tipo de gestión podría indicar que el patrón de demanda podría estar influenciado por factores distintos a la clínica presentada por los enfermos atendidos en los diferentes SUH de España.

La complejidad del hospital no alteró el patrón de solicitud de PL, lo que sugiere un funcionamiento similar en los SUH, independientemente del tipo de centro y complejidad de los pacientes.

La demanda de hemograma fue ligeramente más elevada que la de glucosa, creatinina, sodio y potasio que prácticamente se solicitaban de forma conjunta, y fueron las que menor índice de variabilidad presentaron. Sugiere, dada su casi idéntica solicitud, que se pedían sistemáticamente a cualquier paciente al que se solicitaba una exploración analítica, como si de un cribado (*screening*) de paciente atendido en el SUH se tratara, a diferencia del paciente ambulatorio en que la solicitud de sodio y potasio es considerablemente menor^{7,8}. A pesar de la clara utilidad del sodio y del potasio en determinados pacientes urgentes por las consecuentes decisiones terapéuticas inmediatas, se necesitarían más estudios para dilucidar la utilidad de su solicitud de forma sistemática en cada paciente al que se solicita una exploración analítica en el SUH o si, por lo contrario, se trata de una cuestión de costumbre o hábito.

La solicitud de urea fue casi igual de elevada lo que indica, corroborado por el resultado del indicador de urea/creatinina, que en la actualidad se solicita de forma redundante junto con la creatinina, en contraposición a la bibliografía existente al respecto⁹.

La siguiente prueba más solicitada –con muy elevada demanda y variabilidad– fue la PCR, que presentó muy diferente patrón de solicitud entre comunidades autónomas. Es difícil de asumir que la mitad de los pacientes con una solicitud de ex-

ploración analítica presenten sospecha de enfermedad infecciosa o inflamatoria. O que en algunas comunidades el doble de pacientes necesiten de la prueba para la solución del problema médico por el que acuden al SUH. Los resultados muestran que por cada dos hemogramas se solicitaba una PCR. Al mismo tiempo, la alta variabilidad observada podría indicar la necesidad de establecer estrategias consensuadas con los médicos del SUH para adecuar su demanda.

La definición de prueba urgente como aquella cuyos resultados pueden implicar un inmediato mantenimiento o modificación de tratamiento afianza más que en otros ámbitos el uso de la ALT como único test de laboratorio hepático^{10,11}. Es también difícil de explicar como en tres áreas sólo se utilizaba la AST, y es importante tratar de disminuir mediante estrategias de adecuación consensuadas la determinación redundante de ambas, que ocurre en la mayoría de los hospitales. Históricamente la bilirrubina total se estableció en los laboratorios de urgencias como el parámetro de utilidad en los neonatos. Sin embargo, la disponibilidad de la prueba en los laboratorios de urgencias ha generado un consumo elevado, también como prueba de función hepática. A la vista de los resultados, también será necesario el establecimiento de estrategias, mediante la medición del índice icterico¹², prueba a coste cero en los analizadores de laboratorio, u otro tipo de intervenciones, dado que la bilirrubina no es considerada una prueba de laboratorio de cribado de enfermedad hepática¹³.

La solicitud de amilasa observada en el estudio, en casi 100 de cada 1.000 pacientes atendidos en el SU, podría indicar que el 10% de los pacientes atendidos en los SUH hospitalarios presentaban un cuadro clínico compatible con una alteración de esa enzima en sus diferentes etiologías¹⁴. El ratio parece demasiado elevado y a la vez sugeriría una solicitud de amilasa inadecuada por exceso. Históricamente siempre se ha utilizado la amilasa como prueba para detectar la pancreatitis, dado que la lipasa no estaba disponible en los analizadores de laboratorio automáticos. Actualmente, dada su disponibilidad en la mayoría de ellos, será necesario replantearse el uso de la lipasa como única prueba disponible en el laboratorio de urgencias, dada su mayor utilidad en el diagnóstico de la pancreatitis¹⁵. La ventaja innegable es que desaparecerían los efectos adversos¹⁶⁻¹⁸ producidos por los resultados falsos positivos de amilasa, al utilizarse en poblaciones de baja prevalencia de la enfermedad.

Los resultados del estudio muestran que la CK se sigue solicitando más frecuentemente que la troponina a los pacientes del SUH. De hecho, el resul-

Tabla 4. Comparación de los indicadores en las distintas regiones estudiadas

	Región	Media	DE	Valor de p
Número de pruebas por 1.000 urgencias atendidas				
ALT	V	157,72	92,89	0,490
	A	111,60	89,65	
	CL	174,68	168,18	
	OR	145,66	148,65	
Albúmina	V	7,35	11,72	0,361
	A	10,37	20,39	
	CL	72,95	141,88	
	OR	10,55	28,58	
AST	V	133,65	105,61	0,483
	A	111,04	114,82	
	CL	218,46	191,30	
	OR	140,51	158,50	
Amilasa	V	104,00	47,47	0,819
	A	102,31	53,87	
	CL	95,44	28,89	
	OR	92,64	44,88	
Bilirrubina total	V	106,93	58,96	0,608
	A	124,98	66,77	
	CL	163,97	141,95	
	OR	108,04	95,07	
Calcio	V	45,11	47,53	0,627
	A	68,23	105,99	
	CL	88,60	137,68	
	OR	73,73	93,78	
CK	V	116,24	48,04	0,700
	A	91,03	48,40	
	CL	154,31	133,17	
	OR	112,82	88,03	
Creatinina	V	373,98	92,90	0,061
	A	430,90	146,76	
	CL	585,34	247,41	
	OR	444,97	174,67	
Glucosa	V	369,16	94,16	0,046
	A	428,80	143,76	
	CL	583,66	244,40	
	OR	420,27	166,98	
Lipasa	V	10,28	38,03	0,578
	A	25,94	36,49	
	CL	6,23	18,39	
	OR	5,22	11,92	
BNP	V	19,31	20,75	0,097
	A	10,23	16,10	
	CL	23,77	33,92	
	OR	10,09	15,83	
Potasio	V	377,93	100,56	0,075
	A	430,72	144,50	
	CL	571,07	237,40	
	OR	437,64	168,23	
Procalcitonina	V	12,54	12,41	0,265
	A	14,85	24,66	
	CL	49,02	57,47	
	OR	14,60	15,79	
PCR	V	277,36	86,86	0,011
	A	179,09	94,20	
	CL	324,76	171,49	
	OR	192,98	127,78	
Proteínas totales	V	54,01	59,14	0,882
	A	83,59	120,02	
	CL	104,05	179,62	
	OR	59,13	79,78	
Sodio	V	375,56	99,58	0,069
	A	433,70	151,06	
	CL	588,29	249,20	
	OR	416,98	176,03	

(Continúa)

Tabla 4. Comparación de los indicadores en las distintas regiones estudiadas (Continuación)

	Región	Media	DE	Valor de p
Número de pruebas por 1.000 urgencias atendidas				
Troponina	V	99,30	38,29	0,149
	A	95,57	24,33	
	CL	140,88	50,80	
	OR	102,16	50,16	
Urea	V	362,76	90,83	0,216
	A	382,31	190,83	
	CL	542,58	267,47	
	OR	382,06	194,64	
Urianálisis	V	150,49	78,62	0,337
	A	141,42	47,84	
	CL	183,81	45,61	
	OR	167,45	72,36	
Hemograma	V	403,73	123,04	0,194
	A	446,31	156,12	
	CL	621,33	283,44	
	OR	475,80	205,97	
Ratio de pruebas seleccionadas				
AST/ALT	V	0,848	0,621	0,659
	A	1,679	3,054	
	CL	1,734	2,582	
	OR	18,595	94,934	
CK/Troponina	V	1,355	1,013	0,390
	A	0,891	0,400	
	CL	0,972	0,528	
	OR	4,318	13,140	
Procalcitonina/PCR	V	0,055	0,079	0,559
	A	0,124	0,211	
	CL	0,122	0,127	
	OR	0,236	0,533	
PCR/Hemograma	V	0,698	0,181	0,007
	A	0,424	0,272	
	CL	0,534	0,145	
	OR	0,443	0,293	
Urea/Creatinina	V	0,977	0,130	0,548
	A	0,882	0,304	
	CL	0,912	0,197	
	OR	0,870	0,255	

DE: desviación estándar; V: Comunidad Valenciana; A: Andalucía; CL: Castilla y León; OR: Otras regiones. ALT: alanina amino-transferasa; AST: aspartato amino-transferasa; CK: creatinquinasa; BNP: péptido natriurético tipo B; PCR: proteína C reactiva.

tado del indicador CK/troponina fue muy superior a uno. Dada la evidencia científica que claramente apunta al uso de la troponina como prueba clave en el diagnóstico de infarto de miocardio¹⁹, también en este caso será clave consensuar estrategias para un adecuado manejo de las PL. Además, al igual que en el caso de la amilasa, los resultados de solicitud obtenidos en el estudio de 115 CK por 1.000 pacientes atendidos en el SU indicaría que más del 10% de los pacientes que se presentan en los SUM españoles presentarían dolor torácico con trazado electrocardiográfico sugestivo. Resultados que también sugieren una inadecuada solicitud de una prueba, que además ya está superada en cuanto a valor diagnóstico por la troponina. Por otro lado, no se debe olvidar que la determinación de CK también es útil en otros procesos clínicos (isquemias intestinales, rabdiomiolisis) y que la troponina

también se eleva en otras muchas otras patologías, además del síndrome coronario agudo²⁰.

La solicitud mucho más elevada de proteínas totales que de albúmina también podría indicar un uso o disponibilidad por costumbre de dicha prueba en lugar de la albúmina en los SUH. De hecho, al igual que ocurría con la lipasa, en el pasado tampoco era fácil medir de forma automatizada la albúmina en los analizadores disponibles en el laboratorio de urgencias. Sin embargo, en la actualidad está disponible en todos, o en la mayoría. La albúmina presenta dos utilidades adicionales muy importantes cuando se compara con las proteínas totales. Es mucho mejor marcador nutricional e incluso de gravedad o pronóstico de enfermedad²¹, y se utiliza para el cálculo del calcio corregido por la albúmina, necesario en un paciente del SUH si no se dispone de analizador de calcio iónico.

La aparición del BNP²² como marcador para diferenciar la patología respiratoria y cardiaca en el paciente que acude al SUH parecía que iba a cambiar completamente el manejo de dichos enfermos. Sin embargo, según los resultados obtenidos en el estudio, en un tercio de los hospitales no se mide en el enfermo urgente, y la mayor solicitud en áreas de gestión pública indirecta nos indican que es necesario replantearse su utilidad o de alguna forma homogeneizar su uso. Igual ocurre con la procalcitonina, prueba muy útil en muy distintos escenarios^{23,24}, pero que muestra en nuestro estudio una utilización muy dispar. Desde la no disponibilidad en el laboratorio de urgencias hasta una solicitud 18 veces superior a la PCR. Ambas PL presentan características especiales que hace que su demanda deba ser muy adecuada a una situación clínica concreta del paciente. El BNP por su variabilidad, no solo analítica sino sobre todo biológica intraindividual²⁵, hace difícil interpretar sus resultados si no se solicita correctamente. Y la procalcitonina, porque inadecuadamente solicitada puede ser un dato redundante de fiebre, leucocitosis, neutrofilia o PCR elevada. En ambas PL el primer paso será decidir si incluirlas o no en la cartera de servicios del laboratorio de urgencias, y el segundo paso será no sólo establecer protocolos restringidos de uso, sino monitorizar en el tiempo su cumplimiento. Por último, se debe tener en cuenta que BNP, procalcitonina y PCR son determinaciones que utilizadas en la población adecuada cumplen un papel importante en el manejo del paciente, y es ahí donde se debe incidir en adecuar la demanda.

La elevada variabilidad observada es difícil de explicar por una diferente casuística de enfermos. Además, las diferencias en la solicitud de algunas

PL dependiendo de diferentes localizaciones geográficas, gestión, comunidad autónoma o tamaño de hospital sugerirían que existen factores adicionales a la patología presentada por el enfermo, que pueden influir en la demanda de la PL. Serían necesarios más estudios para así averiguar cuáles son las causas de la variabilidad. Sin embargo, la inadecuación en la solicitud de determinadas PL apunta a la necesidad de diseñar y establecer medidas para su corrección.

El estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar existen PL clave –como las que componen la gasometría– que no han sido incluidas en el estudio. La razón es que muchas se realizan como PL a la cabecera del paciente en distintos servicios hospitalarios y por tanto es difícil su contabilización desde el laboratorio. En segundo lugar, la demanda de alguna de las PL presentadas en el estudio, como la troponina, también podría ser inferior a la real por el hecho de poder medirse en la cabecera del paciente. En tercer lugar, en el estudio no se comparó la demanda entre todas las comunidades autónomas individualizadas por escaso número de participación en alguna de ellas. En cuarto lugar, no se identificó como variable el sistema de petición (solicitud en bloques de PL o de forma individual), aunque es conocido que puede modificar la demanda²⁶. En quinto lugar, conocemos que una mayor oferta de PL disponibles puede generar una mayor demanda, pero no lo hemos podido valorar en este estudio. Por último, es probable que la atención de población con diferentes características demográficas, características de accesibilidad a los SUH y diferentes patologías en los distintos SUH pueda haber contribuido a la variabilidad observada.

Existe una elevada variabilidad en el número de PL solicitadas al laboratorio desde los SUH y una gran diferencia en las PL disponibles a solicitar. El estudio sugiere un exceso en la solicitud, posiblemente por hábito o costumbre, de determinadas PL como bilirrubina total y PCR y de PL ya superadas por otras de mayor valor diagnóstico como la CK. También sugiere la existencia de PL solicitadas de forma redundante, como la AST o la urea. Además, apunta a un defecto en la solicitud de otras PL, como la albúmina o lipasa, que en la actualidad son más útiles y/o tecnológicamente fáciles de medir de forma automática.

Diversas estrategias nacionales e internacionales de tipo educacional, administrativo y restrictivo han mostrado resultados positivos para la adecuación de la demanda²⁶⁻²⁸. La mayor parte de estas medidas son de carácter unilateral y deberían de buscarse medidas consensuadas. Además, el

coste que estas medidas supone que genera ahorros significativos en el gasto de laboratorio, aunque en el caso de las PL existe un coste fijo añadido por la disponibilidad del servicio de 24 horas.

Será necesario decidir qué PL son las idóneas, mediante la comunicación entre los profesionales del SUH y del laboratorio, para así establecer estrategias para conseguir una adecuada solicitud de PL y una correcta y mayor contribución del laboratorio en el manejo del paciente urgente.

Adenda

El Grupo Piloto para la Adecuación de la Demanda de pruebas de Laboratorio (REDCONLAB) está formado por: Alfonso Pérez-Martínez (Hospital Morales Meseguer); Amparo Miralles (Hospital de Sagunto); Ana Santo-Quiles (Hospital Virgen de la Salud, Elda); Ángela Rodríguez-Piñero (Hospital Universitario de Móstoles); Ángeles Giménez-Marín (Hospital de Antequera); Antonio Buño-Soto (Hospital La Paz, Madrid); Antonio Gómez del Campo (Complejo Asistencial de Ávila); Antonio León-Juste (Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva); Antonio Moro-Ortiz (Hospital de Valme, Sevilla); Begoña Laiz (Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia); Berta González-Ponce (Hospital Da Costa, Burela); Carmen Hernando de Larramendi (Hospital Severo Ochoa de Leganés); Carmen Vinuesa (Hospital de Vinaros); Cesáreo García-García (Hospital Universitario de Salamanca); Concepción Magadán-Núñez (Hospital Arquitecto Marci-de, El Ferrol); Consuelo Tormo (Hospital General Universitario de Elche); Cristina Santos-Rubio (Hospital Río Tinto, Huelva); Cristóbal Avivar (Hospital de Poniente, El Ejido); Diego Benítez Benítez (Hospital de Orihuela); Eduardo Sánchez-Fernández (Hospital del Vinalopo, Elche); Emilia Moreno-Noguero (Hospital Can Misses); Enrique Rodríguez-Borja (Hospital Clínico Universitario de Valencia); Esther Roldán-Fontana (Hospital La Merced. Área de Gestión Sanitaria Sevilla Este); Fco. Javier Martín Oncina (Hospital Virgen del Puerto de Plasencia, Cáceres); Félix Gascón (Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco); Fernando Rodríguez Cantalejo (Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba); Fidel Velasco Pena (Hospital Virgen de Altagracia, Manzanares); Francisco Miralles (Hospital Lluís Alcanyis, Xativa); Goitzane Marcaida (Consorcio Hospital General Universitario de Valencia); Marta Barrionuevo (Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares); Inmaculada Domínguez-Pascual (Hospital General Universitario Virgen del Rocío, Sevilla); Isidoro Herrera Contreras (Complejo Hospitalario de Jaén); José Antonio Ferrero (Hospital General de Castellón); José Luis Barberà (Hospital de Manises); José Luis Quilez Fernández (Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia); José Luis Ribes-Vallés (Hospital de Manacor); José Miguel González Redondo (Hospital Santiago Apóstol de Miranda de Ebro); José Sastre (Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy); Juan Ignacio Molinos (Hospital Sierrallana, Torrelavega); Juan Molina (Hospital Comarcal de La Marina, Villajoyosa); Juan Ramón Martínez-Inglés (Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena); Julia Asensio (Hospital Universitario Infantil Niño Jesús, Madrid); Julián Díaz (Hospital Francesc de Borja, Gandía); Laura Navarro Casado (Complejo Hospitalario Universitario de Albacete); Leopoldo Martín-Martín (Hospital General de La Palma); Lola Máz Suárez (Hospital Universitario Lucus Augusti, HULA, Lugo); Luís Rabadán (Complejo Asistencial de Soria); M Dolores Calvo (Hospital Clínico de Valladolid); M. Amalia Andrade-Olivie (Hospital Xeral-Cies, CHU Vigo); M. Ángeles Rodríguez-Rodríguez (Complejo Asistencial de Palencia); M. Carmen Gallego Ramírez (Hospital Rafael Méndez, Lorca); M. Mercedes Herranz-Puebla (Hospital Universitario de Getafe); M. Victoria Poncela-García (Hospital Universitario de Burgos); M^a José Baz (Hospital de Llerena, Badajoz); M^a José Martínez-Llopis (Hospital de Denia); M^a Teresa Avello-López (Hospital San Agustín, Avilés); Mabel Llovet (Hospital Verge de la Cinta, Tortosa); Mamen Lorenzo (Hospital de Puertollano); Marcos López-Hoyos (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla); María José Zaro (Hospital Don Benito-Villanueva); María Luisa López-Yepes (Hospital Virgen del Castillo de Yecla); Mario Ortuño (Hospital Universitario La Ribera); Marisa Graells (Hospital General Universitario de Alicante); Marta García-Collá (Hospital Ramón y Cajal, Madrid); Martín Yago (Hospital de Requena); Mercedes Frutos (Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife); Nuria Estañ (Hospital Dr. Peset, Valencia); Nuria Fernández-García (Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid); Pilar García-Chico Sepúlveda (Hospital General Universitario de Ciudad Real); Ricardo Franquelo (Hospital Virgen de la Luz de Cuenca); Ruth González Tamayo (Hospital de Torreveja); Silvia Pesudo (Hospital La Plana); Vicente Granizo-Domínguez (Hospital Universitario de Guadalajara); Vicente Villamandos-Nicás (Hospital Santos Reyes, Aranda del Duero); Vidal Pérez-Valero (Hospital Regional de Málaga).

Bibliografía

- 1 Montero Pérez FJ, Calderón De La Barca Gazquez JM, Jiménez Muriello L, Berlango Jiménez A, Pérula De Torres L. Situación actual de los Servicios de Urgencias Hospitalarios en España (I): Descripción general y análisis de la estructura física y funcional. *Emergencias*. 2000;12:226-36.
- 2 Bossuyt X, Verweire K, Blanckaert N. Laboratory medicine: challenges and opportunities. *Clin Chem*. 2007;53:1730-3.
- 3 Smellie WS. Demand management and test request rationalization. *Ann Clin Biochem*. 2012;49:323-36.
- 4 Salinas M, López-Garrigós M, Uris J; 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;50:353-9.
- 5 Salinas M, Lopez-Garrigos M, Diaz J, Ortuño M, Yago M, Laiz B, et al. Regional variations in test requiring patterns of general practitioners in Spain. *Ups J Med Sci*. 2011;116:247-51.
- 6 Plebani M. Errors in laboratory medicine and patient safety: the road ahead. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45:700-7.
- 7 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.
- 8 Salinas M, López-Garrigós M, Tormo C, Uris J. Primary care use of laboratory tests in Spain: measurement through appropriateness indicators. *Clin Lab*. 2014;60:483-90.
- 9 Larsson A, Palmer M, Hulten G, Tryding N. Large differences in laboratory utilisation between hospitals in Sweden. *Clin Chem Lab Med*. 2000;38:383-9.
- 10 Lyon AW, Greenway DC, Hindmarsh JT. A strategy to promote rational clinical chemistry test utilization. *Am J Clin Pathol*. 1995;103:718-24.
- 11 Larsson A, Tryding N. Is it necessary to order aspartate aminotransferase with alanin aminotransferase in clinical practice? *Clin Chem*. 2001;47:1133-4.
- 12 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.
- 13 Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem*. 2000;46:2050-68.
- 14 Moreno-Millán E, García-Torrecillas JM, Prieto-Valderrey F, Lea Pereira MC, Carvajal-Guerrero J, Jiménez-Pérez E, et al. Prevalence of processes and pathologies in emergency hospital care. *An Sist Sanit Navar*. 2010;33:47-54.
- 15 Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1400-15.
- 16 Rang M. The Ulysses syndrome. *Can Med Assoc J*. 1972;106:122-3.
- 17 Salinas M, López-Garrigós M, Leiva-Salinas C. Resultados falsos positivos: el síndrome del enfermo imaginario. *Aten Primaria*. 2013;45:542.
- 18 Salinas M, Lopez-Garrigos 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;51:199-200.
- 19 Apple FS, Wu AH. Myocardial infarction redefined: role of cardiac troponin testing. *Clin Chem*. 2001;47:377-9.
- 20 Blich M, Sebbag A, Attias J, Aronson D, Markiewicz W. Cardiac troponin I elevation in hospitalized patients without acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2008;101:1384-8.
- 21 Infusino I, Panteghini M. Serum albumin: accuracy and clinical use. *Clin Chim Acta*. 2013;419:15-8.
- 22 Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J*. 2012;33:2001-6.
- 23 Tudela P, Prat C, Lacoma A, Maria Mòdol J, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emergencias*. 2012;24:348-56.
- 24 Julián Jiménez A, Palomo De Los Reyes MJ, Ortiz Díaz-Miguel R, Pedrosa Guerrero A, Parejo Miguez R, Salcedo Martínez R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias*. 2009;21:23-7.
- 25 Araújo JP, Azevedo A, Lourenço P, Rocha-Gonçalves F, Ferreira A, Betencourt P. Intraindividual variation of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with stable heart failure. *Am J Cardiol*. 2006;98:1248-50.
- 26 Salinas La Casta M, Flores Pardo E, Lugo Arocena J, Uris Selles J. Declining demand for laboratory, following the amendment of the application form. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:716.
- 27 Calderon-Margalit R, Mor-Yosef S, Mayer M, Adler B, Shapira SC. An administrative intervention to improve the utilization of laboratory tests within a university hospital. *Int J Qual Health Care*. 2005;17:243-8.
- 28 Chu KH, Waghlikar AS, Greenslade JH, O'Dwyer JA, Brown AF. Sustained reductions in emergency department laboratory test orders: impact of a simple intervention. *Postgrad Med J*. 2013;89:566-71.

Variation in laboratory tests ordered for patients treated in hospital emergency departments

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)

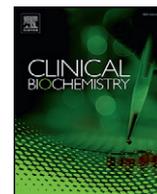
Objective: To compare laboratory test request patterns for patients treated in Spanish hospital emergency departments.

Methods: We studied the number of laboratory tests ordered for patients treated in 76 hospital emergency departments in 2012. We calculated the number of times each test was ordered per 1000 patients and the frequency ratios between certain related tests. The ratios were compared with targets (aspartate aminotransferase [AST]/alanine aminotransferase [ALT], 0.25; urea/creatinine, 0.1). Testing patterns were compared between hospitals grouped by type of administration, geographic location, and size.

Results: Variation in demand for the different tests was high between hospitals, especially for the less frequently ordered tests. Only 1 transaminase test was ordered in 12 hospitals (only ALT in 9 hospitals; only AST in 3 hospitals). Both lipase and amylase tests were ordered in half the hospitals. Creatine kinase testing was ordered more often than troponin testing in most hospitals. Most of the hospitals also ordered urea and creatinine tests. A third of the hospitals did not test for either albumin or type B natriuretic peptide levels; a quarter of the hospitals did not order procalcitonin tests.

Conclusions: The pattern of laboratory testing, in relation to available tests, varies between emergency departments. Which tests contribute the most to emergency care management should be determined through better communication between emergency department physicians and laboratory staff so that clinical care protocols can be followed. [*Emergencias* 2014;26:450-458]

Keywords: Laboratory Tests. Variability. Hospital emergency health services.



Short Communication

A study of the differences in the request of glycated hemoglobin in primary care in Spain: A global, significant, and potentially dangerous under-request



Maria Salinas^{a,b,*}, Maite López-Garrigós^a, Joaquín Uris^c, Carlos Leiva-Salinas^d, on behalf of the Pilot Group of the Appropriate Utilization of Laboratory Tests (REDCONLAB) working group

^a Clinical Laboratory, Hospital Universitario de San Juan, San Juan de Alicante, Spain

^b Department of Biochemistry and Molecular Pathology, Universidad Miguel Hernandez, Elche, Spain

^c Department of Public Health, Universidad de Alicante, Alicante, Spain

^d Department of Radiology, University of Virginia, Charlottesville, VA, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 February 2014

Received in revised form 15 April 2014

Accepted 16 April 2014

Available online 24 April 2014

Keywords:

Glycated hemoglobin
Laboratory management
Test request appropriateness
Patient safety
Outcome results

ABSTRACT

Objectives: The study was performed to compare the variability and appropriateness in the request of glycated hemoglobin (HbA1c) in primary care in Spain.

Design and methods: 76 Spanish laboratories from diverse regions across Spain filled out the number of HbA1c tests requested by general practitioners (GPs) during the year 2012. Every patient seen at the different primary care centers was included in the study. Each participating laboratory was required to provide organizational data. The number of HbA1c requests per 1000 inhabitants was calculated and compared between regions. To investigate whether HbA1c was appropriately requested to manage and to diagnose Diabetes Mellitus (DM), the number of necessary HbA1c was calculated, according to the disease prevalence in Spain (6.9%) and the guidelines regarding DM management and diagnosis.

Results: 17679 195 patients were included in the study. A total of 1 544 551 HbA1c tests were ordered. No significant difference in the number of HbA1c requests per 1000 inhabitants was seen according to hospital setting (rural, urban or rural–urban). No significant differences were noticed between 3 Spanish regions, except the Valencian Community that presented higher values. Regarding the request appropriateness, 3280 183 additional tests would have been necessary to manage diabetic patients and to diagnose new patients with the disease.

Conclusion: There was a high variability regarding the request of HbA1c; the test was under-requested in all the participating health departments. This emphasizes the need to accomplish interventions to improve an appropriate use.

© 2014 The Canadian Society of Clinical Chemists. Published by Elsevier Inc.

Introduction

Diabetes Mellitus (DM) is the most common endocrine disease and its incidence is increasing [1]. It is crucial to detect this high prevalent disorder early in its clinical course, as timely treatment delays progression and prevents its devastating complications, thus improving prognosis [2,3].

Traditionally, glycated hemoglobin (HbA1c) has been used for the management of patients with DM [4]. Besides its pivotal role in the management of the disease, HbA1c has been recently shown to be a valid test

in the initial diagnosis [5]. This renders it in one of the most powerful laboratory parameters, a screening tool that has begun to be used in adults above 45 years old, independently of their risk factors [6]. Great efforts should be accomplished in order to use this test appropriately in this new scenario to improve DM diagnosis and prognosis.

Prior studies have shown a high variability in the request pattern of HbA1c [7], and demonstrated that the test may be under-requested in some regions [8]. Other investigations suggest that HbA1c may be over-used in non-diabetic patients [9] although this was, however, performed prior to the recommendation of HbA1c as a tool to diagnose DM. Other authors demonstrated that although HbA1c over-requesting was common, under-requesting was more prevalent, potentially affecting longer-term health outcomes [10]. In all, new strategies and recommendations regarding the use of HbA1c are needed [11]. A first step will be to investigate the real variability in the test request, trying to identify the root causes of inappropriateness.

Abbreviations: DM, Diabetes Mellitus; HbA1c, glycated hemoglobin; GPs, general practitioners; PCC, primary care center patients.

* Corresponding author at: Hospital Universitario de San Juan, Carretera Alicante-Valencia, s/n, 03550 San Juan de Alicante, Alicante, Spain. Fax: +34 965938383.

E-mail address: salinas_mar@gva.es (M. Salinas).

The aim of this study was, first, to compare and analyze the inter-practice and inter-regional variability in HbA1c requested by general practitioners (GPs) in Spain and second to identify a potential requesting inappropriateness, by comparing the prior data with the prevalence of DM and the current guidelines regarding the role of HbA1c in the diagnosis and management of the disease.

Methods and materials

Data collection

Encouraged by previous pilot studies in the Valencian Community [12] and all around Spain [7] a call for data was posted via email. Spanish laboratories willing to participate in the study were invited to fill out an enrollment form and submit their results online. We obtained production statistics (number of tests requested by GPs) for the year 2012 from laboratories at different hospitals from diverse regions across Spain. Every patient seen in any primary care center (PCC) of any of these health departments, regardless of the reason for consultation, gender or age, was included in the study. Each participating laboratory was required to be able to obtain patient data from local databases and to provide organizational data (i.e. population served, public/private management, location). HbA1c test requesting was examined in a cross-sectional study.

Data processing

After collecting the data, we calculated the number of test requests per 1000 inhabitants. In order to explore the inter-practice variability, a second indicator, the “index of variability”, was calculated as follows: top decile divided by bottom decile (90th percentile / 10th percentile).

The indicator results obtained in the laboratories in the three regions with the highest numbers of departments participating in the study (Valencia, 23 laboratories and 4848900 patients; Andalucía, 12 laboratories and 3849485 patients; and Castilla y León, 9 laboratories and 1695916 patients) were compared with each other and to the pooled results of the remaining regions in order to establish whether there were regional differences in the requesting patterns.

To investigate whether HbA1c was appropriately requested to manage patients with DM, we compared the theoretically ideal number of HbA1c requests that should have been ordered to the number of real HbA1c requests. The former was calculated according to the disease prevalence in Spain (6.9%) [13] and to the current guideline recommendations regarding the glucose monitoring (HbA1c test at least two times a year) and testing for diabetes in asymptomatic patients (HbA1c every 3 years in patients older than 45 years) [6].

Finally, we calculated if the rate of test requests was different according to the setting (rural, urban, or rural–urban) of the hospital and whether the institution had a public or private management.

Statistical methods

The statistical treatment of the calculated data included: the distribution, mean, 95% confidence level for the mean, standard deviation, median and interquartile range. The analysis of the distribution of the number of test requests per 1000 inhabitants was conducted by way of the Kolmogorov–Smirnov test.

The differences in the number of test requests per 1000 inhabitants according to the hospital characteristics and per region were calculated by way of the Mann–Whitney U test analysis.

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

Results

We obtained production statistics from 76 laboratories at different hospitals from diverse regions across Spain. 17679195 patients were included in the study, from 13 communities throughout Spain. 1544551 HbA1c tests were ordered. Table 1 displays a summary of the organizational data of the different laboratories that participated in the study.

There was no significant difference in the number of HbA1c requests per 1000 inhabitants according to hospital setting. The number of HbA1c requests was significantly higher in hospitals with private management than in institutions with public management ($p = 0.009$) (Table 2).

No significant differences were noticed between 3 Spanish regions, except when compared the Valencian Community to the Castilla y Leon community ($p = 0.045$) and with the rest of regions ($p = 0.001$), the Valencian Community presenting higher values.

Regarding the appropriateness analysis, 2439729 HbA1c requests would have been necessary to appropriately manage the existing patients with DM. 2384408 tests would have been needed to diagnose new subjects, according to the current guidelines. Taking into account the real number of tests performed, a total of 3280183 additional tests would have been necessary for both purposes. Not a single health care area reached those theoretical figures.

Discussion

This study highlights the high regional variability in HbA1c requesting in primary care in Spain. This variability was not explained by geographic characteristics, and was only influenced by the type of hospital management. Hospitals with private management showed a higher number of HbA1c requests. This may be explained by the fact that those hospitals are newer compared to those with public management, and physicians working in such centers with new management models may be more prone to apply recommendations and guidelines.

Interestingly enough, despite the high variability observed in our study, HbA1c was under-requested in each and every of the 76 health care departments, compared to what would be ideal to control the existing diabetic patients and diagnose new subjects with the disease.

Inappropriate test over-requesting is harmful [10], taking into account the noxious consequences of false positive results [14] and the economic costs generated from unnecessary tests. Inappropriate test under requesting has also significant drawbacks. In this particular case, given the high prevalence of the disease and the fact that the course of DM is highly influenced by early detection and correct monitoring, a significant number of subjects are not being promptly diagnosed with DM, besides the already existing diagnosed patients are not getting proper monitoring and are at risk of complications.

Table 1

Descriptive characteristics of the hospitals/health care departments that participated in the study.

Hospitals/health departments (n)	76
Patients (n)	17679195
Beds/hospital [mean (95%CI)]	442.97 (371.68–514.26)
Population/hospital [mean (95%CI)]	232621 (200099.8–265142.2)
Location [n (%)]	
Valencia	23 (30.3%)
Andalucía	12 (15.8%)
Castilla y León	9 (11.8%)
Rest	32 (42.1%)
Management [n (%)]	
Public	70 (92.1%)
Private	6 (7.9%)
Setting [n (%)]	
Urban	15 (19.7%)
Rural	3 (3.9%)
Urban–rural	58 (76.3%)

CI: confidence interval of the mean.

Table 2

Descriptive statistical analysis for the number of HbA1c test requests per 1000 inhabitants and variability index for the hospitals/healthcare departments that participated in the study.

HbA1c/1000 inhabitants (mean ± 95%CI)	All institutions (n = 76)	89.1 ± 27.6
	Public (n = 70)	86.8 ± 25.9
	Private (n = 6)	116.9 ± 34.1*
	Urban (n = 15)	91.2 ± 0.6
	Rural (n = 3)	111.2 ± 28.2
	Urban-Rural (n = 58)	89.1 ± 27.6
	Valencia (n = 23)	104.7; 94.5–114.9
	Andalucía (n = 12)	92.2; 69.5–114.9
	Castilla y León (n = 9)	85.8; 69.5–102.0
Rest (n = 32)	77.8; 69.2–86.3	
Variability index (P90 / P10)	All institutions (n = 76)	1.6

SD: standard deviation.

* p < 0.05.

HbA1c requesting should be encouraged all along Spain. Correcting inappropriate over-requesting will improve patient outcome, and also incur in decreased laboratory and health care economic expense. However, solving inappropriate under-requesting may initially result in increased laboratory costs. Anyhow, reaching an appropriate request pattern will result in mid- and long-term significant savings [15] to the whole health care system, and most importantly, in improved patient outcome.

The study has certain limitations. The differences in HbA1c request between health care regions in Spain could be partly explained by case mix variations in the different areas, or the possible variability in the patient population. A detailed analysis taking into account the age of the patients in the different groups and settings would have been interesting; unfortunately we did not have this information. Finally, the study population may not be representative for the general Spanish population; diabetic patients could more or less often visit their specialist instead of the GP depending on the area, so the population could be biased.

There was a high variability in HbA1c requesting. The test was significantly under-requested in all the studied regions, which may result in underdiagnosis and poor management of the disease. Inter-departmental and inter-regional cooperation would be crucial to develop protocols and strategies in order to optimize the use of laboratory tests, and to improve patient outcomes and hence patient safety.

Conflicts of interest statement

None declared.

Funding statement

This research received a specific grant (*Ignacio H. de Larramendi Aid to Research*) from Fundación Mapfre.

Acknowledgments

Members of the REDCONLAB working group are the following (in alphabetical order): Alfonso Pérez-Martínez (Hospital Morales Meseguer); Amparo Miralles (Hospital de Sagunto); Ana Santo-Quiles (Hospital Virgen de la Salud, Elda); Ángela Rodríguez-Piñero (Hospital Universitario de Mostotes); Angeles Giménez-Marín (Hospital de Antequera); Antonio Buño-Soto (Hospital La Paz, Madrid); Antonio Gómez del Campo (Complejo Asistencial de Ávila); Antonio León-Juste (Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva); Antonio Moro-Ortiz (Hospital de Valme, Sevilla); Begoña Laiz (Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia); Berta González-Ponce (Hospital Da Costa, Burela); Carmen Hernando de Larramendi (Hospital Severo Ochoa de Leganés); Carmen Vinuesa (Hospital de Vinaros); Cesáreo

García-García (Hospital Universitario de Salamanca); Concepción Magadán-Núñez (Hospital Arquitecto Marcide, El Ferrol); Consuelo Tormo (Hospital General Universitario de Elche); Cristina Santos-Rubio (Hospital Río Tinto, Huelva); Cristóbal Avivar (Hospital de Poniente, El Ejido); Diego Benítez Benítez (Hospital de Orihuela); Eduardo Sanchez-Fernandez (Hospital del Vinalopo, Elche); Emilia Moreno-Noguero (Hospital Can Misses); Enrique Rodríguez-Borja (Hospital Clínico Universitario de Valencia); Esther Roldán-Fontana (Hospital La Merced, Area de Gestión Sanitaria Sevilla Este); Fco. Javier Martín Oncina (Hospital Virgen del Puerto de Plasencia, Cáceres); Félix Gascón (Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco); Fernando Rodríguez Cantalejo (Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba); Fidel Velasco Pena (Hospital Virgen de Altagracia, Manzanares); Francisco Miralles (Hospital Lluís Alcanyis, Xativa); Goitzane Marcaida (Consortio Hospital General Universitario de Valencia); Marta Barrionuevo (Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares); Inmaculada Domínguez-Pascual (Hospital General Universitario Virgen del Rocío, Sevilla); Isidoro Herrera Contreras (Complejo Hospitalario de Jaén); Jose Antonio Ferrero (Hospital General de Castellón); Jose Luis Barberà (Hospital de Manises); Jose Luis Quilez Fernandez (Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia); Jose Luis Ribes-Vallés (Hospital de Manacor); Jose Miguel Gonzalez Redondo (Hospital Santiago Apostol de Miranda de Ebro); Jose Sastre (Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy); Jose Vicente Garcia-Lario (Hospital Virgen de las Nieves, Granada); Juan Ignacio Molinos (Hospital Sierrallana, Torrelavega); Juan Molina (Hospital Comarcal de La Marina, Villajoyosa); Juan Ramón Martínez-Inglés (Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena); Julian Diaz (Hospital Francesc de Borja, Gandia); Laura Navarro Casado (Complejo Hospitalario Universitario de Albacete); Leopoldo Martín-Martín (Hospital General de La Palma); Lola Máiz Suárez (Hospital Universitario Lucus Augusti, HULA, Lugo); Luís Rabadán (Complejo Asistencial de Soria); M. Dolores Calvo (Hospital Clínico de Valladolid); M. Amalia Andrade-Olivie (Hospital Xeral-Cies, CHU Vigo); M. Angeles Rodríguez-Rodríguez (Complejo Asistencial de Palencia); M. Carmen Gallego Ramirez (Hospital Rafael Mendez, Lorca); M. Mercedes Herranz-Puebla (Hospital Universitario de Getafe); M. Victoria Poncela-García (Hospital Universitario de Burgos); M. José Baz (Hospital de Llerena, Badajoz); M. José Martínez-Llopis (Hospital de Denia); M. Teresa Avello-López (Hospital San Agustín, Avilés); Mabel Llovet (Hospital Verge de la Cinta, Tortosa); Mamen Lorenzo (Hospital de Puertollano); Marcos Lopez-Hoyos (Hospital Universitario Marques de Valdecilla); Maria Jose Zaro (Hospital Don Benito-Villanueva); Maria Luisa Lopez-Yepes (Hospital Virgen del Castillo de Yecla); Mario Ortuño (Hospital Universitario La Ribera); Marisa Graells (Hospital General Universitario de Alicante); Marta García-Collía (Hospital Ramon y Cajal, Madrid); Martin Yago (Hospital de Requena); Mercedes Muros (Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife); Nuria Estañ (Hospital Dr. Peset, Valencia); Nuria Fernández-García (Hospital Universitario Rio Hortega, Valladolid); Pilar Garcia-Chico Sepulveda (Hospital General Universitario de Ciudad Real); Ricardo Franquelo (Hospital Virgen de la Luz de Cuenca); Ruth Gonzalez Tamayo (Hospital de Torrevieja); Silvia Pseudo (Hospital La Plana); Vicente Granizo-Dominguez (Hospital Universitario de Guadalajara); Vicente Villamandos-Nicás (Hospital Santos Reyes, Aranda del Duero); Vidal Perez-Valero (Hospital Regional de Málaga).

References

- [1] Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047–53.
- [2] Girach A, Vignati L. Diabetic microvascular complications—can the presence of one predict the development of another? *J Diabetes Complications* 2006;20:228–37.
- [3] Manley S. Haemoglobin A1c-A marker for complications of type 2 diabetes: the experience from the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS). *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1182–90.
- [4] Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JL, Nathan D, Peterson CM, et al. Test of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1761–73.

- [5] International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327–34.
- [6] American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl.):S11–66.
- [7] 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(3):483–90.
- [8] Salinas M, López-Garrigós M, Carratala A, Aguado C, Díaz J, Ortuño M, et al. An evaluation of glycosylated haemoglobin requesting patterns in a primary care setting: a pilot experience in the Valencian Community (Spain). *Endocrinol Nutr* 2011;58:219–23.
- [9] Salinas M, Lopez-Garrigos M, Pomares F, Ruiz-Palomar JM, Santo-Quiles A, Lopez-Penabad L, et al. An evaluation of hemoglobin A1c test ordering patterns in a primary care setting. *Lab Med* 2012;43:44–6.
- [10] Driskell OJ, Holland D, Hanna FW, Jones PW, Pemberton RJ, Tran M, et al. Inappropriate requesting of glycated hemoglobin (Hb A1c) is widespread: assessment of prevalence, impact of national guidance, and practice-to-practice variability. *Clin Chem* 2012;58:906–15.
- [11] Paul CL, Piterman L, Shaw J, Kirby C, Sanson-Fisher RW, Carey ML, et al. Diabetes in rural towns: effectiveness of continuing education and feedback for healthcare providers in altering diabetes outcomes at a population level: protocol for a cluster randomised controlled trial. *Implement Sci* 2013;8:30.
- [12] 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.
- [13] Banegas JR, Graciani A, Guallar-Castillón P, Gutiérrez-Fisac J, López-García E, Otero-Rodríguez A, et al. Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). Madrid: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid; 2011.
- [14] 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.
- [15] 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*. 201;56:73–6.



Potential over request in anemia laboratory tests in primary care in Spain

María Salinas^{1,2}, Maite López-Garrigós^{1,2}, Emilio Flores^{1,3}, Joaquín Uris⁴, Carlos Leiva-Salinas⁵, On behalf of the Pilot Group of the Appropriate Utilization of Laboratory Tests (REDCONLAB) working group

¹Clinical Laboratory, Hospital Universitario de San Juan, San Juan de Alicante, Spain, ²Department of Biochemistry and Molecular Pathology, Universidad Miguel Hernandez, Elche, Spain, ³Department of Clinical Medicine, Universidad Miguel Hernandez, Elche, Spain, ⁴Department of Public Health, Universidad de Alicante, Alicante, Spain, ⁵Department of Radiology, University of Virginia, Charlottesville, VA, USA

Objectives: The aim was to study the inter-practice variability in anemia laboratory tests requested by general practitioners in Spain, to evaluate for a potential requesting inappropriateness.

Methods: Laboratories from diverse Spanish regions filled out the number of cell blood count, ferritin, folate, iron, transferrin, and vitamin B12 requested by general practitioners during 2012. The number of test requests per 1000 inhabitants and ratios of related tests requests were calculated. The results obtained in hospitals from different areas (urban, rural, or urban–rural), type of management (public or private), and geographic regions were compared.

Results: There was a high variability in the number of test requests and ratios of related tests. Cell blood count was over requested in rural areas and in hospitals with private management. Andalucía was the community with the lowest number of iron requests and the lowest folate/vitamin B12 indicator value.

Conclusions: Iron and transferrin seemed over requested in some areas; as were folate and ferritin when compared to vitamin B12 and cell blood count, respectively. The differences observed between areas indicate that other factors besides clinical reasons could be behind that variability and emphasize the need to accomplish interventions to improve the appropriate use of anemia laboratory tests.

Keywords: Anemia, Appropriate use, General practitioners, Indicators, Laboratory professionals, Laboratory tests utilization

Introduction

Anemia is the most common hematological disorder in the elderly, it is a marker of mortality and morbidity, it adversely affects quality of life, and can be a symptom of a severe underlying disease such as malignancy.¹ It is a condition associated with a worse prognosis and especially higher mortality, in various disorders. In all, anemia is a common problem in primary care, and in general, its management is a main challenge to the health-care system.²

It is the proper attitude of general practitioners (GPs) and laboratory professionals that will usually lead to its diagnosis. The diagnosis of anemia is indeed based on the laboratory; it is defined as a hemoglobin (Hb) concentration below a lower reference value. To make a generalized approach, the World Health Organization established a reference range for normal blood Hb concentration, depending on age and sex.³ Consequently, a simple laboratory

algorithm on the Hb result may be applied as a guide to diagnose the disorder.

The red cell volume (RCV) is a central value to classify and define the type of anemia. Among the low RCV value situations, iron deficiency anemia (IDA) is the most common form worldwide.⁴ Traditionally, measurements of iron and iron-binding capacity were performed by laboratories for the diagnosis of IDA. However, today the optimal diagnostic approach is to measure serum ferritin as an index of iron storage.⁵ Ferritin provides the best means to confirm IDA and is superior to iron, iron-binding capacity, or transferrin saturation for this purpose.^{6,7} In fact, ferritin is now the most reliable test for iron deficiency, although its values may be influenced by the presence of acute or chronic inflammation. In addition, in the majority of cases, serum ferritin provides a simple method to discriminate between IDA and anemia of chronic inflammation⁶ and advises the GPs to perform additional laboratory tests in patients with decreased Hb, to establish the cause of the anemia.

Correspondence to: María Salinas, PhD, Hospital Universitario de San Juan, Carretera Alicante-Valencia, s/n 03550 San Juan de Alicante, Alicante, Spain. Email: salinas_mar@gva.es

In the setting of low Hb values, if RCV is increased, vitamin B12 and/or folate deficiency will be the most common cause of macrocytic anemia in western populations.⁸

In all, an appropriate management of anemia laboratory tests is crucial for a correct diagnosis and management of the disease. Nowadays, through the study of geographical differences,^{9–11} we can investigate the variability in tests requesting and deduce the root causes of a potential inappropriate demand.

The aim of this research was, first, to study the inter-practice variability in anemia laboratory tests requested by GPs in Spain; second, to compare and analyze indicators results according to hospital characteristics; and finally, to try to find out the degree in requesting inappropriateness.

Material and methods

Data collection

Encouraged by the previous pilot studies in the Valencian community⁹ and all around Spain,^{10,11} a call for data was posted via email. One hundred and forty-one Spanish laboratories were invited to participate, to fill out an enrollment form and submit their results online. We obtained production statistics (number of tests requested by GPs) for the year 2012 from laboratories from diverse regions across Spain. Every patient seen in any primary-care center, regardless of the reason for consultation, gender, or age, was included in the study. Each participating laboratory was required to be able to obtain patient data from local databases and to provide organizational data (i.e. population served, public/private management, location). Cell blood count (CBC) panel and serum ferritin, folate, iron, transferrin, and vitamin B12 tests requests were examined in a cross-sectional study.

Data processing

After collecting data, two types of appropriateness indicators were calculated: the number of each

investigated test (CBC, ferritin, folate, iron, transferrin, vitamin B12) per 1000 inhabitants; and ratios of related tests requests (ferritin/CBC, transferrin/CBC, and folate/vitamin B12, and the index of variability) calculated as top decile divided by bottom decile (90th percentile/10th percentile).

The indicator results obtained in the laboratories in the three regions with the higher number of areas participating in the study were compared between them and to the pooled results of the remaining regions in order to establish whether there were regional differences in the requesting patterns. Results were compared with the median age of the population, gross domestic product (GDP) per inhabitant, and the unemployment rate of each region.¹²

Finally, we calculated whether the rate of test requests was different according to the setting (rural, urban, or rural–urban) and whether the institution had a public or private management.

Statistical methods

The statistical treatment of the calculated data included: the distribution, the mean, 95% confidence level for the mean, standard deviation, median, and interquartile range. The analysis of the distribution of the number of test requests per 1000 inhabitants was conducted by way of the Kolmogorov–Smirnov test.

The differences in the indicators results according to the hospital characteristics and per region were calculated by way of a Kruskal–Wallis test analysis.

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

Results

We obtained production statistics from 64 laboratories at different hospitals from diverse regions across Spain. A total of 14 846 065 patients, from 12 Spanish Communities were included (Valencian community, 22 laboratories and 4 703 737 patients; Andalucía, 10 laboratories and 2 791 052 patients; Castilla y León, 8 laboratories and 1 601 394 patients, and remaining regions 24 laboratories and 5 749 882 patients). Table 1 displays a summary of the organizational data of the different laboratories that participated in the study.

The number of different tests ordered is shown in Table 2. CBC, ferritin, iron, folate, and transferrin were 3, 6, 88, 75, and 260 fold over requested in certain areas. Ratios of related tests request also showed a high variability. In total, approximately one ferritin test was demanded for every three CBCs. The folate/vitamin B12 indicator result showed approximately a one-to-one requesting ratio.

No significant differences were noted in test requesting in rural, urban, or rural–urban locations except for CBC per 1000 inhabitants that was higher in rural than in rural–urban areas (Table 3). The indicator was also

Table 1 Descriptive characteristics of the hospitals/health-care departments that participated in the study

Hospitals/health departments (<i>n</i>)	64
Patients (<i>n</i>)	14 846 065
Population/hospital (mean (CI 95%))	231969.8 (198487.5–265452.0)
Location (<i>n</i> (%))	
Valencia	22 (34.4%)
Andalucía	10 (15.6%)
Castilla y León	8 (12.5%)
Rest	24 (37.5%)
Management (<i>n</i> (%))	
Public	58 (90.6%)
Private	6 (9.4%)
Setting (<i>n</i> (%))	
Urban	15 (23.4%)
Rural	3 (4.7%)
Urban–rural	46 (71.9%)

CI, confidence interval of the mean.

Table 2 Descriptive statistical analysis and variability index (percentile 90/percentile 10) of every indicator result

	Mean	CI 95%		Median	IQR		Minimum	Maximum	Variability index
		Lower limit	Upper limit		P25	P75			
Test per 1000 inhabitants									
CBC	359.17	340.32	378.02	364.53	324.44	399.94	161.87	555.68	1.8
Iron	129.94	116.61	143.27	127.07	90.50	166.93	3.04	264.87	2.9
Ferritin	124.09	113.20	134.97	126.22	89.88	152.57	36.18	223.25	2.9
Transferrin	50.03	38.29	61.78	36.71	14.28	70.96	0.83	210.41	30.5
Folate	31.22	25.60	36.83	28.16	13.41	41.55	1.39	102.01	8.4
Vitamin B12	33.86	27.46	40.26	28.04	14.56	41.69	2.75	130.37	8.5
Ratios of related tests									
Ferritin/CBC	0.356	0.323	0.389	0.338	0.262	0.471	0.113	0.720	3.0
Transferrin/CBC	0.146	0.110	0.182	0.099	0.043	0.204	0.003	0.639	33.2
Folate/vitamin B12	0.925	0.891	0.958	0.959	0.893	0.997	0.222	1.153	1.4

CI, confidence interval of the mean; IQR, interquartile range; P25, percentile 25; P75, percentile 75; CBC, cell blood count.

higher in centers with private management, when compared to public (Table 3). The regional differences in the indicator results are shown in Table 4. The region with the lowest GDP and highest unemployment rate had the lowest request rate of all anemia laboratory tests (Table 5).

Discussion

There were significant differences in the request of laboratory tests regarding anemia, even in common tests such as CBC which was three times more requested in certain areas as compared to others. No differences were observed in request behavior between type of location and management, except for CBC per 1000 inhabitants. The observed high variability and the current evidence in the appropriate utilization of iron and transferrin in anemia show that both tests may be over requested in some areas. A request for approximately one ferritin for every three CBCs showed that ferritin could also be over requested.

The higher CBC request in rural areas and hospitals with private management could be explained by a lower patient referral to the hematologists or by the fact that GPs deal with more specialized pathologies in such regions. However, more studies would be needed to find out the real explanation of these observed differences. The higher CBC requesting in Valencian community could be explained by the fact that it was in this the Spanish community where hospitals with private management were located.

After CBC, ferritin was the highest requested test, as IDA is the most common form of anemia.⁴ However, the observed request seems too high; in fact, more than one ferritin for every three CBC was ordered. Besides, a redundant test, transferrin, was also highly requested and with a high variability. The use of transferrin saturation in the diagnosis of IDA has been discouraged.^{13,14} Currently, ferritin is considered as the first marker for IDA, and iron and transferrin are considered as redundant tests.^{6,7} This fact and our results suggest an inappropriate transferrin over

requesting in some areas. Iron could also be over requested in some areas. Nowadays, the indication for the analysis of serum iron saturation is limited to hemochromatosis.¹⁵

It is important to reach an agreement in the selection of tests to diagnose fairly well-established clinical entities such as anemia.¹⁶ In fact, if over requested, some tests results are very seldom outside the reference range (e.g. vitamin B12 and folate) unlike other tests such as serum iron that have a high intra-individual variability.¹⁷

Folate/vitamin B12 ratio was around 1 in all laboratories, despite the additional indications of vitamin B12 in primary-care setting, such as neuropsychiatric symptoms in older people.⁸ Moreover, serum folate determination is of little clinical significance in patients without known risk factors for folate deficiency.¹⁸ Our study results could suggest a folate inappropriate over request.

The differences observed between regions in almost every indicator studied show that additional reasons different to case mix patients could influence the GPs tests request behavior, and that interventions in collaboration with every stockholder that intervene in anemia patients management are necessary to improve disease management.

The study had certain limitations. The differences in anemia tests laboratory request between health-care regions in Spain could be partly explained by case mix variations in the different areas, the possible variability in the patient population or by regional different degrees in the management of anemia disorders in primary care.

The study results highlight the large variability in anemia laboratory tests requested in primary care in Spain. The appropriateness indicator results suggest an iron, transferrin, and folate over request. The differences observed between the different regions suggest that other factors independent of clinical reasons could have been behind that inappropriateness.

Table 3 Differences of appropriateness indicators results obtained at the laboratories of the different locations and management

	CBC	Tests per 1000 inhabitants (mean \pm SD)					Ratio of related tests (mean \pm SD)			
		Iron	Ferritin	Transferrin	Folate	Vitamin B12	Ferritin/CBC	Transferrin/CBC	Folate/vitamin B12	
Management	P	353.2 \pm 73.2	135.1 \pm 58.2	128.7 \pm 44.9	53.6 \pm 52.4	32.6 \pm 23.1	35.8 \pm 26.3	0.36 \pm 0.14	0.15 \pm 0.15	0.92 \pm 0.14
	PV	416.9 \pm 78.7*	115.7 \pm 39.0	117.8 \pm 24.3	59.2 \pm 35.3	31.2 \pm 7.0	31.1 \pm 6.4	0.30 \pm 0.11	0.15 \pm 0.12	1.00 \pm 0.08
Location	U	381.3 \pm 80.3	142.3 \pm 65.8	128.2 \pm 43.3	47.5 \pm 53.8	32.7 \pm 27.2	38.0 \pm 28.8	0.35 \pm 0.14	0.13 \pm 0.16	0.96 \pm 0.08
	R	467.6 \pm 86.7*	154.5 \pm 73.0	154.3 \pm 11.8	35.1 \pm 32.3	41.9 \pm 22.8	42.7 \pm 24.4	0.33 \pm 0.04	0.08 \pm 0.01	0.99 \pm 0.03
UR	344.9 \pm 68.9	130.0 \pm 54.4	126.3 \pm 44.8	56.8 \pm 51.5	30.8 \pm 20.9	34.4 \pm 24.8	0.36 \pm 0.14	0.12 \pm 0.1	0.91 \pm 0.15	

Kruskal-Wallis test (P value $<$ 0.05).

CBC, cell blood count; P, public; PV, private; U, urban; R, rural; UR, urban-rural.

Table 4 Differences of appropriateness indicators results obtained at the laboratories of the different regions of Spain

	CBC	Tests per 1000 inhabitants (mean \pm SD)					Ratio of related tests (mean \pm SD)		
		Iron	Ferritin	Transferrin	Folate	Vitamin B12	Ferritin/CBC	Transferrin/CBC	Folate/vitamin B12
V	385.85 \pm 66.96*	130.66 \pm 56.40	118.80 \pm 43.93	48.52 \pm 45.12	30.06 \pm 15.26	30.90 \pm 15.37	0.314 \pm 0.128*	0.129 \pm 0.134	0.966 \pm 0.071
A	342.02 \pm 119.97	80.71 \pm 63.70*	107.94 \pm 38.70	32.58 \pm 30.99	24.19 \pm 20.97	27.43 \pm 21.94	0.312 \pm 0.106	0.094 \pm 0.084	0.824 \pm 0.226
CL	356.35 \pm 31.67	161.03 \pm 34.84	152.54 \pm 50.26*	79.40 \pm 56.46*	45.37 \pm 30.96	53.80 \pm 40.30	0.422 \pm 0.123	0.230 \pm 0.168	0.892 \pm 0.128
OR	342.79 \pm 66.87	148.43 \pm 47.56	135.23 \pm 40.72	59.55 \pm 57.55	33.53 \pm 23.19	36.37 \pm 25.39	0.391 \pm 0.139	0.155 \pm 0.156	0.938 \pm 0.110

Kruskal-Wallis test (P value $<$ 0.05).

CBC, cell blood count; V, Valencian community; A, Andalusia; CL, Castilla y Leon; OR, other regions. CBC request in V was significantly higher than in OR; Iron in A significantly lower than V, CL, and OR; ferritin and transferrin in CL significantly higher than A; Ferritin/CBC in V significantly lower than CL and OR; folate/B12 in A significantly lower than VC and OR.

Table 5 Indicator of region in 2012

	Median age (year)	GDP per inhabitant (€)	Unemployment rate (%)
Spain	41.5	22 772	25
V	41.4	19 964	27.7
A	39.7	16 960	34.6
CL	45.5	22 289	19.7

GDP, gross domestic product; V, Valencian community; A, Andalucía; CL, Castilla y Leon.

Disclaimer statements

Contributors MS, ML-G, EF, JU and CL-S conceived, designed and drafted the manuscript; MS, ML-G, EF, JU and CL-S revised the final manuscript. All authors contributed to the concept, reviewed all versions of the manuscript and commented, and approved the final revised version of the manuscript.

Funding This study was supported by research funding: Ignacio H. de Larramendi aid to research from Fundación Mapfre.

Conflicts of interest None.

Ethics approval This study was approved from local Research Ethics Committee.

Acknowledgements

Members of the REDCONLAB working group are the following (in alphabetical order): Alfonso Pérez-Martínez (Hospital Morales Meseguer); Amparo Miralles (Hospital de Sagunto); Ana Santo-Quiles (Hospital Virgen de la Salud, Elda); Angeles Giménez-Marín (Hospital de Antequera); Antonio Buño-Soto (Hospital La Paz, Madrid); Antonio Gómez del Campo (Complejo Asistencial de Ávila); Antonio León-Juste (Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva); Antonio Moro-Ortiz (Hospital de Valme, Sevilla); Begoña Laiz (Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia); Berta González-Ponce (Hospital Da Costa, Burela); Carmen Hernando de Larramendi (Hospital Severo Ochoa de Leganés); Carmen Vinuesa (Hospital de Vinaros); Cesáreo García-García (Hospital Universitario de Salamanca); Consuelo Tormo (Hospital General Universitario de Elche); Cristina Santos-Rubio (Hospital Río Tinto, Huelva); Cristóbal Avivar (Hospital de Poniente, El Ejido); Diego Benitez Benitez (Hospital de Orihuela); Eduardo Sanchez-Fernandez (Hospital del Vinalopo, Elche); Emilia Moreno-Noguero (Hospital Can Misses); Enrique Rodríguez-Borja (Hospital Clínico Universitario de Valencia); Esther Roldán-Fontana (Hospital La Merced. Area de Gestión Sanitaria Sevilla Este); Fco. Javier Martín Oncina (Hospital Virgen del Puerto de Plasencia, Caceres); Félix Gascón (Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco); Fidel Velasco Peña (Hospital Virgen de Altagracia, Manzanares);

Goitzane Marcaida (Consortio Hospital General Universitario de Valencia); Inmaculada Domínguez-Pascual (Hospital General Universitario Virgen del Rocío, Sevilla); Isidoro Herrera Contreras (Complejo Hospitalario de Jaén); Jose Luis Barberà (Hospital de Manises); Jose Luis Quilez Fernandez (Hospital Universitario Reina Sofia de Murcia); Jose Luis Ribes-Vallés (Hospital de Manacor); María Fernández García (Hospital Santiago Apostol de Miranda de Ebro); Ricardo Molina Gasset (Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy); Jose Antonio Ferrero (Hospital General de Castellón); Jose Vicente Garcia-Lario (Hospital Virgen de las Nieves, Granada); Juan Ignacio Molinos (Hospital Sierrallana, Torrelavega); Juan Molina (Hospital Comarcal de La Marina, Villajoyosa); Julian Diaz (Hospital Francesc de Borja, Gandia); Laura Navarro Casado (Complejo Hospitalario Universitario de Albacete); Leopoldo Martín-Martín (Hospital General de La Palma); Lola Máiz Suárez (Hospital Universitario Lucus Augusti, HULA, Lugo); M Dolores Calvo (Hospital Clinico de Valladolid); M. Amalia Andrade-Olivie (Hospital Xeral-Cies, CHU Vigo); M. Angeles Rodríguez-Rodríguez (Complejo Asistencial de Palencia); M. Carmen Gallego Ramirez (Hospital Rafael Mendez, Lorca); M. Mercedes Herranz-Puebla (Hospital Universitario de Getafe); M. Victoria Poncela-Garcia (Hospital Universitario de Burgos); M^a José Baz (Hospital de Llerena, Badajoz); M^a José Martínez-Llopis (Hospital de Denia); Mabel Llovet (Hospital Verge de la Cinta, Tortosa); Mamen Lorenzo (Hospital de Puertollano); Marcos Lopez-Hoyos (Hospital Universitario Marques de Valdecilla); Maria Jose Zaro (Hospital Don Benito-Villanueva); Mario Ortuño (Hospital Universitario La Ribera); Marisa Graells (Hospital General Universitario de Alicante); Marta García-Collía (Hospital Ramon y Cajal, Madrid); Martin Yago (Hospital de Requena); Mercedes Muros (Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife); Nuria Estañ (Hospital Dr. Peset, Valencia); Nuria Fernández-García (Hospital Universitario Rio Hortega, Valladolid); Pilar Garcia-Chico Sepulveda (Hospital General Universitario de Ciudad Real); Ruth Gonzalez Tamayo (Hospital de Torreveja); Silvia Pesudo (Hospital La Plana); Vicente Granizo-Dominguez (Hospital Universitario de Guadalajara); Vicente Villamandos-Nicás (Hospital Santos Reyes, Aranda del Duero); Vidal Perez –Valero (Hospital Regional de Málaga).

References

- 1 Pautas E, Siguret V, Kim TM, Chaïbi P, Golmard JL, Gouronnet A, *et al.* Anemia in the elderly: usefulness of an easy and comprehensive laboratory screen. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2012;70:643-7.

- 2 Broadway-Duren JB, Klaassen H. Anemias. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2013;25:411–26.
- 3 Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. World Health Organization technical report series. World Health Organ Tech Rep Ser. 1968;405:5–37.
- 4 Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004;53:1190–7.
- 5 Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18:319–32.
- 6 Galloway MJ, Smellie WS. Investigating iron status in microcytic anaemia. *BMJ* 2006;333:791–3.
- 7 Fisterra [Internet]. Anemia ferropénica. [cited 2014 Oct 15]. Available from: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/anemia-ferropenica/>.
- 8 Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, *et al.* Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56(9):1143–53.
- 9 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.
- 10 Salinas M, López-Garrigós M, Tormo C, Uris J. Primary care use of laboratory tests in Spain: measurement through appropriateness indicators. *Clin Lab.* 2014;60:483–90.
- 11 Salinas M, López-Garrigós M, Uris J. 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;50:353–9.
- 12 Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Informe Anual 2012. [cited 2014 Oct 6]. Available from: http://www.ine.es/ine/planine/informe_anual_2012.pdf.
- 13 Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med.* 1992;7:145–53.
- 14 Kis AM, Carnes M. Detecting iron deficiency in anemic patients with concomitant medical problems. *J Gen Intern Med.* 1998;13:455–61.
- 15 Szóke D, Panteghini M. Diagnostic value of transferrin. *Clin Chim Acta.* 2012;413:1184–9.
- 16 Romslo I, Lamvik J, Kahn R. Anemia in general practice. Which laboratory tests are requested – how are the results interpreted and what are the consequences to patient care. *J Clin Lab Invest Suppl.* 1990;200:46–54.
- 17 Statland BE, Winkel P, Bokelund H. Variation of serum iron concentration in young healthy men: within-day and day-to-day changes. *Clin Biochem.* 1976;9:26–9.
- 18 Vinker S, Krantman E, Shani M, Nakar S. Low clinical utility of folate determinations in primary care setting. *Am J Manag Care.* 2013;19(3):e100–5.



DIFERENCIAS EN LA SOLICITUD DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO DESDE ATENCIÓN PRIMARIA: ESTUDIO PILOTO EN ESPAÑA

María Salinas^{1,2}, Maite López-Garrigós¹, Emilio Flores¹, Joaquín Uris³ y Carlos Leiva-Salinas⁴.

¹Laboratorio Clínico. Hospital Universitario de San Juan. San Juan de Alicante. España.

²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad Miguel Hernández. Elche. España.

³Departamento de Salud Pública. Universidad de Alicante. Alicante. España.

⁴Department of Radiology. University of Virginia. Charlottesville. USA.

Resumen.- OBJETIVO: A pesar de la actual controversia, el cribado de cáncer de próstata mediante el procesamiento del antígeno prostático específico (PSA) se aplica ampliamente en la práctica diaria, no habiéndose valorado en profundidad la variabilidad en la práctica clínica causada por las diferentes recomendaciones. El objetivo fue comparar la variabilidad en el uso de la determinación de PSA por parte de los médicos de Atención Primaria (AP) entre diferentes departamentos de salud españoles.

MÉTODOS: 76 laboratorios que atienden a una población de 17.679.195 habitantes cumplimentaron un formulario que incluía el número de PSA total y libre (tPSA y fPSA) solicitados por los médicos de AP en año 2012. Se calcularon el número de pruebas solicitadas por 1.000 habitantes y el ratio fPSA/tPSA. Estas variables se compararon entre los diferentes hospitales en función de su entorno (urbano, urbano-rural o rural) y el tipo de gestión (pública/privada). Se calculó el número de tPSA necesarios a solicitar para cumplir con las directrices más recientes de la Asociación Europea de Urología de acuerdo a las características demográficas de España en dos escenarios posibles, dependiendo de la frecuencia de solicitud de tPSA: intervalos de determinación de 2-4 años y de 8 años.

RESULTADOS: tPSA/1.000 habitantes varió desde 8,2 hasta 92,7. Fue significativamente mayor en las zonas rurales y varió significativamente entre las distintas zonas geográficas. fPSA/1.000 habitantes fue mayor en los hospitales con gestión privada. La solicitud de un total de 1.755.712 pruebas tPSA adicionales hubiera sido necesario para seguir las directrices en el primer escenario y de 112.129 en el segundo.

CONCLUSIÓN: Son necesarias políticas nacionales y regionales para optimizar el uso de tPSA para la detección temprana del cáncer de próstata.

Palabras clave: Adecuación. Variabilidad clínica. Laboratorio. Antígeno prostático específico.

CORRESPONDENCIA



María Salinas, PhD
Hospital Universitario de San Juan
Carretera Alicante-Valencia, s/n
03550 San Juan de Alicante
Alicante (España)

salinas_mar@gva.es

Aceptado para publicar: 23 de enero 2015

Summary.- *OBJECTIVE: Despite the controversies on its use, Prostatic Specific Antigen (PSA) screening is widely applied in clinical practice, and the variability these different recommendations could produce in daily clinical practice is not profoundly assessed. The objective was to compare the inter-practice and inter-regional variability in total and free PSA (tPSA and fPSA) requests by General Practitioners (GPs).*

METHODS: 76 laboratories covering a population of 17,679,195 inhabitants filled out the number of tPSA and fPSA requested by GPs during the year 2012. Test requests per 1,000 inhabitants and fPSA/tPSA request ratio were calculated. These variables were compared for the different hospitals according to their setting (urban, urban-rural or rural, location), and type of management (public/private). The tPSA requests necessary to comply with the recent guidelines from the European Association of Urology were calculated according to Spanish demographic characteristics in two possible scenarios depending on tPSA request: 2-4 years and 8 years interval.

RESULTS: tPSA/1,000 inhabitants ranged from 8.2 to 92.7. It was significantly higher in rural areas and varied significantly among the different geographical areas. fPSA/1,000 inhabitants was higher in hospitals with private management. A total of 1,755,712 additional tPSA tests would have been necessary to follow guidelines in the first scenario and 112,129 in the second.

CONCLUSION: National and regional policies are necessary to optimize the use of tPSA to detect an early prostate cancer.

Keywords: *Appropriateness. Clinical variability. Laboratory. Prostate specific antigen.*

INTRODUCCIÓN

Actualmente existe una gran controversia con respecto a la utilidad del antígeno específico prostático total (tPSA) como una determinación válida para la detección del cáncer de próstata (CaP). Los resultados de los dos grandes estudios prospectivos, el American Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial (1) y el European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) (2) aún no han aclarado la eficacia del cribado rutinario con tPSA.

Hoy en día, las recomendaciones varían ampliamente en todo el mundo. No hay unanimidad entre diferentes sociedades y países con respecto a

la idoneidad de la detección del CaP. En general, el único consenso entre todas las sociedades científicas es que el tPSA no se recomienda cuando la esperanza de vida es menor de 10 años.

La American Cancer society (3) recomienda la prueba tPSA a partir de los 50 años de edad y 40 años en pacientes de alto riesgo con antecedentes familiares. Propone un control anual, cuando los valores son iguales o superiores a 2,5 ng/ml, y bianual si los valores son inferiores. Sin embargo, la American Urology Association (4) recomienda la determinación a partir de los 40 años y repetir en intervalos basados en los resultados iniciales del tPSA.

Así, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) (5) no recomienda la utilización del tPSA como herramienta de detección, sólo para pacientes sintomáticos. Sin embargo recientes directrices europeas, publicadas en julio de 2013 (6), refieren que la detección precoz reduce la mortalidad y la incidencia de la presentación enfermedad avanzada y metástasis de CaP. Estas directrices recomiendan evaluar los niveles de tPSA en todos los varones en 40-45 años de edad, y control según los niveles obtenidos.

A pesar de la controversia sobre su uso, el cribado de cáncer de próstata con el antígeno prostático específico (PSA) se aplica ampliamente en la práctica diaria. La variabilidad en la práctica clínica que puede producir las diferentes recomendaciones no se ha valorado en profundidad. Por último otro factor que puede incrementar la variabilidad es la baja adherencia de guías clínicas descrita en España (7).

El objetivo de este estudio fue, en primer lugar, comparar y analizar la variabilidad en la solicitud de tPSA y PSA libre (fPSA) entre distintas regiones españolas, de acuerdo a diferentes características del hospital; y en segundo lugar, investigar la idoneidad de la solicitud de estas pruebas mediante la comparación de nuestros datos con el número de pruebas que habrían sido necesarias si se hubieran aplicado las recientes directrices europeas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Recogida de datos

Tras los resultados obtenidos en estudios previos en la Comunidad Valenciana (8) y en el resto de España (9), se invitó a participar en la investigación a 141 laboratorios españoles vía e-mail. Se obtuvo la actividad (número de pruebas solicitadas por los médicos de AP) en el año 2012 de 76 labo-

ratorios ubicados en diferentes hospitales de diversas regiones españolas. Cualquier paciente atendido en un centro de AP de cualquiera de estos 76 departamentos de salud, independientemente del motivo de consulta, se incluyó en el estudio. Cada laboratorio participante tenía que ser capaz de obtener datos de pacientes en la base de datos de laboratorio y también proporcionar datos de la organización (población atendida, tipo de gestión, ubicación). El número de determinaciones de tPSA y de fPSA se examinaron en un estudio transversal. En todos los datos obtenidos se respetó la ley vigente de protección de datos.

Procesamiento de los datos

Después de recoger los datos, se calculó el número de tPSA y fPSA por 1.000 habitantes y la relación tPSA/fPSA. Con el fin de explorar la variabilidad inter-práctica, un segundo indicador, el "índice de variabilidad", se calculó de la siguiente manera: el primer decil dividido por decil inferior (percentil 90/percentil 10).

Se calculó si la tasa de solicitudes de prueba fue diferente según la ubicación (rural, urbano o rural-urbano) del hospital y si la institución tenía gestión pública o privada.

Los resultados de los indicadores obtenidos en los laboratorios de las tres comunidades con el mayor número de departamentos que participan en el estudio (Valencia, 23 laboratorios y 4.848.900 pacientes; Andalucía, 12 laboratorios y 3.849.485 pacientes, y Castilla y León, 9 laboratorios y 1.695.916 pacientes) fueron comparación entre ellas y con los resultados combinados de las regiones restantes (32 laboratorios, 7.284.894 pacientes) con el fin de establecer si existen diferencias regionales en los patrones de solicitud.

El número de solicitudes de tPSA necesarias para cumplir con las recientes directrices de la European Association of Urology (6) se calcularon de acuerdo a las características demográficas de España: población masculina por encima de 45 y por debajo de 73 (la esperanza de vida de menos 10 años) (10) en dos posibles escenarios dependiendo de los resultados tPSA: intervalo de 2-4 años y de 8 años.

Métodos estadísticos

El tratamiento estadístico de los datos incluyó: la distribución, la media, el intervalo de confianza del 95% para la media, la desviación estándar, la mediana y rango intercuartil. El análisis de la distribución de los indicadores se llevó a cabo por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Los indicadores respecto a las características de hospital y región no se aproximaron a distribuciones normales. Por tanto para analizar las diferencias entre indicadores sólo pudimos realizar los contrastes de hipótesis no paramétricos de Kruskal-Wallis o Mann-Whitney, según correspondió. Utilizamos un valor de $p \leq 0,05$ como criterio para rechazar la hipótesis nula.

RESULTADOS

76 laboratorios de diferentes áreas de salud que atienden 17.679.195 habitantes participaron en el estudio. La Tabla I muestra un resumen de los datos organizativos de los diferentes laboratorios que participaron en el estudio.

Un total de 874.021 de tPSA y 158.882 de fPSA fueron solicitadas durante el año 2012. La Figura 1 muestra la distribución de tPSA, fPSA por

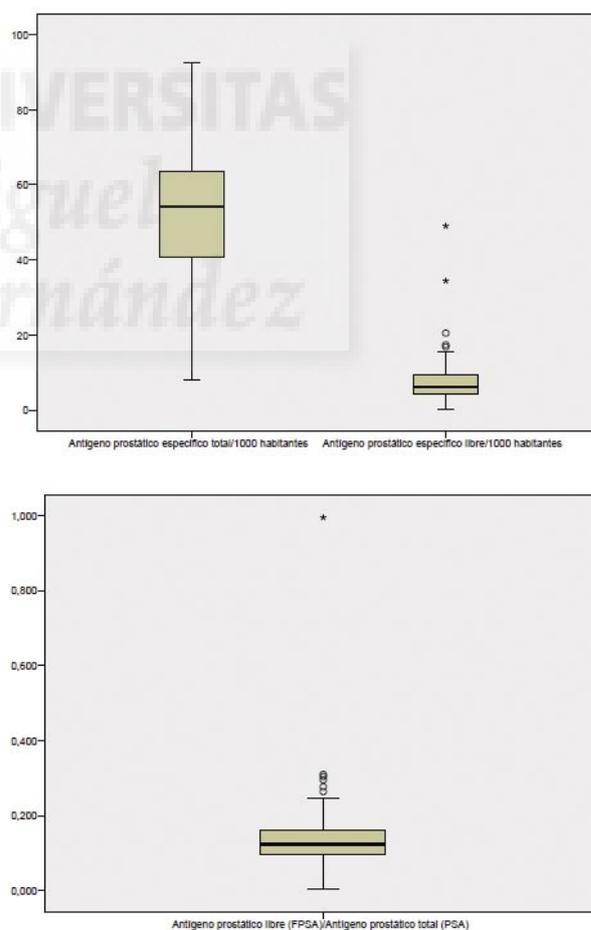


Figura 1. Distribución de los indicadores tPSA y fPSA por 1.000 habitantes y el ratio fPSA/tPSA en los 76 laboratorios participantes.

Un resultado outlier de 0.600 en el indicador fPSA/tPSA ha sido eliminado para evitar el efecto escala.

1.000 habitantes y fPSA/tPSA en los 76 laboratorios. tPSA/1.000 habitantes varió desde 8,2 hasta 92,7.

El número de tPSA por cada 1.000 habitantes fue significativamente mayor en los hospitales rurales ($p=0,048$) (Tabla II). El número de fPSA/1.000 habitantes fue mayor en los hospitales con gestión privada (Tabla II).

La Tabla III compara la variabilidad geográfica en los resultados de los indicadores de adecuación que muestran los valores más bajos de tPSA/1.000 habitantes en Andalucía y el más alto en el ratio fPSA/tPSA.

Basándonos en datos del Instituto Nacional de Estadística español 8.698.164 de esos pacientes eran hombres y entre ellos 1.836.335 tenían entre 45 y 73 años de edad. Si se hubieran seguido las recomendaciones de la European Association of Urology, 2.629.733 peticiones tPSA habrían sido nece-

sarios en el primer escenario (cada 3 años, como la media de un intervalo de 2-4 años) y 986.150 en el segundo (cada 8 años). Ni una sola área de la salud llegó a esas cifras teóricas. Si nos comparamos con el número real de las pruebas realizadas en las 76 zonas, un total de 1.755.712 pruebas adicionales habrían sido necesarias para lograr un correcto seguimiento cada 3 años y 112.129 para lograr un correcto seguimiento cada 8 años.

DISCUSIÓN

El estudio pone de manifiesto la elevada variabilidad regional en las pruebas de laboratorio para el manejo de enfermedad prostática que se solicitan desde AP en España. Las zonas rurales tienen una mayor demanda de tPSA, probablemente debido a una población de mayor edad y/o menor derivación de pacientes a la atención especializada debido a las características geográficas. Además, se evidencian diferentes comportamientos en la solici-

Tabla I. Características descriptivas de los hospitales/departamentos de salud participantes en el estudio.

Pacientes atendidos (n)	17.679.195
Pacientes atendidos/hospital [media (IC95%)]	232.621 (200.099,8 - 265.142,2)
Población atendida ‡ número de centros (%)	40.000 - 100.000 ‡ 12 (15,6%)
	100.000 - 200.000 ‡ 29 (37,7%)
	200.000 - 300.000 ‡ 18 (23,4%)
	>300.000 ‡ 17 (22,1%)
Distribución geográfica (n, %)	23 laboratorios Comunidad Valenciana (30,3%)
	12 laboratorios Andalucía (15,8%)
	9 laboratorios Castilla y León (11,8%)
	32 laboratorios del resto de CCAA (42,1%)
Tipo de gestión (n, %)	Pública ‡ 70 (92,1%)
	Pública con gestión privada ‡ 6 (7,9%)
Entorno (n, %)	Urbano ‡ 15 (19,7%)
	Rural ‡ 3 (3,9%)
	Urbano-rural ‡ 58 (76,3%)
Nº de camas, media (CI95%)	442,97 (371,68 - 514,26)

IC: Intervalo de confianza para la media.

Tabla II. Estadísticos descriptivos e índic

incluidas en el estudio.

	Media (IC95%)	Mediana (IQR)	Rango	Índice de variabilidad (P90/P10)	Entorno		Gestión	
					Urbano (x ^{±s})	Rural (x ^{±s})	Pública (x ^{±s})	Privada (x ^{±s})
tPSA/1.000 habitantes	52,8 (49,0 - 56,6)	54,1 (23,1)	8,2 - 92,7	2,1	52,5 ± 14,2	71,4 ± 12,3*	52,4 ± 16,3	57,3 ± 19,6
fPSA/1.000 habitantes	7,9 (6,3 - 9,4)	6,2 (4,9)	0,2 - 49,0	4,0	6,7 ± 2,6	6,9 ± 1,2	7,44 ± 6,3	12,7 ± 11,7 [†]
fPSA/tPSA	0,22 (0,06 - 0,38)	0,12 (0,07)	0,003 - 6,005	3,6	0,13 ± 0,04	0,10 ± 0,03	0,21 ± 0,70	0,27 ± 0,40

IC: Intervalo de confianza para la media; IQR: Rango intercuartílico; P90: Percentil 90; P10: Percentil 10; x^{±s}: media ± desviación estándar* p < 0,05; [†] 0,05 < p < 0,10

Leyenda: La Tabla II muestra el análisis estadístico descriptivo y el índice de variabilidad para el número de determinaciones por 1.000 habitantes y para el ratio fPSA/tPSA y su relación con las variables incluidas en el estudio.

tud de tPSA en las comunidades autónomas españolas. La solicitud de fPSA está influenciada por ser una prueba que en muchos centros se utiliza de forma reflexiva tras valores elevados de tPSA. Destaca una mayor solicitud en centros de gestión privados, probablemente debida a un menor rendimiento de las pruebas reflexivas (11). Como era de esperar, el fPSA se solicitó con menos frecuencia que el tPSA.

La variabilidad entre regiones en la solicitud de tPSA está descrita en dos estudios anteriores que la compararon entre diferentes áreas de la salud y diferentes centros de atención primaria. En estos estudios se observó una gran variabilidad y una inadecuada sobreutilización en pacientes por debajo de 40 y 50 años de edad (12, 13). Otra razón que podría explicar la variabilidad de la solicitud de tPSA entre regiones son las diferentes directrices autonómicas. De hecho, la región con menor número de solicitudes de tPSA (Andalucía), no recomienda el cribado poblacional sin factores de riesgo a ninguna edad. En cambio la autonomía que presenta el valor más alto (Castilla-León), recomienda la realización de tPSA a todo paciente que lo solicite a partir de los 50 años en pacientes sin factores de riesgo, siempre que tengan una esperanza de vida superior a los 10 años. Por último Comunidad Valenciana, que no dispone de ninguna directriz oficial, presenta un valor intermedio (14, 15). Aunque a nivel nacional las recomendaciones de la semFYC (5) sugieren la determinación de tPSA sólo para pacientes sintomáticos o aquellos con antecedentes familiares de CaP. Un estudio español sobre la actitud de los médicos hacia la detección precoz del CaP a través del tPSA mostró un uso inadecuado de este marcador tumoral y llegó a la conclusión de que la razón más común para la solicitud de tPSA fue el cribado (16). Otro estudio mostró que los conocimientos médicos de atención primaria sobre tPSA eran insuficientes y que es necesario un programa de educación continua (17). Probablemente en algunas regiones puede haber una solicitud excesiva de tPSA debido al uso del cribado oportunista, como se muestra en otros países (16, 18). Lo que sugiere que las directrices actuales no se estarían siguiendo (19). Aunque la adherencia al seguimien-

Tabla III. Comparación entre las distintas regiones: Comunidad Valenciana, Andalucía, Castilla-León y el resto de las comunidades autónomas españolas.

Indicador	Comunidad Valenciana	Andalucía	Castilla-León	Otras CCAA	p valor
tPSA/1.000 habitantes	55,6 + 12,1	41,7 + 20,5	62,3 + 7,9	51,6 + 18,1	0,024
fPSA/1.000 habitantes	8,6 + 6,6	10,6 + 12,4	9,8 + 5,6	7,5 + 7,0	0,121
fPSA/tPSA	0,17 + 0,19	0,66 + 1,68	0,15 + 0,07	0,24 + 0,81	0,114

to de las guías clínicas es muy baja y puede ser un factor importante de variabilidad (7).

La decisión de cribar el CaP usando la determinación de tPSA está influenciada por varios factores y no sólo por una clara indicación clínica de enfermedad prostática, lo que sugiere que puede conducir al tratamiento innecesario de algunos pacientes (20). En algunos trabajos los médicos se muestran a favor del cribado poblacional (21), siendo su opinión uno de los factores más importantes para solicitarlo o no (22). En cuanto a la perspectiva de los pacientes, son menos propensos a solicitar un tPSA a su médico, si éste no lo sugiere. Sin embargo, si se les ofreciera la prueba, la mayoría tomaría la decisión de realizarse un tPSA (23).

Un estudio retrospectivo en pacientes con diagnóstico de CaP mostró que, en uno de cada cinco pacientes se diagnosticó histológicamente un CaP que en un principio se había sospechado por un médico de AP basándose en un nivel de tPSA patológico y/o un examen rectal digital. Pondría de relieve el valor de los exámenes preventivos en manos de los médicos de AP (24). De hecho, las nuevas directrices de la European Association of Urology para la detección temprana del CaP (6) recomiendan un procesamiento de tPSA basal que se debe obtener a 40-45 años de edad adaptándose las pruebas posteriores a intervalos de tiempo en función de ese valor basal, hasta una esperanza de vida de 10 años. Para seguir estas recomendaciones europeas, habrían sido necesarias 2.629.733 solicitudes de tPSA anuales si el intervalo fuera de 3 años (2-4 años) y 986.150 si el intervalo fuera cada 8 años. Esto supondría una gran inversión en tiempos de incertidumbre económica. Lo que está claro es que es necesario llegar a un consenso y así lograr la uniformidad en la solicitud de tPSA entre regiones.

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, las diferencias en la solicitud de esta

prueba entre regiones en España se podrían explicar en parte por las variaciones de patología, los perfiles de los pacientes, o la posible variabilidad en la demografía de los pacientes en las distintas áreas. En segundo lugar, las diferencias en los patrones de solicitud de pruebas podrían también explicarse por el mayor o menor manejo de los pacientes urológicos por los médicos de AP en las diferentes zonas estudiadas. Por último, en los centros que realizan la determinación de fPSA en función de los resultados de tPSA la demanda no sería evaluable, puesto que su determinación dependerá de los resultados del tPSA y no de la solicitud del médico.

Este estudio pone de manifiesto la elevada variabilidad regional en la solicitud de pruebas de laboratorio para el manejo de enfermedad prostática solicitadas desde AP en España. Las zonas rurales tienen una mayor demanda de tPSA y se muestran diferencias en la solicitud de tPSA entre las comunidades autónomas españolas. Casi el doble de pruebas habría sido necesario para seguir las directrices de la European Association of Urology.

CONCLUSIONES

Este trabajo muestra que existe elevada variabilidad en la solicitud de tPSA. Por tanto indica la necesidad de realizar estrategias nacionales y regionales, diseñadas a través de la cooperación inter-departamental e inter-regional, con la finalidad de obtener uniformidad en el uso de las pruebas de laboratorio para la detección precoz del CaP.

FINANCIACIÓN

Esta investigación ha recibido una beca (Ayudas a la Investigación Ignacio H. de Larramendi) de la Fundación MAPFRE.

AGRADECIMIENTOS

Los miembros del grupo de trabajo para la adecuación en la solicitud de pruebas de laboratorio REDCONLAB son los siguientes: Alfonso Pérez-Martínez (Hospital Morales Meseguer); Amparo Miralles (Hospital de Sagunto); Ana Santo-Quiles (Hospital Virgen de la Salud, Elda); Angeles Giménez-Marín (Hospital de Antequera); Antonio Buño-Soto (Hospital La Paz, Madrid); Antonio Gómez del Campo (Complejo Asistencial de Ávila); Antonio León-Juste (Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva); Antonio Moro-Ortiz (Hospital de Valme, Sevilla); Begoña Laiz (Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia); Berta González-Ponce (Hospital Da Costa, Burela); Carmen Hernando de Larramendi (Hospital Severo Ochoa de Leganés); Carmen Vinuesa (Hospital de Vinaros); Cesáreo García-García (Hospital Universitario de Salamanca); Consuelo Tormo (Hospital General Universitario de Elche); Cristina Santos-Rubio (Hospital Río Tinto, Huelva); Cristóbal Avivar (Hospital de Poniente, El Ejido); Diego Benítez Benítez (Hospital de Orihuela); Eduardo Sánchez-Fernández (Hospital del Vinalopo, Elche); Emilia Moreno-Noguero (Hospital Can Misses); Enrique Rodríguez-Borja (Hospital Clínico Universitario de Valencia); Esther Roldán-Fontana (Hospital La Merced. Area de Gestión Sanitaria Sevilla Este); Fco. Javier Martín Oncina (Hospital Virgen del Puerto de Plasencia, Cáceres); Félix Gascón (Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco); Fidel Velasco Peña (Hospital Virgen de Altagracia, Manzanares); Goitzane Marcaida (Consortio Hospital General Universitario de Valencia); Inmaculada Domínguez-Pascual (Hospital General Universitario Virgen del Rocío, Sevilla); Isidoro Herrera Contreras (Complejo Hospitalario de Jaén); José Luis Barberà (Hospital de Manises); José Luis Quilez Fernández (Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia); José Luis Ribes-Vallés (Hospital de Manacor); José Miguel González Redondo (Hospital Santiago Apostol de Miranda de Ebro); José Sastre (Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy); José Antonio Ferrero (Hospital General de Castellón); José Vicente García-Lario (Hospital Virgen de las Nieves, Granada); Juan Ignacio Molinos (Hospital Sierrallana, Torrelavega); Juan Molina (Hospital Comarcal de La Marina, Villajoyosa); Julián Díaz (Hospital Francisc de Borja, Gandía); Laura Navarro Casado (Complejo Hospitalario Universitario de Albacete); Leopoldo Martín-Martín (Hospital General de La Palma); Lola Máiz Suárez (Hospital Universitario Lucus Augusti, HULA, Lugo); M Dolores Calvo (Hospital Clínico de Valladolid); M. Amalia Andrade-Olivie (Hospital Xeral-Cies, CHU Vigo); M. Angeles Rodríguez-Rodríguez (Complejo Asistencial de Palencia); M. Carmen Gallego Ramírez (Hospital Rafael Méndez, Lorca); M. Mercedes Herranz-Puebla (Hospital Universitario de Getafe); M. Victoria

Poncela-García (Hospital Universitario de Burgos); M^º José Baz (Hospital de Llerena, Badajoz); M^º José Martínez-Llopis (Hospital de Denia); Mabel Llovet (Hospital Verge de la Cinta, Tortosa); Mamen Lorenzo (Hospital de Puertollano); Marcos López-Hoyos (Hospital Universitario Marques de Valdecilla); Maria Jose Zaro (Hospital Don Benito-Villanueva); Mario Ortuño (Hospital Universitario La Ribera); Marisa Graells (Hospital General Universitario de Alicante); Marta García-Collía (Hospital Ramon y Cajal, Madrid); Martín Yago (Hospital de Requena); Mercedes Muros (Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife); Nuria Estañ (Hospital Dr. Peset, Valencia); Nuria Fernández-García (Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid); Pilar García-Chico Sepulveda (Hospital General Universitario de Ciudad Real); Ruth Gonzalez Tamayo (Hospital de Torre Vieja); Silvia Pesudo (Hospital La Plana); Vicente Granizo-Dominguez (Hospital Universitario de Guadalajara); Vicente Villamandos-Nicás (Hospital Santos Reyes, Aranda del Duero); Vidal Perez -Valero (Hospital Regional de Málaga).

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

- **1. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360:1310-9.
- **2. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360:1320-8.
3. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60:70-98.
- **4. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol.* 2009;182:2232-41.
5. Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS). Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). Barcelona, 1999.
- **6. Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, et al. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol.* 2013;64:347-54.
- *7. Alcaraz A, Burgos FJ, Cózar JM, Gómez-Veiga F, Morote J, Solsona E, et al. Prostate cancer in

- Spain: from guidelines to clinical practice. *BJU Int.* 2011;108:61-6.
8. 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.
 9. Salinas M, Lopez-Garrigos M, Tormo C, Uris J; 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.
 10. Instituto Nacional de Estadística. www.ine.es Accessed on February 2014.
 11. Darby D, Kelly AM. Reflective testing--what do our service users think? *Ann Clin Biochem.* 2006;43:361-8.
 - *12. Salinas M, López-Garrigós M, Miralles F, Chinchilla V, Ortuño M, Aguado C, et al. Evaluation of PSA testing by general practitioners: regional study in the autonomic Community of Valencia. *Arch Esp Urol.* 2011;64:435-40.
 13. 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.
 14. Junta de Andalucía [Internet]. Proceso Asistencial del Cáncer de Próstata. [citado 2014 Dic 10] Disponible de: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_medica/comite_tumores/prostata_enero06.pdf
 15. Portal de salud de Castilla-León [Internet]. Cáncer de Próstata. [citado 2014 Dic 10] Disponible de: <http://www.saludcastillayleon.es/institucion/es/bibliotecaonline/publicaciones-consejeria-salud/buscador/cancer-prostata-guia-gestion-integrada-procesos-asistencial>
 16. Oller Colom M, Jiménez Navarrete S, Hidalgo García A, Calvo Rosa E, Pérez Herrera MM, Castellanos Duarte RM, et al. Attitude of primary care physicians to early detection of prostatic cancer through prostate-specific antigen). *Aten Primaria.* 2000;26:323-6.
 17. Chesa Ponce N, Orengo Valverde JC. Knowledge about PSA among primary care physicians. *Arch Esp Urol.* 2002;55:113-6.
 - *18. Little B, Ho KJ, Gormley G, Young M. PSA testing in general practice. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2003;6:154-8.
 19. Jessen K, Søndergaard J, Larsen PV, Thomsen JL. Danish General Practitioners' Use of Prostate-Specific Antigen in Opportunistic Screening for Prostate Cancer: A Survey Comprising 174 GPs. *J Family Med.* 2013;2013:540707.
 20. Hayat Roshanai A, Nordin K, Berglund G. Factors influencing primary care physicians' decision to order prostate-specific antigen (PSA) test for men without prostate cancer. *Acta Oncol.* 2013;52:1602-8.
 21. Curran V, Solberg S, Mathews M, Church J, Buehler S, Wells J, et al. Prostate cancer screening attitudes and continuing education needs of primary care physicians. *J Cancer Educ.* 2005;20:162-6.
 22. Tasian GE, Cooperberg MR, Cowan JE, Keyashian K, Greene KL, Daniels NA, et al. Prostate specific antigen screening for prostate cancer: knowledge of, attitudes towards, and utilization among primary care physicians. *Urol Oncol.* 2012;30:155-60.
 23. Berglund G, Nilsson S, Nordin K. Intention to test for prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2005;41:990-7.
 24. Braun KP, May M, Grassmel Y, Führer S, Hoshcke B, Braun V. The general practitioner's part in the initiation of diagnostic procedures in prostate cancer. *Aktuelle Urol.* 2008;39:141-6.

Request of laboratory liver tests in primary care in Spain: potential savings if appropriateness indicator targets were achieved

Maria Salinas^{a,e}, Maite López-Garrigós^{a,b}, Emilio Flores^{a,c}, Joaquín Uris^d and Carlos Leiva-Salinas^f; on behalf of the Pilot Group of the Appropriate Utilization of Laboratory Tests (REDCONLAB) working group

Aims Liver laboratory tests are used to screen for liver disease, suggest the underlying cause, estimate the severity, assess prognosis, and monitor the efficacy of therapy. The aim of this study was to compare the liver laboratory tests requesting patterns by GPs in Spain, according to geographic and hospital characteristics, to investigate the degree of requesting appropriateness.

Materials and methods One hundred and forty-one clinical laboratories were invited to participate from diverse regions across Spain. They filed out the number of laboratory liver tests requested by GPs for the year 2012. Two types of appropriateness indicators were calculated: every test request per 1000 inhabitants or ratios of related tests requests. The indicator results obtained were compared between the different hospitals, according to their setting, location, and management. The savings generated, if each area would have achieved indicator targets, were calculated.

Results We recruited 76 laboratories covering a population of 17 679 195 inhabitants. GPs requested 20 916 780 laboratory liver tests in the year 2012. No differences were obtained according to their setting. Lactate dehydrogenase and direct bilirubin per 1000 inhabitants were significantly higher in institutions with private management. Largest differences were observed between communities. Nine, 31, 0, and 13 laboratories, respectively, achieved the aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, γ -glutamyl transpeptidase, and total bilirubin-related alanine aminotransferase indicator targets. Reaching ratios would have resulted in savings of €1 028 468.

Conclusion There was a high variability in the request of liver tests. This emphasizes the need to implement interventions to improve appropriate use of liver tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 00:000–000
Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Introduction

Liver laboratory tests are used to screen for liver disease, suggest the underlying cause, estimate the severity, assess prognosis, and monitor the efficacy of therapy [1]. Nowadays, those tests are more frequently requested in primary care for screening purposes [2]. Over the years, the demand for laboratory tests has been increasing [3]. Many factors have influenced the increasing requests [4]; laboratories have also contributed toward this trend with the introduction of automated routine laboratory testing. It is time also for laboratories, and in communication and consensus with the requesting clinician, to study the

requesting to set up strategies for an appropriate request [5,6].

At present, the value of screening healthy asymptomatic individuals for liver disease by means of laboratory tests is controversial and may not be cost-effective [7]. Facing an asymptomatic patient with abnormal liver blood tests is a scenario encountered frequently by primary care physicians. Correct interpretation of such results is crucial and requires knowledge of the available laboratory tests, their underlying pathophysiology, and the proper approach to the interpretation of abnormal liver test results. Indeed, not every individual with an abnormal liver test actually has liver disease [8].

Screening is usually performed through a panel of tests. The key point is to what extent this panel should be established. A commonly ordered panel of automated liver tests includes aminotransferases, alkaline phosphatase (AP), γ -glutamyl transpeptidase (GGT), and total bilirubin (TBIL) [9]. However, nowadays, only serum alanine aminotransferase (ALT) and AP are recommended as a first step to screen for liver markers [10]. This resulted in considerable savings.

The first step to achieve an appropriate laboratory test requesting will be to investigate the actual real demand. Studies that compare request patterns between hospitals from different geographical areas are an easy and reliable

European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2015, 00:000–000

Keywords: laboratory management, liver tests, outcome results, patient safety, test request appropriateness

^aClinical Laboratory, Hospital Universitario de San Juan, San Juan de Alicante, ^bPublic Health Department, ^cClinic Medicine Department, ^dBiochemistry and Molecular Pathology Department, University Miguel Hernandez, ^ePublic Health Department, University of Alicante, Alicante, Spain and ^fDepartment of Radiology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA

Correspondence to María Salinas, PhD, Clinical Laboratory, Hospital Universitario de San Juan, Carretera Alicante-Valencia, s/n, 03550 San Juan de Alicante, Alicante, Spain

Tel: +34 965 938 877; fax: +34 965 938 383; e-mail: salinas_mar@gva.es

Received 18 March 2015 **Accepted** 29 May 2015

means to measure the variability in test requesting and to investigate requesting appropriateness [11].

The aim of this study was, first, to compare and analyze the interpractice and inter-regional variability in liver laboratory tests requested by GPs in Spain, according to geographic and hospital characteristics, using the measurement of appropriateness indicators; second, to investigate a potential requesting inappropriateness through the use of appropriateness indicator targets; and finally, to study the economical savings if those goals would have been achieved.

Materials and methods

Data collection

Spurred by the previous pilot studies in the Valencian Community [12] and all around Spain [13,14], a call for data was posted by Email. Spanish laboratories willing to participate in the study were invited to fill out an enrollment and submit their results online. A total of 141 laboratories were invited to participate. We obtained production statistics (number of tests requested by GPs) for the year 2012 from laboratories at different hospitals from diverse regions across Spain. Every patient seen in any primary care center of any of these departments, irrespective of the reason for consultation, sex, or age, was included in the study. Each participating laboratory was required to be able to obtain patient data from local databases and to provide organizational data (i.e. population served, public/private management, number of beds, location). ALT, AP, aspartate aminotransferase (AST), direct bilirubin (DBIL), GGT, lactate dehydrogenase (LD), and TBIL tests requesting were examined in a cross-sectional study.

Data processing

After collection of data, two types of appropriateness indicators were calculated: (a) every test request (ALT, AP, AST, DBIL, GGT, LD, TBIL) per 1000 inhabitants and (b) ratios of related tests requests (AST/ALT, DBIL/TBIL, GGT/ALT, LD/ALT, and TBIL/ALT). To explore the interpractice variability, another indicator, the 'index of variability', was also calculated as follows: top decile divided by bottom decile (90th percentile/10th percentile) for every appropriateness indicator.

We calculated whether the rate of test requests was different according to the setting (rural, urban, or rural-urban) of the hospital and whether the institution had public or private management. The indicator results obtained in the laboratories in the three regions with the higher number of departments participating in the study (Valencia, 23 laboratories and 4 848 900 patients; Andalucía, 12 laboratories and 3 849 485 patients; and Castilla y León, nine laboratories, and 1 695 916 patients) were compared between them and with the pooled results of the remaining regions (32 laboratories, 7 284 894 patients) to establish whether there were regional differences in the requesting patterns.

The number of areas that reached certain appropriateness indicator goals (AST/ALT=0.25, GGT/ALT=0.20, LD/ALT=0.05, and TBIL/ALT=0.25) was assessed [10]. Finally, the savings generated, if each healthcare

department would have achieved every indicator target, were calculated. To calculate these savings, the tests of AST, GGT, LD, and TBIL that would have been saved were multiplied by the price of reagent (irrespective of other laboratories fees).

Statistical analysis

The statistical treatment of the calculated data included the distribution, the mean, 95% confidence level for the mean, SD, median, and interquartile range. The analysis of the distribution of the number of test requests per 1000 inhabitants was carried out using the Kolmogorov-Smirnov test.

The differences in the number of test requests per 1000 inhabitants according to the hospital characteristics and per region were calculated using the Kruskal-Wallis test analysis. A two-sided *P* less than or equal to 0.05 rule was utilized as the criterion for rejecting the null hypothesis of no difference.

Results

We obtained production statistics from 76 laboratories at different hospitals from diverse regions across Spain. 17 679 195 patients were included in the study from 13 communities throughout Spain. 20 916 780 laboratory liver tests were ordered. A summary of the organizational data of the different laboratories that participated in the study is shown in Table 1.

The descriptive statistical analysis and the variability index for all indicators are shown in Table 2 and Table 3. The most requested liver test was the ALT and this had less variability. For the related tests requesting ratios, the indicators with greater variability index were DBIL/TBIL and LD/ALT. Figure 1 shows graphically the distribution of every test request per 1000 inhabitants and related tests requesting ratios in the 76 areas studied. There was no significant difference in the number of liver tests requests per 1000 inhabitants according to the hospital setting. The number of DBIL and LD per 1000 inhabitants was significantly higher in hospitals with private management than in institutions with public management as well as DBIL/TBIL and LD/ALT ratios (Table 3).

The numbers of AST, AP, and TBIL tests requested per 1000 inhabitants were lower in Valencia compared with

Table 1. Descriptive characteristics of the hospitals/healthcare departments that participated in the study

Hospitals/health departments (n)	76
Patients (n)	17 679 195
Population/hospital [mean (95% CI)]	232 621 (200 099.8–265 142.2)
Location [n (%)]	
Valencia	23 (30.3)
Andalucía	12 (15.8)
Castilla y León	9 (11.8)
Rest	32 (42.1)
Management [n (%)]	
Public	70 (92.1)
Private	6 (7.9)
Setting [n (%)]	
Urban	15 (19.7)
Rural	3 (3.9)
Urban-rural	58 (76.3)

CI, confidence interval of the mean.

Table 2. Descriptive statistical analysis and variability index (percentile 90/percentile 10) of the different liver tests

Test requests/inhabitants	Mean (95% CI)	Median (IQR)	Variability index	Institution location ($x \pm s$)		Institution type ($x \pm s$)
				Urban Rural	Urban–Rural	
ALT	319.3 (304.1–334.5)	326.8 (73.9)	1.8	338.6 ± 77.8 371.8 ± 54.2 311.6 ± 62.6		317.2 ± 68.2 344.1 ± 35.8
AST	252.7 (227.1–278.3)	280.2 (175.5)	5.4	269.9 ± 114.2 323.0 ± 60.8 244.6 ± 112.9		253.9 ± 115.4 238.5 ± 62.3
TBIL	151.3 (133.0–169.6)	136.3 (111.5)	4.6	164.1 ± 97.4 155.6 ± 85.2 147.7 ± 76.1		152.5 ± 82.8 136.9 ± 35.8
DBIL	18.9 (10.6–27.2)	6.2 (10.1)	54.1	24.8 ± 42.2 11.7 ± 6.3 17.8 ± 35.7		17.0 ± 36.2 41.7 ± 30.3*
AP	150.0 (132.4–167.5)	140.2 (111.2)	4.5	151.5 ± 60.8 137.1 ± 99.3 150.2 ± 80.5		151.7 ± 78.9 130.3 ± 42.6
GGT	251.1 (231.3–270.9)	248.5 (102.6)	2.6	256.3 ± 89.7 264.7 ± 12.0 249.1 ± 88.8		253.5 ± 87.4 223.2 ± 79.2
LD	43.9 (32.5–55.3)	26.7 (49.3)	22.2	53.9 ± 46.1 22.0 ± 19.2 42.4 ± 5.2		41.4 ± 50.3 73.5 ± 37.2*

ALT, alanine aminotransferase; AP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; CI, confidence interval of the mean; DBIL, direct bilirubin; GGT, γ -glutamyl transpeptidase; IQR, interquartile range; LD, lactate dehydrogenase; TBIL, total bilirubin.

* $P < 0.05$.

Table 3. Descriptive statistical analysis and variability index (percentil 90/percentil 10) of related ratios

Ratios of related test requests	Mean (95%CI)	Median (IQR)	Variability index	Institution location ($x \pm s$)		Institution type ($x \pm s$)
				Urban Rural	Urban–Rural	
AST/ALT	0.801 (0.722–0.880)	0.932 (0.422)	4.2	0.840 ± 0.423 0.881 ± 0.192 0.797 ± 0.332		0.810 ± 0.355 0.695 ± 0.188
DBIL/TBIL	0.125 (0.073–0.177)	0.046 (0.068)	26.9	0.144 ± 0.272 0.081 ± 0.048 0.122 ± 0.223		0.160 ± 0.214 0.340 ± 0.300*
TBIL/ALT	0.485 (0.429–0.541)	0.452 (0.394)	4.6	0.485 ± 0.281 0.410 ± 0.182 0.489 ± 0.242		0.492 ± 0.253 0.402 ± 0.125
GGT/ALT	0.789 (0.742–0.742)	0.814 (0.265)	2.1	0.762 ± 0.210 0.725 ± 0.141 0.799 ± 0.207		0.801 ± 0.199 0.648 ± 0.228
LD/ALT	0.142 (0.105–0.179)	0.092 (0.161)	26.9	0.174 ± 0.150 0.060 ± 0.049 0.138 ± 0.168		0.136 ± 0.165 0.211 ± 0.105*

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CI, confidence interval of the mean; DBIL, direct bilirubin; GGT, γ -glutamyl transpeptidase; IQR, interquartile range; LD, lactate dehydrogenase; TBIL, total bilirubin.

* $P < 0.05$.

Castilla-Leon, and also DBIL compared with the rest of regions. Andalucía presented fewer AP and GGT requests than Castilla-Leon and also lower number of DBIL than the rest of the regions. Castilla-Leon, compared with the rest of the regions, had the highest number of AST and DBIL requests (Table 4). Figure 2 shows graphically the ratios of the number of related tests in different regions.

For the indicator targets, nine, 31, and 13 laboratories reached the AST/ALT, LD/ALT, and TBIL/ALT indicator targets (0.25, 0.05, and 0.25), respectively. No laboratory achieved the GGT/ALT indicator goal (0.20). Reaching a 0.25 AST/ALT, 0.25 TBIL/ALT, 0.20 GGT/ALT, and 0.05 LD/ALT ratios would have resulted in savings of €1 028 468.

Discussion

The results of this study highlight the high regional variability in liver laboratory tests requesting in primary care in Spain. The differences observed in areas with private or public management as well as between the Spanish communities show that other factors independent of clinical reasons could have influenced the GPs' tests requesting behavior. Few of the studied areas reached the indicator targets for the ratio of related tests, suggesting an inappropriate liver laboratory tests over-requesting. Nearly one million euros could have been saved.

Nowadays, liver enzymes are some of the most commonly ordered blood tests in a physician's practice. These enzymes have been valuable in the detection of liver

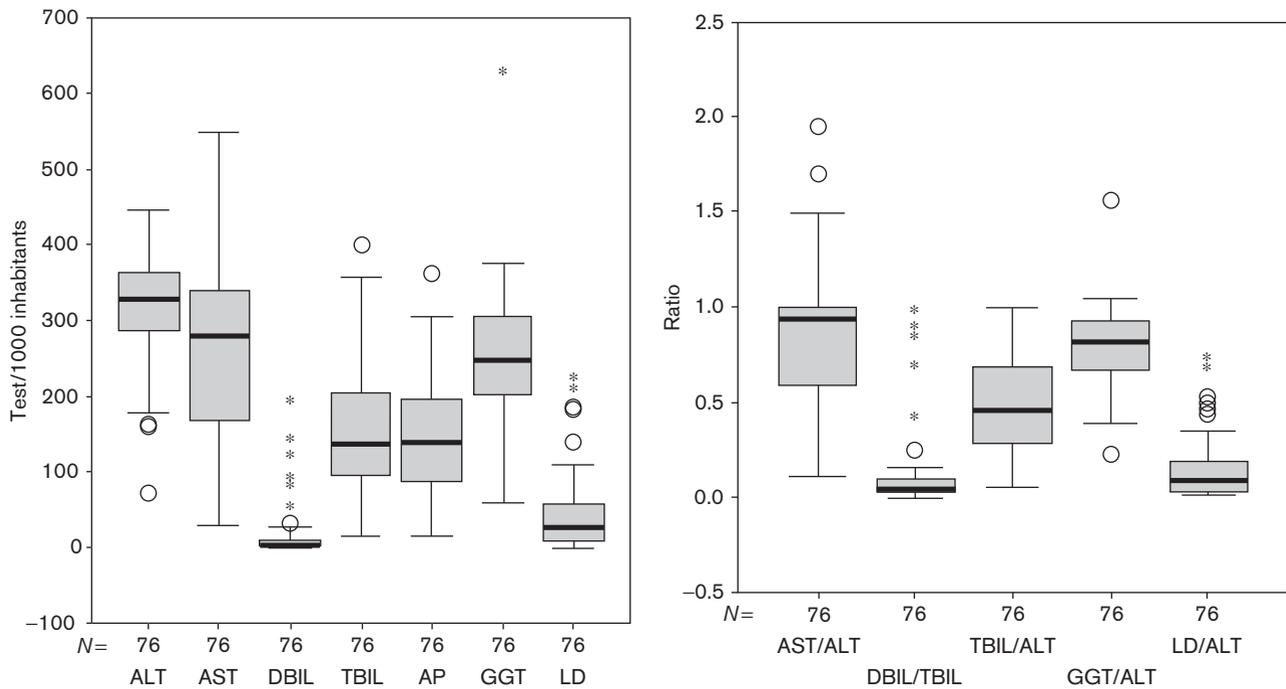


Fig. 1. Distribution of every test requests per 1000 inhabitants and related tests requesting ratios in the 76 areas studied. Outliers are represented by labeled circles, and extreme values (more than 3 times the IQR), by asterisks. ALT, alanine aminotransferase; AP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; DBIL, direct bilirubin; GGT, γ -glutamyl transpeptidase; LD, lactate dehydrogenase; TBIL, total bilirubin.

Table 4. Differences in appropriateness indicator results obtained at the laboratories of the different regions of Spain

Test requests/1000 inhabitants	Valencian community	Andalucía	Castilla y León	Other regions	P value
ALT	341.1 ± 50.9	278.5 ± 102.1	337.4 ± 33.8	313.8 ± 61.0	0.204
AST	218.8 ± 106.2	277.5 ± 146.9	333.3 ± 37.0	245.4 ± 106.0	0.031
TBIL	113.5 ± 54.7	166.1 ± 105.0	209.0 ± 74.1	156.6 ± 77.0	0.015
DBIL	18.6 ± 28.3	42.9 ± 66.7	27.8 ± 39.6	7.5 ± 15.7	0.004
AP	115.0 ± 58.2	119.6 ± 71.2	213.6 ± 73.2	168.7 ± 76.3	0.002
GGT	236.1 ± 85.7	200.4 ± 72.0	311.1 ± 44.2	263.9 ± 90.8	0.010
LD	47.3 ± 45.6	38.2 ± 52.2	37.4 ± 69.5	45.4 ± 48.2	0.355

ALT, alanine aminotransferase; AP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; DBIL, direct bilirubin; GGT, γ -glutamyl transpeptidase; LD, lactate dehydrogenase; TBIL, total bilirubin.

Bold values indicates statistical significance at ($P < 0.05$).

disease as well as in the diagnosis and management of patients with acute and chronic hepatobiliary disorders [15,16]. All of these enzymes, however, are not liver specific. Transaminases, GGT, and AP, although classically termed as liver enzymes, can be found in almost every organ. Indeed, elevated serum aminotransferases are a sign of abnormal cell permeability, in which these enzymes are found, suggesting hepatocyte injury. ALT is mainly liver specific, but AST is found in other organs as well, for example heart and skeletal muscle [17]. Although the combination of both tests is still usually ordered as a marker for liver damage in most cases, ALT alone would be sufficient, supported by the fact that it is more liver specific than AST [18]. As in previous studies [10,12], most laboratories had AST/ALT requesting ratio values of approximately 1.0. Only nine areas reached the AST/ALT=0.25 indicator goal. Valencia, where the first study to compare test demand was carried out [12], obtained the lowest AST/ALT indicator results, which could suggest a better ‘appropriateness culture’.

Serum TBIL does measure liver function and serum activities of AP, GGT, and LD are elevated in cholestasis. Among the four tests, the currently recommended as a first step test for liver screening, together with ALT, is AP [10]. GGT activity, a risk factor for all-cause mortality, is induced by alcohol and certain drugs [19], and is the most sensitive test presenting the fewest false-negative results in the diagnosis of liver disease [20]. Because of the lack of specificity of GGT, the test should be reserved just for special indications such as determining the source of an increased AP. In fact, GGT has limited use as a liver function test [21]. However, in contrast to current evidence, the results of our study show that GGT was highly requested in the areas studied, suggesting a test over-requesting. In fact, none of the 76 areas studied reached the GGT/ALT indicator target. Surprisingly enough, when expressed as the demand of the test per 1000 inhabitants, the number of requested GGT was close to ALT. In contrast, AP requesting whose elevations suggest injury to any part of the biliary tree and is nowadays considered the first step test to rule out cholestasis was much lower. Andalucía

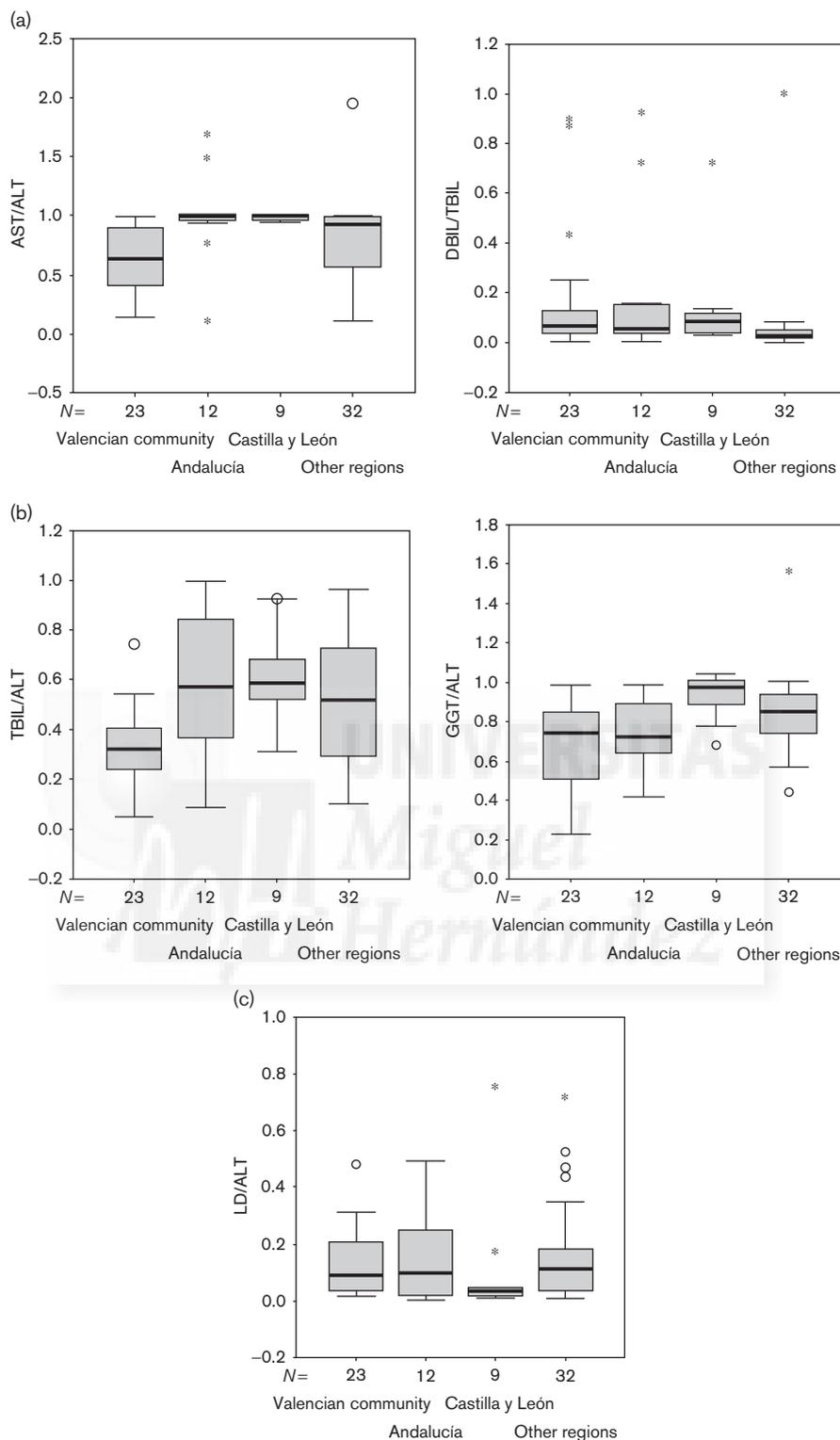


Fig. 2. Ratios of related tests in different regions. (a) AST/ALT and DBIL/TBIL. (b) TBIL/ALT and GGT/ALT. (c) LD/ALT. Outliers are represented by labeled circles, and extreme values (more than 3 times the IQR), by asterisks. ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; DBIL, direct bilirubin; TBIL, total bilirubin.

was the community where GGT per 1000 inhabitants presented lower values, suggesting a better appropriateness requesting in southern Spain.

The number of TBIL requested was high despite the fact that its use as a screening test for chronic liver disease in the general population is not cost-effective [22]. In fact, TBIL values are referred to be in normal ranges in

essentially all patients [23] and the request for this test should be limited to high-risk individuals [24]. Serum ALT, the preferred screening liver marker, peaks sooner than TBIL [25]. Despite this fact, TBIL is still over-requested [14] as corroborated by our study results. In fact, only 13 out of 76 areas reached the TBIL/ALT indicator target. DBIL, the most specific liver test [26], was

screened in every laboratory using a TBIL abnormal value as a means to determine whether DBIL must be performed [26]. However, in laboratories located in hospitals with private management, the ratio of DBIL to TBIL was higher compared with that in hospitals with public management, suggesting a lower algorithm efficiency application or perhaps different patient case mixes with high TBIL values.

The results of our study showed that the LD was clearly over-requested, probably out of habit, not reaching the indicator target value, compared with the number of ALT in over half of the areas. LD was again over-requested in areas with private management. A difference in patient case mix or diseases managed in primary care could be the reason, but further studies are needed to determine the root causes.

Liver laboratory tests were highly requested and indicator targets have not been achieved. However, the value of screening healthy, asymptomatic individuals for liver disease by liver tests is controversial and may not be cost-effective [27]. Some authors have reported that the availability of serum chemistries for screening both symptomatic and asymptomatic patients has resulted in a clear over-requesting and a marked increase in the number of abnormal liver chemistry tests, which must be interpreted by physicians. Currently, abnormal liver laboratory tests may be the first indication of sub clinical liver disease and may thereby guide further diagnostic evaluation [7]. Assessment of history, physical examination, and the use of more specific disease markers will help to narrow the differential diagnosis [2,28]. However, isolated alterations of biochemical markers of liver damage in an apparently healthy patient may present a daily challenge for the clinician [29]. The first step will be to repeat the test to confirm the result. If the result is still abnormal, the second step will be to differentiate between a predominant 'necrotic pattern' or a 'cholestatic pattern'. However, a reported 1–4% of asymptomatic patients have abnormal liver tests [30]. A lack of understanding of the nature of the assays and the laboratory assignment of normal versus abnormal often leads to unnecessary diagnostic tests or considerable number of annual consultations to a gastroenterology and/or hepatology practices [30] or even a liver biopsy. This would suggest that tests over-requesting will not only generate high economic costs but also the typical adverse effects of false-positive results, which could even jeopardize patient safety [31].

The study has certain limitations. The differences in liver tests request between healthcare regions in Spain could be partly explained by case mix variations in the different areas or the possible variability in the patient population. Finally, patients could more or less often visit their specialist instead of the GP depending on the area.

Conclusion

The results of this study highlight the large variability in liver laboratory tests requested in primary care in Spain. The differences observed between the different communities all over the country and also in the type of management show that other factors independent of clinical reasons could have influenced the GPs' behavior. Almost none of the areas studied reached the appropriateness indicator targets, suggesting that there was an over-

requesting of laboratory liver tests. Huge savings could be generated if such indicator goal can be achieved.

Acknowledgements

Members of the REDCONLAB working group are the following (in alphabetical order): Alfonso Pérez-Martínez (Hospital Morales Meseguer); Amparo Miralles (Hospital de Sagunto); Ana Santo-Quiles (Hospital Virgen de la Salud, Elda); Ángela Rodríguez-Piñero (Hospital Universitario de Mostotes); Angeles Giménez-Marín (Hospital de Antequera); Antonio Buño-Soto (Hospital La Paz, Madrid); Antonio Gómez del Campo (Complejo Asistencial de Ávila); Antonio León-Juste (Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva); Antonio Moro-Ortiz (Hospital de Valme, Sevilla); Begoña Laiz (Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia); Berta González-Ponce (Hospital Da Costa, Burela); Carmen Hernando de Larramendi (Hospital Severo Ochoa de Leganés); Carmen Vinuesa (Hospital de Vinaros); Cesáreo García-García (Hospital Universitario de Salamanca); Concepción Magadán-Núñez (Hospital Arquitecto Marcide, El Ferrol); Consuelo Tormo (Hospital General Universitario de Elche); Cristina Santos-Rubio (Hospital Río Tinto, Huelva); Cristóbal Avivar (Hospital de Poniente, El Ejido); Diego Benítez Benítez (Hospital de Orihuela); Eduardo Sanchez-Fernandez (Hospital del Vinalopo, Elche); Emilia Moreno-Noguero (Hospital Can Misses); Enrique Rodríguez-Borja (Hospital Clínico Universitario de Valencia); Esther Roldán-Fontana (Hospital La Merced. Area de Gestión Sanitaria Sevilla Este); Fco. Javier Martín Oncina (Hospital Virgen del Puerto de Plasencia, Caceres); Félix Gascón (Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco); Fernando Rodríguez Cantalejo (Hospital Universitario Reina Sofia de Cordoba); Fidel Velasco Pena (Hospital Virgen de Altagracia, Manzanares); Francisco Miralles (Hospital Lluís Alcanyis, Xativa); Goitzane Marcaida (Consorcio Hospital General Universitario de Valencia); Marta Barrionuevo (Hospital Universitario Principe de Asturias, Alcalá de Henares); Inmaculada Domínguez-Pascual (Hospital General Universitario Virgen del Rocio, Sevilla); Isidoro Herrera Contreras (Complejo Hospitalario de Jaén); Jose Antonio Ferrero (Hospital General de Castellón); Jose Luis Barberà (Hospital de Manises); Jose Luis Quilez Fernandez (Hospital Universitario Reina Sofia de Murcia); Jose Luis Ribes-Vallés (Hospital de Manacor); Jose Miguel Gonzalez Redondo (Hospital Santiago Apostol de Miranda de Ebro); Jose Sastre (Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy); Jose Vicente Garcia-Lario (Hospital Virgen de las Nieves, Granada); Juan Ignacio Molinos (Hospital Sierrallana, Torrelavega); Juan Molina (Hospital Comarcal de La Marina, Villajoyosa); Juan Ramón Martínez-Inglés (Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena); Julian Diaz (Hospital Francisc de Borja, Gandia); Laura Navarro Casado (Complejo Hospitalario Universitario de Albacete); Leopoldo Martín-Martín (Hospital General de La Palma); Lola Máiz Suárez (Hospital Universitario Lucus Augusti, HULA, Lugo); Luís Rabadán (Complejo Asistencial de Soria); M. Dolores Calvo (Hospital Clinico de Valladolid); M. Amalia Andrade-Olivie (Hospital Xeral-Cies, CHU Vigo); M. Angeles Rodríguez-Rodríguez (Complejo Asistencial de

Palencia); M. Carmen Gallego Ramirez (Hospital Rafael Mendez, Lorca); M. Mercedes Herranz-Puebla (Hospital Universitario de Getafe); M. Victoria Poncela-Garcia (Hospital Universitario de Burgos); M^a José Baz (Hospital de Llerena, Badajoz); M^a José Martínez-Llopis (Hospital de Denia); M^a.Teresa Avello-López (Hospital San Agustín, Avilés); Mabel Llovet (Hospital Verge de la Cinta, Tortosa); Mamen Lorenzo (Hospital de Puertollano); Marcos Lopez-Hoyos (Hospital Universitario Marques de Valdecilla); Maria Jose Zaro (Hospital Don Benito-Villanueva); Maria Luisa Lopez-Yepes (Hospital Virgen del Castillo de Yecla); Mario Ortuño (Hospital Universitario La Ribera); Marisa Graells (Hospital General Universitario de Alicante); Marta García-Collía (Hospital Ramon y Cajal, Madrid); Martin Yago (Hospital de Requena); Mercedes Muros (Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife); Nuria Estañ (Hospital Dr Peset, Valencia); Nuria Fernández-García (Hospital Universitario Rio Hortega, Valladolid); Pilar Garcia-Chico Sepulveda (Hospital General Universitario de Ciudad Real); Ricardo Franquelo (Hospital Virgen de la Luz de Cuenca); Ruth Gonzalez Tamayo (Hospital de Torreveja); Silvia Pesudo (Hospital La Plana); Vicente Granizo-Dominguez (Hospital Universitario de Guadalajara); Vicente Villamandos-Nicás (Hospital Santos Reyes, Aranda del Duero); Vidal Perez – Valero (Hospital Regional de Málaga).

This research received specific grant (Ignacio H. de Larramendi Aid to Research) from Fundación Mapfre.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem* 2000; 46:2027–2049.
- Mahl TC. Approach to the patient with abnormal liver tests. *Lippincotts Prim Care Pract* 1998; 2:379–389.
- Van Walraven C, Naylor CD. Do we know what inappropriate laboratory utilization is? A systematic review of laboratory clinical audits. *JAMA* 1998; 280:550–558.
- Smellie WS. Demand management and test request rationalization. *Ann Clin Biochem* 2012; 49 (Pt 4):323–336.
- Kim JY, Dzik WH, Dighe AS, Lewandrowski KB. Utilization management in a large urban academic medical center: a 10-year experience. *Am J Clin Pathol* 2011; 135:108–118.
- Warren JS. Laboratory test utilization program: structure and impact in a large academic medical center. *Am J Clin Pathol* 2013; 139:289–297.
- 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.
- Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J* 2003; 79:307–312.
- Rochling FA. Evaluation of abnormal liver tests. *Clin Cornerstone* 2001; 3:1–12.
- Larsson A, Palmer M, Hultén G, Tryding N. Large differences in laboratory utilisation between hospitals in Sweden. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38:383–389.
- Larsson A. What can we learn from studies on regional differences in the utilization of laboratory tests? *Ups J Med Sci* 2011; 116:225–226.
- Salinas M, López-Garrigós M, Díaz J, Ortuño M, Yago M, Laiz B, *et al.* Regional variations in test requiring patterns in general practitioners in Spain. *Ups J Med Sci* 2011; 116:247–251.
- Salinas M, López-Garrigós M, Uris J. 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; 50 (Pt 4):353–359.
- Salinas M, López-Garrigós M, Tormo C, Uris J. Primary care use of laboratory tests in Spain: measurement through appropriateness indicators. *Clin Lab* 2014; 60:483–490.
- Gopal DV, Rosen HR. Abnormal findings on liver function tests. Interpreting results to narrow the diagnosis and establish a prognosis. *Postgrad Med* 2000; 107:100–102, 105–9, 113–4.
- Scheig R. Evaluation of tests used to screen patients with liver disorders. *Prim Care* 1996; 23:551–560.
- Lepper PM, Dufour JF. Elevated transaminases – what to do if everything was done? *Praxis (Bern 1994)* 2009; 98:330–334.
- Lyon AW, Greenway DC, Hindmarsh JT. A strategy to promote rational clinical chemistry test utilization. *Am J Clin Pathol* 1995; 103:718–724.
- Kazemi-Shirazi L, Endler G, Winkler S, Schickbauer T, Wagner O, Marsik C. Gamma glutamyltransferase and long-term survival: is it just the liver? *Clin Chem* 2007; 53:940–946.
- Sheehan M, Haythorn P. Predictive values of various liver function tests with respect to the diagnosis of liver disease. *Clin Biochem* 1979; 12:262–263.
- Smellie WS, Forth J, Ryder S, Galloway MJ, Wood AC, Watson ID. Best practice in primary care pathology: review 5. *J Clin Pathol* 2006; 59:1229–1237.
- Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem* 2000; 46:2050–2068.
- Hay JE, Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J. The nature of unexplained chronic aminotransferase elevations of a mild to moderate degree in asymptomatic patients. *Hepatology* 1989; 9:193–197.
- Quinn PG, Johnston DE. Detection of chronic liver disease: costs and benefits. *Gastroenterologist* 1997; 5:58–77.
- Stewart JS, Farrow LJ, Clifford RE, Lamb SG, Coghill NF, Lindon RL, *et al.* A three-year survey of viral hepatitis in West London. *Q J Med* 1978; 47:365–384.
- Lum G. Efficacy of using total bilirubin values as a guide for screening direct bilirubin requests. *Am J Clin Pathol* 1988; 89:242–246.
- Aranda-Michel J, Sherman KE. Tests of the liver: use and misuse. *Gastroenterologist* 1998; 6:34–43.
- Lee TH, Kim WR, Poterucha JJ. Evaluation of elevated liver enzymes. *Clin Liver Dis* 2012; 16:183–198.
- Maier KP. The patient with slightly increased liver function tests. *Praxis (Bern 1994)* 2005; 94:139–143.
- Krier M, Ahmed A. The asymptomatic outpatient with abnormal liver function tests. *Clin Liver Dis* 2009; 13:167–177.
- 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–e200.

Request of Acute Phase Markers in Primary Care in Spain

Maria Salinas, PhD; Maite López-Garrigós, MD; Emilio Flores, PhD; Joaquin Uris, PhD; and Carlos Leiva-Salinas, MD

The clinical diagnosis of infectious and inflammatory diseases has classically relied on the patient's history and clinical examination. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) are classic acute phase markers that significantly contribute to the diagnosis of such disorders.

The ESR—the rate at which red blood cells sediment in a period of 1 hour—is still a commonly used hematology test, despite its nonspecific measure of inflammation. There has always been a lack of consensus regarding its role as a nonspecific indicator of inflammation and tissue injury. Indeed, a study published in 1994 regarding the clinical value of ESR concluded that guidelines for its rational use were still needed.¹ In 1991, prospective studies^{2,3} concluded that the test still deserved a place in the daily routine of the general practitioner (GP) and that the diagnostic value of CRP did not justify replacement of the ESR in daily practice.⁴ However, as far back as 1989, by studying the significance of ESR in general practice,⁵ it was shown that a multifactorial etiology is usually behind an elevated result. The test remains helpful and is of great value in the diagnosis of some diseases,⁶ but its use as a screening test is not supported by the literature.^{5,7}

The simultaneous request of ESR and CRP was relatively common in the past, since both are acute phase markers. Today, understanding their individual strengths and shortcomings is important to ensure their correct use. ESR is well established as useful in the diagnosis of many conditions, but it is affected mostly by fibrinogen, which changes slowly in the presence of certain clinical conditions, and increases with age, renal disease, anemia, and some red-cell morphologies. The value of the ESR decreased as new methods were developed to assess inflammatory diseases. CRP is a sensitive and nonspecific inflammatory marker, which is synthesized in response to tissue damage. Learning about a patient's elevated CRP can increase the probability of correctly diagnosing and managing infectious disease, although an elevated

ABSTRACT

Objectives: To study the inter-practice variability in Spain—by institution, management, and regional characteristics—of the frequency and appropriateness of test requests made by primary care practitioners for acute phase markers.

Study Design: Observational cross-sectional study.

Methods: One hundred forty-one clinical laboratories were invited to participate by providing the number of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and complete blood count (CBC) tests requested by general practitioners. We calculated the ratio of test requests per 1000 inhabitants, ratios of related test requests, and variability index (90th percentile/10th percentile). We compared the results among the different areas according to their setting, location, and management.

Results: We recruited 64 laboratories (14,846,065 inhabitants). There were almost twice as many ESR requests as CRP requests; the variability index for ESR was almost double that of CRP. Furthermore, the latter was underrequested in rural-urban areas compared with rural. The ESR/CBC and ESR/CRP ratios are lower in institutions with private management, and the number of ESR requested in institutions with private management are lower than that of public. The differences among Spanish regions were reported for ESR per 1000 inhabitants, ESR/CBC, and ESR/CRP.

Conclusions: There was significant variability in the requests made by primary care practitioners for patients' acute phase markers. Rates were influenced by geographic location, hospital setting, and institution management. ESR was inappropriately overrequested; strong efforts should be made to adjust the requests of ESR and to standardize the use of CRP measurement.

Am J Manag Care. 2015;21(10):e000-e000

CRP may also reflect a minor degree of inflammation or certain non-inflammatory conditions.⁸ The Spanish guideline⁹ for general practice recommends that CRP be measured because it is useful in the majority of primary care patients.⁹

Healthcare utilization and medical practice vary around the world, and have done so for many decades due to differences in population, health status, and patient preferences, among other factors. However, variations not related to patient needs or preferences raise questions regarding the quality and appropriateness of care, as well as efficiency and equity. In disparate regions of Spain, for instance, studies have shown high variability and differences in overall laboratory test requesting by primary care practitioners.¹⁰⁻¹²

The importance of properly diagnosing and managing infectious and inflammatory diseases in the primary care setting, and the crucial role the laboratory plays in doing so, makes it important to investigate the patterns of requesting acute phase markers. The first steps will be to investigate the true variability in test requesting, and to try to identify the root causes behind it.

METHODS

Data Collection

Encouraged by previous pilot studies in the Valencian Community region and all around Spain,^{11,12} a call for data was posted via e-mail to 141 Spanish hospitals; laboratories were invited to participate by filling out an enrollment form and submitting their results online. Ultimately, we obtained production statistics (number of tests requested by GPs) for the year 2012 from 64 laboratories at different hospitals located throughout Spain's health system (note, the health system in every autonomous community in Spain is divided into health departments, which cover a geographic area and its population and are composed of several primary care centers and usually a unique hospital. The laboratory located at the hospital attends to the needs of every health department inhabitant.). Every patient seen in any primary care center affiliated with these 64 hospital laboratories, regardless of gender, age, or the reason for consultation, was included in the study. Each participating laboratory was required to be able to obtain patient data from local databases and to provide organizational data (ie, population served, public/private management, location). The requests for ESR and CRP measurements were examined in a cross-sectional study.

Take-Away Points

- Important factors in improving primary care quality in Spain would be decreasing inter-practice variability and paying closer attention to the appropriateness of test requests.
- We present a set of appropriateness indicators about acute phase marker tests in primary care.
- We show laboratory test indicator results of 64 laboratories that served a population of 14,846,065 inhabitants.
- We conclude that the variability in the requesting of tests was strikingly significant and was influenced by geographic location, hospital setting, and institution management.

The number of complete blood count (CBC) requests was also collected.

Data Processing

After collecting the data, 2 types of appropriateness indicators were calculated: test requests per 1000 inhabitants, and ratio of related test requests (CRP/CBC; ESR/CBC; CRP+ESR/CBC and ESR/CRP). In order to explore the inter-practice variability, another indicator, the "index of variability," was calculated as follows: top decile divided by bottom decile (90th percentile/10th percentile).

We also calculated whether the rate of test requests varied by setting (rural, urban, or rural-urban [ie, part of the inhabitants live in the city and part in the countryside]) of the hospital or by institution management (public vs private).

Finally, the results obtained from the laboratories in the 3 regions with the highest number of departments participating in the study (Valencian Community region: 22 laboratories and 4,703,737 patients; Andalucía: 10 laboratories and 2,791,052 patients; and Castilla y León: 8 laboratories and 1,601,314 patients) were compared among themselves and with the pooled results of the remaining areas (24 laboratories and 5,749,882 patients) to establish whether there were regional differences in the requesting patterns.

Statistical Methods

The statistical treatment of the calculated data included: the distribution, the mean, 95% CI for the mean, standard deviation, median, and interquartile range. The analysis of the distribution of the number of test requests per 1000 inhabitants was conducted with the Kolmogorov-Smirnov test.

The differences in the number of test requests per 1000 inhabitants according to the hospital characteristics and per region were calculated using the U Mann-Whitney or Kruskal-Wallis test analysis, as appropriate.

A 2-sided $P \leq .05$ rule was utilized as the criterion for rejecting the null hypothesis of no difference.

Table 1. Descriptive Characteristics of Participating Hospitals/ Health Departments

Hospitals/health departments, n	64	
Patients, n	14,846,065	
Population/hospital, mean (95% CI)	231,969.8 (198,487.5-265,452.0)	
Location, n (%)	Valencian Community	22 (34.4%)
	Andalucía	10 (15.6%)
	Castilla y León	8 (12.5%)
	Other regions	24 (37.5%)
Management, n (%)	Public	58 (90.6%)
	Private	6 (9.4%)
	Urban	15 (23.4%)
Setting, n (%)	Rural	3 (4.7%)
	Urban-rural	46 (71.9%)

RESULTS

We obtained production statistics from 64 laboratories at different hospitals from diverse regions across Spain. Other laboratories did not participate because representatives stated they had difficulties obtaining the requested data from their databases, were not authorized to release the data by the hospital managers, or did not have the time to collaborate. **Table 1** shows a summary of the organizational data of the participating laboratories.

GPs requested 804,524 CRP and 1,340,179 ESR tests during 2012 in a Spanish population of 14,846,065 subjects. **Table 2** shows the descriptive statistical analysis and the variability index for the number of requests per 1000 inhabitants and ratios of related tests. There were almost twice as many ESR as CRP requests. The variability index for ESR was almost double that of CRP.

The variability of the results for the different laboratories studied is shown in the **Figure**. CRP was underrequest-

ed in rural-urban areas, compared with rural (**Table 3**); otherwise, no significant differences were found in test-requesting by GPs in rural, urban, or rural-urban settings. As for variability by institution management, the ratio of ESR/CBC and ESR/CRP indicators were lower in institutions with private management compared with public (**Table 3**). **Table 4** shows the variability of the indicators by region. ESR/1000 inhabitants, ESR/CBC, and ESR/CRP ratios were lower in Valencian Community than in the remaining Spanish regions.

DISCUSSION

Overall, variability in the requesting of ESR was higher than that of CRP. For some indicators, this variability was influenced by geographic location, hospital setting, and institution management. Lower ESR/CBC and ESR/CRP ratios emerged from privately managed hospitals, suggesting that GPs working in such institutions with new management models are more apt to follow guidelines and to discard old habits. The lower values in ESR/CBC and ESR/CRP results in the Valencian Community might be explained by the presence of a larger number of privately managed hospitals in this region and a significant “appropriateness culture,” since the first studies to compare regional variability were conducted in this community.¹⁰⁻¹² However, it is unclear how these first studies have influenced in the lower values of ESR/CBC and ESR/CRP in the Valencian Community.

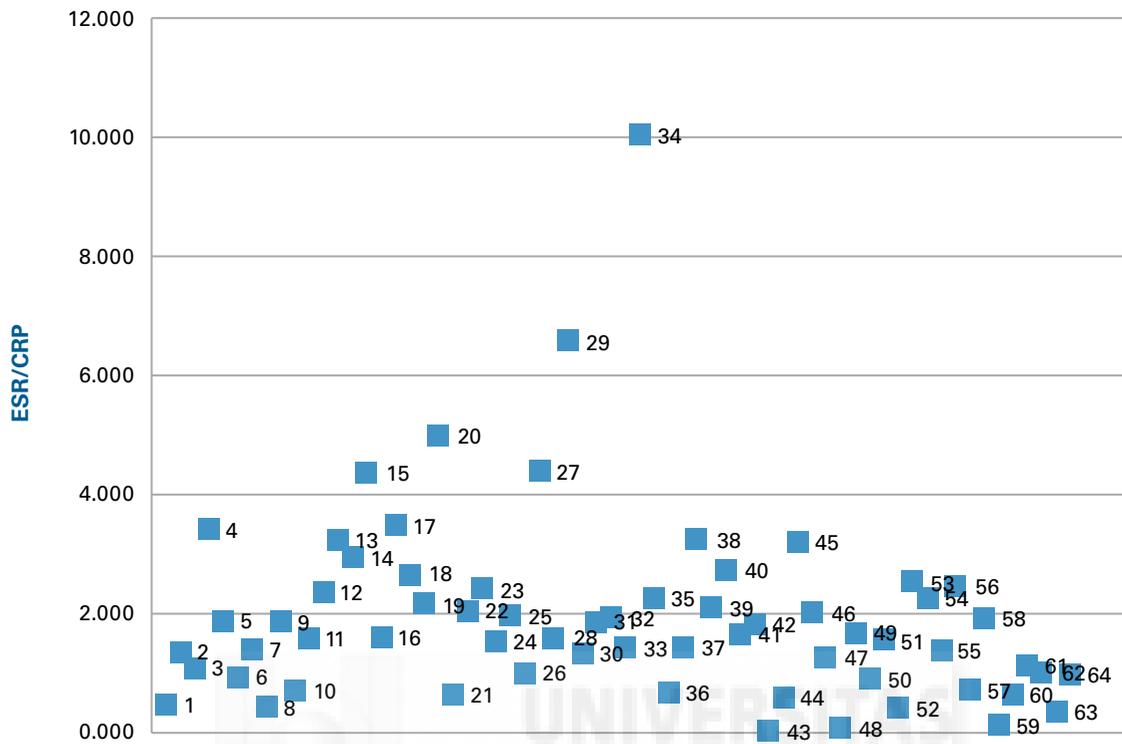
Our results suggest that, despite the absence of clear evidence-based consensus on the relative utility of CRP and ESR, ESR may be overrequested in primary care in

Table 2. Descriptive Statistical Analysis and Variability Index (90th percentile/10th percentile) of All Indicator Results

		Mean	95% CI	Median	IQR	Variability Index
Tests/1000 inhabitants	CRP	57.78	48.45-67.12	49.77	35.09-71.31	3.48
	ESR	93.86	79.91-107.81	90.19	57.99-130.12	6.10
	CBC	359.17	340.32-378.02	364.53	324.11-399.94	1.8
Test-request ratios	ESR/CRP	1.69	1.59-2.39	1.68	1.038-2.475	8.26
	ESR/CBC	0.265	0.228-0.302	0.244	0.161-0.349	6.83
	CRP/CBC	0.159	0.137-0.181	0.150	0.104-0.194	3.06
	CRP+ESR/CBC	0.424	0.381-0.466	0.394	0.296-0.541	2.91

CBC indicates complete blood count; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; IQR, interquartile range.

■ **Figure.** Scattered Plot of “ESR/CRP” Results for Each Laboratory



CRP indicates C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate. Scatter plot shows the ESR/CRP indicator results for each of the 64 laboratories participating in the study.

Spain. While differences in patient case-mix would not seem to account for this overrequesting, differences in patient characteristics may have had an important influence. Additionally, those differences could suggest the existence of different requesting habits or traditions on the part of GPs, which may be difficult to eradicate.

Identifying the reasons behind the overrequesting of ESR tests in primary care is challenging. While a signifi-

cantly elevated ESR is strongly associated with serious underlying diseases,⁶ it is also true that an abnormal (ie, slightly and significantly elevated) value with no obvious clinical explanation requires a correct interpretation from the GP who ordered it. In fact, elevation of ESR is not an early sign of malignant disease and does not justify extensive investigation in a patient who has no symptoms to suggest an underlying tumor.⁶ In other words, it is key

■ **Table 3.** Differences in Indicators Stratified by Laboratories’ Location and Management.

		Tests Requested per 1000 Inhabitants (mean ± SD)		Ratios of Related Tests (mean ± SD)		
		CRP	ESR	ESR/CRP	ESR/CBC	CRP/CBC
Location	Urban	67.57 ± 57.74	75.28 ± 51.72	1.311 ± 0.963	0.204 ± 0.136	0.177 ± 0.141
	Rural	102.18 ± 37.99	132.35 ± 8.79	1.404 ± 0.471	0.285 ± 0.034	0.216 ± 0.069
	Urban-rural	51.69 ± 25.53 ^a	97.41 ± 57.48	2.237 ± 1.741	0.283 ± 0.154	0.150 ± 0.062
Management	Public	55.38 ± 36.68	97.65 ± 56.75	2.123 ± 1.628 ^b	0.278 ± 0.150 ^b	0.156 ± 0.087
	Private	81.01 ± 39.23	57.25 ± 28.39	0.743 ± 0.303	0.136 ± 0.061	0.193 ± 0.087

CBC indicates complete blood count; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

^aSignificant by Kruskal-Wallis test ($P < .05$).

^bSignificant by U Mann-Whitney test ($P < .05$).

■ **Table 4.** Differences in Indicators Stratified by Laboratories' Region in Spain

	Test per 1000 Inhabitants (mean ± SD)		Ratios of Related Tests (mean ± SD)		
	CRP ^a	ESR	ESR/CRP ^a	ESR/CBC ^a	CRP/CBC
VC	70.58 ± 50.25	71.11 ± 41.905	1.30 ± 0.885	0.19 ± 0.12	0.19 ± 0.12
A	63.40 ± 33.57	85.10 ± 61.015	1.38 ± 0.885	0.24 ± 0.13	0.19 ± 0.06
CL	48.86 ± 18.04	93.21 ± 55.80	1.97 ± 1.14	0.25 ± 0.14	0.14 ± 0.04
OR	46.68 ± 25.54	118.59 ± 58.04	2.92 ± 2.05	0.35 ± 0.15	0.14 ± 0.07

A indicates Andalucía; CBC, complete blood count; CL: Castilla y Leon; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; OR, other regions; VC, Valencian Community.
^aSignificant by Kruskal-Wallis test ($P < .05$).

to avoid the adverse effects of false positive results.¹³ The physician should repeat the test after an appropriate interval rather than pursue an exhaustive search for occult disease.⁶ If a GP is unaware of the significance of analytical and biological variation of ESR,¹⁴ meaningless and expensive further testing may result.

In our study, the average ESR/CRP ratio was 1.69—higher than in other studies.¹⁵ Designing and establishing strategies in consensus with GPs to diminish the request of ESR seems necessary. In a prior investigation,¹⁶ the request of ESR tests decreased 60% after such an intervention, CRP requests increased 63.1%, and simultaneous ESR and CRP orders decreased 32.6%. Another study on utilization of common inflammatory markers in new, symptomatic, primary care outpatients based on their cost-effectiveness¹⁷ revealed that CRP testing generated the most useful results, followed by testing of sialic acid, protein fractionation, white blood cell (WBC) count, and ESR. While ESR was poorly correlated with WBC, the combination of CRP and WBC testing was the most cost-effective.

CRP is useful in primary care not only as a diagnostic tool, but also to help decide on antibiotic administration, although the latter is still debated.¹⁸⁻²⁰ However, the extreme variability in CRP test requests observed in our study indicates that the test was probably over- or under-requested in certain regions. The fact that the CRP+ESR/CBC ratio was close to 1 in certain areas suggests that most patients there had 1 of the 2 tests. On the other hand, the extremely low ratios observed in other regions may reflect an inappropriate management of inflammatory and infectious diseases in primary care. Once again, these results suggest that all stakeholders in the management of infectious and inflammatory disease must communicate to design and establish strategies about the implementation of guideline recommendations and about quality assessment frameworks for better clinical decision making.

Limitations

Correlating test-ordering by practitioners and the clinical condition of the patients for whom the tests were ordered would have greatly strengthened our findings. Unfortunately, we did not have access to clinical or patient data, which cannot be automatically retrieved from our laboratory information systems. The main limitation of our study is that the differences in ESR and CRP requests among different health departments in Spain could be partly explained by case-mix variations in the different areas, or possible variability in the patient population.

CONCLUSIONS

Our results highlight the high regional variability in Spain in the requests made by primary care practitioners for classic acute phase markers. The significant differences indicate that additional factors beyond clinical reasons could be behind the GPs' test-requesting behavior. ESR was inappropriately overrequested. All stakeholders in the management of infectious and inflammatory disease must communicate to adjust the requesting of ESR and standardize the use of CRP measurement.

Acknowledgments

See eAppendix (available at www.ajmc.com) for acknowledgments.

Author Affiliations: Hospital Universitario de San Juan de Alicante, Clinical Laboratory Department (ML-G, MS, EF), Alicante, Spain; University of Alicante, Department of Public Health (JU), Alicante, Spain; Neuroradiology Division, University of Virginia (CL-S), Charlottesville.

Source of Funding: This research received a specific grant (Ignacio H. de Larramendi Aid to Research) from Fundación Mapfre.

Author Disclosures: The authors report no relationship or financial interest with any entity that would pose a conflict of interest with the subject matter of this article.

Authorship Information: Concept and design (ML-G, MS, EF, JU, CL-S); acquisition of data (ML-G); analysis and interpretation of data (ML-G, EF, JU, CL-S); drafting of the manuscript (MS, EF, JU, CL-S); critical revision of the manuscript for important intellectual content (ML-G, MS,

EF, JU, CL-S); statistical analysis (ML-G); provision of patients or study materials (ADD); obtaining funding (ADD); administrative, technical, or logistic support (ADD); and supervision (MS).

Address correspondence to: Maria Salinas, PhD, Clinical Laboratory Department, Hospital Universitario de San Juan de Alicante, Carretera Nacional 322. s/n 03550, San Juan, Alicante, Spain. E-mail: salinas_mar@gva.es.

REFERENCES

1. Thue G, Sandberg S, Fugelli P. The erythrocyte sedimentation rate in general practice: clinical assessment based on case histories. *Scand J Clin Lab Invest*. 1994;54(4):291-300.
2. Dinant GJ, Knottnerus JA, Van Wersch JW. Discriminating ability of the erythrocyte sedimentation rate: a prospective study in general practice. *Br J Gen Pract*. 1991;41(350):365-370.
3. Dinant GJ, Knottnerus A, Van Wersch J. Leucocyte count as an alternative to ESR in general practice? *Scand J Prim Health Care*. 1991;9(4):281-284.
4. Dinant GJ, de Kock CA, van Wersch JW. Diagnostic value of C-reactive protein measurement does not justify replacement of the erythrocyte sedimentation rate in daily general practice. *Eur J Clin Invest*. 1995;25(5):353-359.
5. Kirkeby OJ, Rispe C, Vikland R. Significance of a high erythrocyte sedimentation rate in general practice. *Br J Clin Pract*. 1989;43(7):252-254.
6. Brigden ML. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. *Am Fam Physician*. 1999;60(5):1443-1450.
7. Zlonis M. The mystique of the erythrocyte sedimentation rate. a reappraisal of one of the oldest laboratory tests still in use. *Clin Lab Med*. 1993;13(4):787-800.
8. Dahler-Eriksen BS, Lauritzen T, Lassen JF, Lund ED, Brandslund I. Near-patient test for C-reactive protein in general practice: assessment of clinical, organizational, and economic outcomes. *Clin Chem*. 1999;45(4):478-485.
9. Pruebas de laboratorio en reumatología. Fisterra website. <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/pruebas-laboratorio-reumatologia/>. Revised May 14, 2012. Accessed December 1, 2014.
10. Salinas M, López-Garrigós M, Díaz J, et al. Regional variations in test requiring patterns of general practitioners in Spain. *Ups J Med Sci*. 2011;116(4):247-251.
11. Salinas M, López-Garrigós M, Tormo C, Uris J. Primary care use of laboratory tests in Spain: measurement through appropriateness indicators. *Clin Lab*. 2014;60(3):483-490.
12. Salinas M, López-Garrigós M, Uris J; 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;50(pt 4):353-359.
13. 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(9):e199-e200.
14. Reinhart WH. Erythrocyte sedimentation rate--more than an old fashion? [German] *Ther Umsch*. 2006;63(1):108-112.
15. Larsson A, Palmer M, Hultén G, Tryding N. Large differences in laboratory utilisation between hospitals in Sweden. *Clin Chem Lab Med*. 2000;38(5):383-389.
16. Tomlin A, Dovey S, Gauld R, Tilyard M. Better use of primary care laboratory services following interventions to 'market' clinical guidelines in New Zealand: a controlled before-and-after study. *BMJ Qual Saf*. 2011;20(3):282-290.
17. Takemura Y, Ishida H, Inoue Y. Utilization of common inflammatory markers in new, symptomatic, primary care outpatients based on their cost-effectiveness. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(5):668-674.
18. Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Munck AP. C-reactive protein measurement in general practice may lead to lower antibiotic prescribing for sinusitis. *Br J Gen Pract*. 2004;54(506):659-662.
19. Lindbaek M, Hjortdahl P. The clinical diagnosis of acute purulent sinusitis in general practice—a review. *Br J Gen Pract*. 2002;52(479):491-495.
20. Young J, Bucher H, Tschudi P, Périat P, Hugenschmidt C, Welge-Lüssen A. The clinical diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis in general practice and its therapeutic consequences. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(4):377-384. ■

www.ajmc.com Full text and PDF



Endocrinología y Nutrición

www.elsevier.es/endo



ORIGINAL

Solicitud de pruebas de función tiroidea desde atención primaria en España

Maria Salinas^{a,b,*}, Maite López-Garrigós^{a,b}, Francisco J. Pomares^c, Emilio Flores^{a,d}, Joaquín Uris^e y Carlos Leiva-Salinas^f, en nombre del resto de autores del Grupo piloto para la adecuación de la demanda de pruebas de laboratorio (REDCONLAB)[◇]

^a Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario de San Juan, San Juan de Alicante, España

^b Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Miguel Hernández, Elche, España

^c Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de San Juan, San Juan de Alicante, España

^d Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Elche, España

^e Departamento de Salud Pública, Universidad de Alicante, Alicante, España

^f Departamento de Radiología, Universidad de Virginia, Charlottesville, VA, Estados Unidos

Recibido el 30 de abril de 2015; aceptado el 3 de junio de 2015

PALABRAS CLAVE

Adecuación;
Variabilidad clínica;
Laboratorio;
Pruebas de función tiroidea

Resumen

Antecedentes y objetivos: Las pruebas de laboratorio son cruciales en el diagnóstico y seguimiento de las disfunciones tiroideas, lo que hace necesario estudiar cuál es el patrón de su demanda y la variabilidad en la solicitud. Los objetivos del trabajo fueron comparar la variabilidad en la solicitud de pruebas de función y autoinmunidad tiroidea (tirotropina tiroxina libre [T4L], triyodotironina libre [T3L], anticuerpos frente a la tiroglobulina [TgAb] y anticuerpos antiperoxidasa [TPOAb]) por parte de los médicos de atención primaria entre diferentes departamentos de salud españoles, y calcular el potencial ahorro económico que supondría alcanzar las metas de algunos indicadores de adecuación descritos previamente en la literatura.

Métodos: Se compararon el número de pruebas por 1.000 habitantes y las ratios de pruebas relacionadas (T4L/TSH, T3L/TSH, TgAb/TPOAb) entre los diferentes departamentos en función de su ubicación, tipo de gestión y la región. Se calculó el ahorro generado si cada departamento alcanzara la meta propuesta en la literatura para los indicadores T4L/TSH (0,25) y T3L/TSH (0,1).

Resultados: Un total de 76 laboratorios que atienden a una población de 17.679.195 habitantes participaron en el estudio. La solicitud de TSH fue significativamente menor en los departamentos de salud rurales-urbanos y la solicitud de T3L, la ratio T3L/TSH y la ratio TgAb/TPOAb fueron mayores en los departamentos con gestión privada. El ahorro que se generaría

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: salinas.mar@gva.es (M. Salinas).

◇ Los nombres de los componentes del REDCONLAB están disponibles en el [anexo 1](#).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2015.06.011>

1575-0922/© 2015 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Suitability;
Clinical laboratory;
Variability;
Thyroid function tests

si se cumplieran las especificaciones para las ratios de pruebas relacionadas ascendería a 937.260,5 €.

Conclusiones: La elevada variabilidad descrita en la solicitud de pruebas de función y autoinmunidad tiroidea en España hace necesario implementar estrategias para mejorar esta solicitud.
© 2015 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Request of thyroid function tests from primary care in Spain

Abstract

Background and objectives: Laboratory tests are crucial for diagnosis and monitoring of thyroid disorders. It is therefore necessary to study the pattern and variability in requests of thyroid function tests.

The study objectives were to compare the inter-regional variability in the request of laboratory thyroid tests by general practitioners (GPs) in Spain, and to investigate the potential economic savings if the goals set for some suitability indicators were reached.

Methods: Test requests per 1,000 inhabitants and test ratios (free thyroxine (FT4)/thyrotropin (TSH), free triiodothyronine (FT3)/TSH, thyroglobulin antibody (TgAb)/peroxidase antibody (TPOAb)) were compared between the different areas, according to their setting, location, and management. The resulting savings if each department achieved the goals for indicator (0.25 for FT4/TSH, 0.1 for FT3/TSH) were estimated.

Results: Seventy-six laboratories covering a population of 17,679,195 inhabitants participated in the study. TSH was requested significantly less in urban-rural areas, and the requests for FT3/1,000 inhabitants, FT3/TSH, and TgAb/TPOAb were higher in departments with private management. The savings generated if specifications for the ratios of related tests were met would be 937,260.5 €.

Conclusions: The high variability reported in requests for thyroid function and autoimmunity tests in Spain suggests the need for implementing strategies to improve use of such tests.

© 2015 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las disfunciones tiroideas (DT) son la segunda causa de enfermedad endocrina tras la diabetes mellitus¹. A estas entidades, entre otras complicaciones, se asocia un incremento de las enfermedades cardiovasculares^{2,3} y también trastornos psiquiátricos⁴; por tanto, es crucial detectar las DT tempranamente en su evolución clínica, ya que el tratamiento oportuno evita daños y complicaciones al paciente y, por tanto, mejora la evolución de la enfermedad.

En la actualidad, el diagnóstico y la monitorización de las DT se realiza en atención primaria (AP), normalmente a través de la comunicación y cooperación entre endocrinólogos y médicos de AP (MAP). Las pruebas de laboratorio son cruciales en el diagnóstico y seguimiento. De hecho, el diagnóstico de los estadios subclínicos de las DT se basa en las determinaciones bioquímicas, ya que los síntomas clínicos son muy inespecíficos⁵.

Los errores en la solicitud y la interpretación de resultados de pruebas de laboratorio son los principales responsables de los errores de diagnóstico de DT⁶, siendo crucial que en el manejo de las DT se incluya también al profesional del laboratorio⁷.

La tirotropina es la prueba de laboratorio clave para el diagnóstico de las DT. Sin embargo, es difícil hallar un equilibrio entre la idoneidad y la promoción de su

solicitud como herramienta para la detección temprana de DT⁸. Distintos estudios y guías clínicas recomiendan procesar o no procesar las pruebas de hormonas tiroideas en función de los niveles de TSH a través de algoritmos consensuados^{2,9,10}, existiendo una serie de recomendaciones para su correcta demanda¹¹. Sin embargo, para saber en qué medida debe fomentarse la solicitud de TSH es necesario estudiar cuál es el patrón real de su demanda y la variabilidad en la solicitud de pruebas de función tiroidea en España.

El objetivo del trabajo fue, en primer lugar, comparar y analizar la variabilidad en la solicitud de pruebas de función tiroidea entre distintas regiones españolas, de acuerdo a diferentes características organizativas de los departamentos de salud, y en segundo lugar investigar el ahorro económico que supondría alcanzar las metas de algunos indicadores de adecuación descritos previamente en la literatura.

Material y métodos

Recogida de datos

Tras los resultados obtenidos en estudios previos en la Comunidad Valenciana¹² y en todo el territorio español^{13,14} se

invitó a participar en la investigación a 141 laboratorios españoles vía correo electrónico. Se obtuvo la actividad (número de pruebas solicitadas por los MAP) en el año 2012 de laboratorios ubicados en diferentes departamentos de salud de diversas regiones españolas. Se incluyó en el estudio cualquier paciente atendido en un centro de AP de cualquiera de estos departamentos, independientemente del motivo de consulta.

Cada laboratorio participante debía proporcionar datos organizativos del departamento de salud al que pertenece (población atendida, tipo de gestión, y ubicación).

Se examinaron 5 pruebas de función tiroidea y anticuerpos antitiroideos en un estudio transversal: TSH, tiroxina libre (T4L), triyodotironina libre (T3L), anticuerpos frente a la tiroglobulina (TgAb) y anticuerpos antiperoxidasas (TPOAb).

Procesamiento de los datos

Tras la recogida de datos se calcularon 2 tipos de indicadores de adecuación: a) el número de pruebas por 1.000 habitantes; y b) las ratios de pruebas relacionadas (T4L/TSH, T3L/TSH y TgAb/TPOAb).

Con el fin de investigar la variabilidad interpráctica se calculó el índice de variabilidad siguiendo la fórmula: primer decil dividido por decil inferior (percentil 90/percentil 10). También se calculó la diferencia entre los indicadores en función de la ubicación del departamento de salud (rural, urbano o urbano-rural), y en función del tipo de gestión (pública o privada).

Para el estudio de la variabilidad de la solicitud entre regiones se compararon los resultados de los indicadores obtenidos en los laboratorios de las 3 comunidades autónomas con mayor número de departamentos que participaron en el estudio (Comunidad Valenciana, Andalucía y Castilla-León) entre ellas y con los resultados combinados de las regiones restantes.

Se calculó el ahorro que supondría que todos los departamentos de salud alcanzaran el estándar indicado en la bibliografía para los indicadores T4L/TSH y T3L/TSH (0,25 y 0,1 respectivamente)^{8,12}. Este ahorro se calculó teniendo en cuenta únicamente el coste que supondría el reactivo (1,9€ por cada determinación de T4L), sin tener en cuenta otros costes de laboratorio (como personal, fungibles, etc.).

Métodos estadísticos

El tratamiento estadístico de los datos incluyó: la distribución, la media, el intervalo de confianza del 95% para la media, la desviación estándar, la mediana y rango intercuartil. El análisis de la distribución de los indicadores se llevó a cabo por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias entre los indicadores en función de las características organizativas del departamento y por región se calcularon mediante la prueba de Kruskal-Wallis o Mann-Whitney, según corresponda. Se utilizó un valor de $p \leq 0,05$ como criterio para rechazar la hipótesis nula.

Tabla 1 Características descriptivas de los hospitales/departamentos de salud participantes en el estudio

Pacientes atendidos (n)	17.679.195
Pacientes atendidos/hospital (media [IC 95%])	232.621 (200.099,8-265.142,2)
Población atendida → número de centros (%)	40.000-100.000 → 12 (15,6%) 100.000-200.000 → 29 (37,7%) 200.000-300.000 → 18 (23,4%) > 300.000 → 17 (22,1%)
Distribución geográfica (n, %)	23 Laboratorios Comunidad Valenciana (30,3%) 12 Laboratorios Andalucía (15,8%) 9 Laboratorios Castilla y León (11,8%) 32 Laboratorios del resto de CC. AA. (42,1%)
Tipo de gestión (n, %)	Pública → 70 (92,1%) Pública con gestión privada → 6 (7,9%)
Ubicación (n, %)	Urbano → 15 (19,7%) Rural → 3 (3,9%) Urbano-rural → 58 (76,3%)

IC: intervalo de confianza para la media; CC. AA.: comunidades autónomas.

Resultados

Participaron en el estudio 76 laboratorios de diferentes departamentos de salud de diversas regiones españolas que atendían a 17.649.195 pacientes en total. La [tabla 1](#) muestra un resumen de los datos organizativos de los departamentos de salud que colaboraron en el estudio.

Los estadísticos descriptivos y el índice de variabilidad de los indicadores se muestran en la [tabla 2](#). La TSH llegó a ser hasta 3 veces más solicitada en determinados departamentos de salud. La variabilidad en la solicitud de T4L también fue elevada, llegando a ser solicitada aproximadamente 14 veces más en algunos departamentos. Se muestran 7 laboratorios que no realizaban la determinación de T3L. La variabilidad en la solicitud de los anticuerpos antitiroideos (TPOAb y TgAb) fue aún mayor que para el resto de pruebas.

La [figura 1](#) muestra el número de laboratorios que alcanzaron la meta establecida en las ratios T4L/TSH y T3L/TSH. Solo 24 laboratorios alcanzaron el valor deseable para el indicador T4L/TSH. Sin embargo el objetivo para T3L/TSH se alcanzó en casi todos.

Respecto a las diferencias entre los indicadores en función de la ubicación del departamento de salud, la solicitud de TSH fue significativamente menor en los departamentos urbanos-rurales que en los departamentos urbanos y rurales.

Los indicadores T3L/1.000 habitantes, T3L/TSH y TgAb/TPOAb fueron significativamente mayores en los laboratorios con gestión privada. Estos resultados también pueden observarse en la [tabla 2](#).

Las diferencias en los distintos indicadores de adecuación entre regiones pueden observarse en la [tabla 3](#). Los

Tabla 2 Estadísticos descriptivos e índice de variabilidad (percentil 90/percentil 10) de cada uno de los indicadores propuestos y su relación con las variables del estudio

	Número de pruebas	Número de pruebas por 1.000 habitantes					
		Media (IC 95%)	Mediana (IQR)	Rango	Índice de variabilidad (P90/P10)	Ubicación urbano (x ± s) rural (x ± s) urbano-rural (x ± s)	Gestión pública (x ± s) privada (x ± s)
TSH	3.268.925	186,6 (176,1-197,1)	187,4 (71,6)	90,8-327,3	1,8	203,0 ± 38,4 248,8 ± 8,1 179,1 ± 45,6*	187,7 ± 47,5 173,85 ± 21,2
T4 libre	1.225.306	68,9 (58,9-79,0)	54,1 (52,2)	15,7-233,0	5,2	60,6 ± 27,4 57,3 ± 42,8 71,7 ± 47,7	68,5 ± 44,4 74,3 ± 44,4
T3 libre	78.590	4,4 (3,1-5,6)	2,0 (5,7)	0-32,1	635	5,6 ± 6,6 3,8 ± 4,6 4,1 ± 5,4	4,0 ± 5,4 8,8 ± 6,0*
TPOAb	134.260	7,6 (5,8-9,4)	5,2 (7,5)	0-50,34	19,5	8,2 ± 5,6 8,1 ± 6,1 7,4 ± 8,5	7,6 ± 8,2 7,7 ± 3,3
TgAb	93.464	4,6 (3,3-5,8)	3,2 (5,8)	0-26,8	440	3,9 ± 5,3 7,7 ± 5,4 4,6 ± 5,4	4,3 ± 5,4 7,9 ± 3,6
<i>Ratios de pruebas relacionadas</i>							
T4 libre/TSH		0,37 (0,32-0,42)	0,32 (0,21)	0,1-1,0	5,4	0,30 ± 0,13 0,23 ± 0,17 0,40 ± 0,24	0,37 ± 0,22 0,45 ± 0,32
T3 libre/TSH		0,02 (0,02-0,03)	0,01 (0,03)	0-0,24	∞	0,03 ± 0,03 0,02 ± 0,02 0,02 ± 0,03	0,02 ± 0,03 0,05 ± 0,03*
TGAb/TPOAb		0,74 (0,62-0,86)	0,98 (0,80)	0-3,0	257,5	0,64 ± 0,79 0,97 ± 0,04 0,76 ± 0,42	0,72 ± 0,53 1,1 ± 0,03*

IC: intervalo de confianza para la media; IQR: rango intercuartílico; P10: percentil 10; P90: percentil 90; TGAb: anticuerpos frente a la tiroglobulina; TPOAb: anticuerpos antiperoxidasa; x ± s: media ± desviación estándar.

*p ≤ 0,05.

Tabla 3 Comparación entre las distintas regiones españolas: Comunidad Valenciana, Andalucía, Castilla-León y otras regiones

	Comunidad valenciana (N = 23)	Andalucía (N = 12)	Castilla-León (N = 9)	Otras regiones (N = 20)	p valor
<i>Pruebas solicitadas/ 1.000 habitantes</i>					
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS	
TSH	184,5 ± 37,7	185,8 ± 72,0	164,4 ± 28,5	184,5 ± 37,6	0,375
T4 libre	57,4 ± 28,7	69,7 ± 51,4	94,3 ± 44,1	73,9 ± 48,6	0,115
T3 libre	4,8 ± 5,5	5,7 ± 5,7	7,7 ± 9,9	4,3 ± 5,8	0,644
TPOAb	5,8 ± 4,0	7,1 ± 8,6	7,9 ± 6,9	8,7 ± 9,1	0,683
TGAb	3,5 ± 3,7	4,3 ± 7,7	3,8 ± 3,4	5,3 ± 5,9	0,864
<i>Ratios de pruebas relacionadas</i>					
T4 libre/TSH	0,32 ± 3,70	0,38 ± 3,70	0,57 ± 3,70	0,39 ± 0,22	0,024*
T3 libre/TSH	0,03 ± 0,03	0,03 ± 0,03	0,05 ± 0,07	0,01 ± 0,02	0,050*
TGAb/TPOAb	0,67 ± 0,42	0,99 ± 0,82	0,68 ± 0,48	0,77 ± 0,55	0,442

DS: desviación estándar; TGAb: anticuerpos frente a la tiroglobulina; TPOAb: anticuerpos antiperoxidasa.

*p ≤ 0,05.

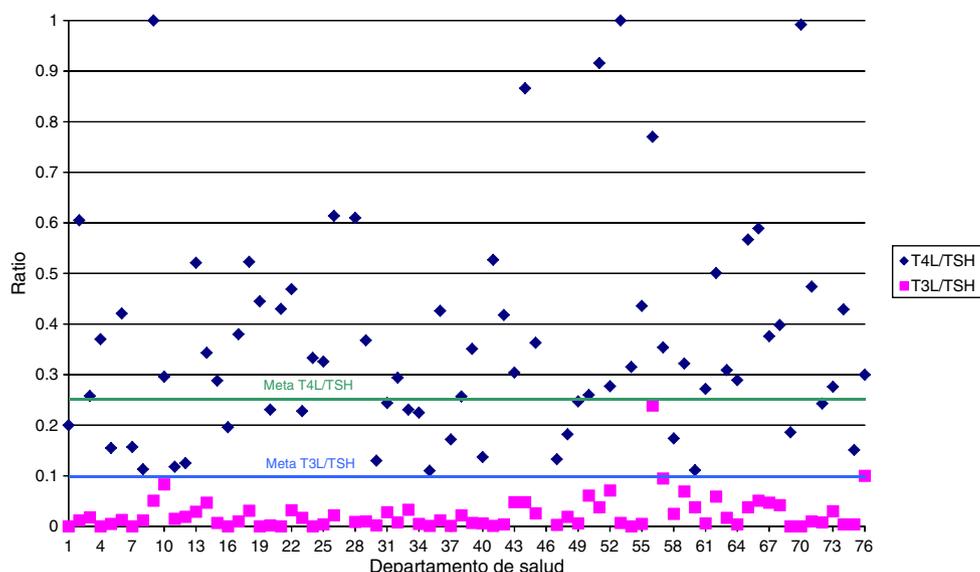


Figura 1 Gráfico de dispersión que muestra los resultados de los indicadores T3 libre/TSH y T4 libre/TSH para cada uno de los 76 laboratorios participantes en el estudio.

Las líneas horizontales muestran las metas establecidas para los indicadores. T4L: T4 libre; T3L: T3 libre

indicadores T4L/TSH y T3L/TSH fueron significativamente mayores en la comunidad autónoma de Castilla-León.

Si cada laboratorio alcanzara las metas indicadas en la bibliografía^{8,12} para el indicador T4L/TSH, se dejarían de procesar 493.295 pruebas de T4L, lo que hubiera supuesto un coste económico de 937.260,5€ en el año 2012.

Discusión

El estudio pone de manifiesto la gran variabilidad existente en España en la solicitud de pruebas de metabolismo tiroideo desde AP. La gran variabilidad que se observa en la solicitud de TSH sugiere que la prueba pueda estar sobreutilizada en determinados departamentos de salud e infrautilizada en otros.

Todos los laboratorios participantes en el estudio, excepto 3, realizaron menos determinaciones de T4L que de TSH. Sin embargo, solo 24 laboratorios alcanzaron la meta descrita para el indicador. También parece sobreutilizada la determinación de los TgAb. La proporción en la solicitud de TgAb parece mayor de lo esperado, aunque en algunas zonas los pacientes con cáncer de tiroides se puedan tratar en AP. Podría indicar que, en algunas regiones, los MAP probablemente estén solicitando estas pruebas inapropiadamente, o que los algoritmos consensuados no se aplican en los laboratorios a pesar de las recomendaciones¹¹.

La variabilidad en la solicitud de pruebas podría ser explicada por diferencias regionales en la disfunción tiroidea, o causadas por diferencias en la prevalencia del déficit de yodo, no siempre uniforme en el país. De hecho, este déficit es más prevalente en algunos departamentos de salud que en otros¹⁵⁻¹⁷. Sin embargo, la variabilidad observada es tan elevada que probablemente se deba a razones adicionales.

La solicitud de TSH alcanza el valor de 327,3 pruebas/1.000 habitantes en uno de los departamentos de salud estudiados. Durante años, la solicitud de TSH ha sido

promovida⁸, ya que es una prueba asequible (económica y técnicamente), y permite el diagnóstico de una enfermedad potencialmente grave. Pero, ¿hasta qué punto debe ser potenciada la solicitud? La prueba es muy útil en numerosas situaciones: mujeres mayores de 40 años con síntomas psicológicos/psiquiátricos leves¹⁸ o mujeres embarazadas¹⁹. Sin embargo, a pesar de la elevada prevalencia de DT son difíciles de entender las elevadas tasas de solicitud de TSH en algunos departamentos de salud. Por otro lado, la solicitud de TSH de 90,8 pruebas/1.000 habitantes parece insuficiente para detectar DT, especialmente en el caso de una población de edad avanzada²⁰⁻²².

Históricamente, las pruebas tiroideas fueron el primer grupo de pruebas que se procesaron de acuerdo a algoritmos, dependiendo de los resultados de TSH y de T4L. La TSH es la mejor prueba para el cribado de las DT en AP⁷. De hecho, la mayoría de las sociedades científicas recomiendan la determinación de TSH para la detección de DT en AP, siempre que el ensayo utilizado para la determinación presente una sensibilidad funcional igual o menor a 0,02 mIU/l²³⁻²⁵. Es la razón que explica la menor tasa de solicitud de T4L respecto a TSH en la mayoría de los departamentos de salud. Sin embargo, existen 2 departamentos donde la demanda de ambas pruebas sigue manteniendo una relación 1:1, y más de la mitad de los estudiados no alcanzan el valor de 0,25 para el indicador T4L/TSH. La solicitud de T3L fue muy baja y alcanzó el valor de 0,1 propuesto para el indicador T3L/TSH en todos los laboratorios. Esta baja frecuencia de solicitud pone de manifiesto que la determinación de T3L tiene escasa aplicación clínica, aunque en combinación con la medición de T4L puede ser útil para situaciones infrecuentes o complejas de hipertiroidismo y otras situaciones raras. La evaluación de T3L puede ser interesante en el diagnóstico de determinados hipertiroidismos por bocio multinodular, la tirotoxicosis por enfermedad de Graves-Basedow frente a otras causas de hipertiroidismo, en la evaluación de alteraciones tiroideas en el contexto de enfermedades graves,

en situaciones que cursan con variaciones de las proteínas transportadoras de las hormonas tiroideas, trastornos genéticos del transporte intracelular de las hormonas tiroideas y en la monitorización de tratamientos con hipertiroidismo²⁶.

Es difícil saber si la solicitud observada de TPOAb es adecuada. De hecho, existe controversia acerca de la utilidad de la medida de TgAb para evaluar la presencia de una enfermedad tiroidea autoinmunitaria²⁷. La utilidad de la determinación de TgAb se restringe al seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides intervenido. Si bien pueden hallarse elevaciones de los títulos de esta determinación en sujetos con tiroiditis autoinmune. Se halla presente en el 8-36% de la población, pero la determinación únicamente es relevante en el paciente con carcinoma diferenciado de tiroides intervenido²⁸, por lo que parece que está solicitada en exceso, aunque serían necesarios más estudios. El valor del indicador TgAb/TPOAb fue 1 en el 95% de los departamentos de salud estudiados. Este resultado pone de manifiesto que los profesionales de laboratorio, en consenso con los endocrinólogos y los MAP, deben unar esfuerzos para lograr una solicitud adecuada mediante el diseño y establecimiento de protocolos para un manejo óptimo y rentable del paciente con DT.

El estudio no muestra diferencias en las tasas de solicitud entre los departamentos de salud urbanos, rurales o urbanos-rurales, excepto en TSH que resultó significativamente menos solicitada en los urbanos-rurales. Podría explicarse por una población de mayor edad en estos departamentos de salud, hábitos de solicitud de los MAP o menor derivación a endocrinología.

Los resultados significativamente más altos en los indicadores T3L/1.000 habitantes, T3L/TSH y TgAb/TPOAb en las instituciones con gestión privada podrían evidenciar una menor eficiencia en la aplicación de los algoritmos de pruebas de función y autoinmunidad tiroidea en estas instituciones con respecto a las de gestión pública. Por otro lado, una población más envejecida podría explicar los resultados más altos de los indicadores T4L/TSH y T3L/TSH en Castilla-León cuando se compara con el resto de regiones²⁹.

El ahorro económico que podría haberse obtenido si el indicador T4L/TSH hubiera alcanzado la meta propuesta es elevado. De acuerdo con otros autores «la colaboración entre los MAP, profesionales de laboratorio, y expertos en bioinformática podría generar herramientas electrónicas para hacer frente a los desafíos mostrados en este estudio, y así aumentar la seguridad, la eficacia, la eficiencia y la disminución del coste de las pruebas de laboratorio clínico»³⁰.

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, las diferencias entre la solicitud de pruebas de laboratorio entre las diversas regiones en España pueden ser en parte explicadas por el mayor o menor manejo de la enfermedad tiroidea por los MAP en los departamentos de salud estudiados, por las variaciones de enfermedad entre regiones, e incluso por las diferencias en el déficit de yodo entre departamentos, pues no se ha analizado si hay asociación entre las variaciones de la demanda y el déficit de yodo. En segundo lugar, no ha sido posible determinar si las pruebas estudiadas fueron todas solicitadas individualmente por los MAP o si la política de solicitud del laboratorio (perfiles de solicitud o algoritmos) ha influido en los datos de forma que reflejen más las prácticas de laboratorio que el comportamiento clínico. Por último, es difícil conocer si existe sobre

o infrutilización de pruebas sin tener en consideración los datos clínicos de los pacientes. Se desconoce la causa de la solicitud; si se realiza para cribado de población con otros problemas, como síntomas generales inespecíficos, amenorrea, obesidad, etc.; si por disfunción tiroidea clara o como seguimiento de la misma bajo el tratamiento correspondiente. Únicamente se puede presuponer que si las solicitudes son realizadas desde AP el motivo principal sea para el diagnóstico o seguimiento de hipotiroidismo primario. También se desconoce si los resultados obtenidos van a ser utilizados para iniciar tratamiento, derivar a un especialista o simplemente para tener los datos en la historia.

De hecho, las ratios «ideales» a alcanzar de 0,25 y 0,1 para T4L/TSH y T3L/TSH son consideradas en nuestro estudio como indicadores hipotéticos para indicar el posible ahorro económico, pero carecen realmente de justificación clínica.

Existe una gran variabilidad en la solicitud de pruebas de laboratorio de función y autoinmunidad tiroidea en España, que indica la necesidad de diseñar y establecer intervenciones para mejorar el uso del laboratorio clínico. La cooperación interdepartamental e interregional será crucial para desarrollar protocolos y directrices con el fin de optimizar el uso de las pruebas tiroideas y la decisión clínica.

Agradecimientos

Esta investigación ha recibido una beca (Ayudas a la Investigación Ignacio H. de Larramendi) de la Fundación MAPFRE.

Conflicto de intereses

Ninguno a declarar.

Anexo 1.

Los miembros del grupo de trabajo para la adecuación en la solicitud de pruebas de laboratorio REDCONLAB son los siguientes: Alfonso Pérez-Martínez (Hospital Morales Meseguer); Amparo Miralles (Hospital de Sagunto); Ana Santo-Quiles (Hospital Virgen de la Salud, Elda); Ángeles Giménez-Marín (Hospital de Antequera); Antonio Buño-Soto (Hospital La Paz, Madrid); Antonio Gómez del Campo (Complejo Asistencial de Ávila); Antonio León-Juste (Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva); Antonio Moro-Ortiz (Hospital de Valme, Sevilla); Begoña Laiz (Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia); Berta González-Ponce (Hospital Da Costa, Burela); Carmen Hernando de Larramendi (Hospital Severo Ochoa de Leganés); Carmen Vinuesa (Hospital de Vinarós); Cesáreo García-García (Hospital Universitario de Salamanca); Consuelo Tormo (Hospital General Universitario de Elche); Cristina Santos-Rubio (Hospital Río Tinto, Huelva); Cristóbal Avivar (Hospital de Poniente, El Ejido); Diego Benítez Benítez (Hospital de Orihuela); Eduardo Sánchez-Fernández (Hospital del Vinalopo, Elche); Emilia Moreno-Noguero (Hospital Can Misses); Enrique Rodríguez-Borja (Hospital Clínico Universitario de Valencia); Esther Roldán-Fontana (Hospital La Merced. Área de Gestión Sanitaria Sevilla Este); Fco. Javier Martín Oncina (Hospital Virgen del Puerto de Plasencia, Cáceres); Félix Gascón (Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco); Fidel

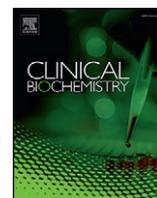
Velasco Peña (Hospital Virgen de Altagracia, Manzanares); Goitzane Marcaida (Consorcio Hospital General Universitario de Valencia); Inmaculada Domínguez-Pascual (Hospital General Universitario Virgen del Rocío, Sevilla); Isidoro Herrera Contreras (Complejo Hospitalario de Jaén); José Luis Barberà (Hospital de Manises); José Luis Quilez Fernández (Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia); José Luis Ribes-Vallés (Hospital de Manacor); José Miguel González Redondo (Hospital Santiago Apóstol de Miranda de Ebro); José Sastre (Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy); José Antonio Ferrero (Hospital General de Castellón); José Vicente García-Lario (Hospital Virgen de las Nieves, Granada); Juan Ignacio Molinos (Hospital Sierrallana, Torrelavega); Juan Molina (Hospital Comarcas de La Marina, Villajoyosa); Julián Díaz (Hospital Francisc de Borja, Gandía); Laura Navarro Casado (Complejo Hospitalario Universitario de Albacete); Leopoldo Martín-Martín (Hospital General de La Palma); Lola Máiz Suárez (Hospital Universitario Lucus Augusti, HULA, Lugo); M. Dolores Calvo (Hospital Clínico de Valladolid); M. Amalia Andrade-Olivie (Hospital Xeral-Cies, CHU Vigo); M. Ángeles Rodríguez-Rodríguez (Complejo Asistencial de Palencia); M. Carmen Gallego Ramírez (Hospital Rafael Méndez, Lorca); M. Mercedes Herranz-Puebla (Hospital Universitario de Getafe); M. Victoria Poncela-García (Hospital Universitario de Burgos); M^{ra} José Baz (Hospital de Llerena, Badajoz); M^{ra} José Martínez-Llopis (Hospital de Denia); Mabel Llovet (Hospital Verge de la Cinta, Tortosa); Mamen Lorenzo (Hospital de Puertollano); Marcos López-Hoyos (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla); María José Zaro (Hospital Don Benito-Villanueva); Mario Ortuño (Hospital Universitario La Ribera); Marisa Graells (Hospital General Universitario de Alicante); Marta García-Collía (Hospital Ramón y Cajal, Madrid); Martín Yago (Hospital de Requena); Mercedes Muros (Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife); Nuria Estañ (Hospital Dr. Peset, Valencia); Nuria Fernández-García (Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid); Pilar García-Chico Sepúlveda (Hospital General Universitario de Ciudad Real); Ruth González Tamayo (Hospital de Torrevieja); Silvia Pesudo (Hospital La Plana); Vicente Granizo-Domínguez (Hospital Universitario de Guadalajara); Vicente Villamandos-Nicás (Hospital Santos Reyes, Aranda del Duero); Vidal Pérez-Valero (Hospital Regional de Málaga). Ricardo Franquelo (Hospital Virgen de la Luz, Cuenca); Luis Rabadán (Complejo Asistencial de Soria); Concepción Magadán (Hospital Arquitecto Marcide); Fernando Rodríguez Cantalejo (Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba); Francisco Miralles (Hospital Lluís Alcanyis, Xativa); Ignacio Arribas (Hospital Universitario Príncipe de Asturias); Juan Ramon Martinez Ingles (Hospital Santa Lucia, Cartagena); Raquel Blazquez (Hospital Universitario de Mostoles); María Luisa Lopez Yepes (Hospital Virgen del Castillo, Yecla); María Teresa Avello (Hospital San Agustín-Aviles).

Bibliografía

1. Razvi S, Weaver JU, Pearce SH. Subclinical thyroid disorders: Significance and clinical impact. *J Clin Pathol*. 2010;63:379–86.
2. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: A 10-year cohort study. *Lancet*. 2001;358:861–5.
3. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3365–70.
4. Kamble MT, Nandedkar PD, Dharme PV, Bhosale LLS. Thyroid function and mental disorders: an insight into the complex interaction. *J Clin Diagn Res*. 2013;7:11–4.
5. Corrales Hernández JJ, Alonso Pedrol N, Cantón Blanco A, Galofré Ferrater JC, Pérez Pérez A, Lajo Morales T, et al. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica. *Endocrinol Nutr*. 2007;54:44–52.
6. Epper PL, Gans JE, Graber ML. When diagnostic testing leads to harm: A new outcomes-based approach for laboratory medicine. *BMJ Qual Saf*. 2013;22 Suppl 2:i6–10.
7. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58:138–40.
8. 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.
9. Srivastava R, Bartlett WA, Kennedy IM, Hiney A, Fletcher C, Murphy MJ. Reflex and reflective testing: Efficiency and effectiveness of adding on laboratory tests. *Ann Clin Biochem*. 2010;47:223–7.
10. Finn AF Jr, Valenstein PN, Burke MD. Alteration of physicians' orders by nonphysicians. *JAMA*. 1988;259:2549–52.
11. Smellie WS, Vanderpump MP, Fraser WD, Bowley R, Shaw N. Best practice in primary care pathology: Review 11. *J Clin Pathol*. 2008;61:410–8.
12. Salinas M, López-Garrigós M, Díaz J, Ortuño M, Yago M, Laiz B, et al. Regional variations in test requiring patterns of general practitioners in Spain. *Ups J Med Sci*. 2011;116:247–51.
13. Salinas M, López-Garrigós M, Uris J. 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;50 Pt 4:353–9.
14. Salinas M, López-Garrigós M, Tormo C, Uris J. Primary care use of laboratory tests in Spain: Measurement through appropriateness indicators. *Clin Lab*. 2014;60:483–90.
15. Díaz-Cadorniga FJ, Delgado-Álvarez E. Déficit de yodo en España: situación actual. *Endocrinol Nutr*. 2004;51:2–13.
16. Progress toward the elimination of iodine deficiency disorders (IDD) (WHO/NHD/99,4).
17. Delange F. Iodine deficiency in Europe anno 2002. *Thyroid Int*. 2002;5.
18. Guimaraes JM, de Souza Lopes C, Baima J, Sichieri R. Depression symptoms and hypothyroidism in a population-based study of middle-aged Brazilian women. *J Affect Disord*. 2009;117:120–3.
19. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Lailla JM, et al. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal. *Endocrinol Nutr*. 2012;59:547–60.
20. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med*. 2000;160:1573–5.
21. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43:55–68.
22. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;34:77–83.

23. Wartofsky L, Glinioer D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y, et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid*. 1991;1:129–35.
24. Becker DV, Bigos ST, Gaitan E, Morris JC 3rd, Rallison ML, Spencer CA, et al. Optimal use of blood tests for assessment of thyroid function. *JAMA*. 1993;269:2736–7.
25. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem*. 1996;42:140–5.
26. Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;6:745–62.
27. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71:661–9.
28. Spencer C. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods—Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27:701–12.
29. Instituto Nacional de Estadística [portal en Internet]. Disponible en: www.ine.es
30. Hickner J, Thompson PJ, Wilkinson T, Epner P, Sheehan M, Pollock AM, et al. Primary care physicians' challenges in ordering clinical laboratory tests and interpreting results. *J Am Board Fam Med*. 2014;27:268–74.





Short Communication

Strategy to improve the request of uric acid in primary care: Preliminary results and evaluation through process and outcome appropriateness indicators



Maria Salinas^{a,b,*}, Maite López-Garrigós^a, Alberto Asencio^c, Enrique Batlle^d, Mauricio Minguez^d, Javier Lugo^a, Elías Salinas^e, Carlos Leiva-Salinas^f

^a Clinical Laboratory, Hospital Universitario de San Juan, San Juan de Alicante, Spain

^b Department of Biochemistry and Molecular Pathology, Universidad Miguel Hernandez, Elche, Spain

^c Primary Care Center of Mutxamel, Alicante-San Juan Health District, Mutxamel, Alicante, Spain

^d Department of Rheumatology, Hospital Universitario de San Juan, San Juan de Alicante, Spain

^e Department of Pharmacy, Hospital Universitario de San Juan, San Juan de Alicante, Spain

^f Department of Radiology, University of Virginia, Charlottesville, VA, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 November 2013

Accepted 24 December 2013

Available online 5 January 2014

Keywords:

Uric acid

Gout

Hyperuricemia

Laboratory management

Test request

Appropriateness

Patient safety

ABSTRACT

Introduction: Alerted by the high rates of request of serum uric acid (UA) in primary care patients, we aimed to design a strategy to improve such an indicator, and to monitor such an intervention through process and outcome appropriateness indicators.

Methods: To design the strategy, several meetings were held between the Laboratory, Rheumatology and Primary Care. The intervention consisted of discharging UA from two laboratory profiles (“Health Check” and “Rheumatology”), making it only possible to request the test in an individualized manner.

To assess the intervention effectiveness, the ratio of UA/glucose requests, the quantity of allopurinol prescription and the resulting economic savings were calculated and compared for pre- and post-intervention 12 month periods.

Results: There was a 70% decrease in the number of UA requests in the post-intervention period, as compared to the pre-intervention interval. The ratio of UA/glucose requests experienced a significant commensurate drop in the post-intervention period ($p < 0.01$). There was a significant reduction in the prescription of allopurinol ($p < 0.01$). From an economic perspective, the strategy resulted in a savings of 8190 €.

Conclusion: The strategy resulted in a dramatic drop in the number of UA requests and in the prescription of allopurinol. This highlights a likely existence of prior unnecessary treatment of patients with hyperuricemia in the absence of clinical symptoms.

© 2014 The Canadian Society of Clinical Chemists. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Uric acid (UA) is a purine metabolic waste product excreted by the kidney and gut that has historically been considered relatively insignificant other than its penchant to crystallize in joints to cause gout [1]. Recently, however, it has been shown that UA is not biologically inert but may have a wide range of actions, such as pro- and anti-oxidant, neurostimulator, and inducer of inflammation and activator of the innate immune response [2]. Anyhow, in primary care, UA is still mainly requested in the clinical work-up for gout.

A study comparing requesting patterns between different Spanish regions [3] shows that UA may be over-requested in our area and

suggests that this may be explained by the fact that UA is ordered as part of laboratory profiles. This could be potentially dangerous since its use for screening purposes may lead to the treatment of patients with “asymptomatic hyperuricemia” – which may not be justified – or to the overload of the rheumatology clinic. In fact, it is well known that inappropriate testing causes unnecessary patient discomfort, entails the risk of generating false positive results, leads to overloading of the diagnostic services, wastes valuable healthcare resources and is associated with other inefficiencies in healthcare delivery, undermining the quality of health services [4]. This emphasizes the need to accomplish interventions to improve appropriate laboratory use.

The aims of this study were, first, to show how a strategy was designed and established in consensus with rheumatologists and general practitioners (GPs) to improve UA requesting in primary care, and second, to illustrate how to monitor the success of such approach through process and outcome appropriateness indicators.

* Corresponding author at: Hospital Universitario de San Juan, Carretera Alicante-Valencia, s/n, 03550 San Juan de Alicante, Alicante, Spain. Fax: +34 965938383.

E-mail address: salinas_mar@gva.es (M. Salinas).

Methods

Setting

The laboratory is located at the University Hospital of San Juan (Alicante, Spain), a 370-bed suburban community hospital that serves a population of 234,551 inhabitants, including 9 different primary care centers (PCCs). It receives samples from inpatients, outpatients and primary care patients. From July 1st 2011 to June 30th 2012 and from July 1st 2012 to June 30th 2013 (pre- and post-intervention periods) 91,330 and 88,376 requests were received from primary care, during which 1,054,371 and 1,012,251 tests were carried out, respectively.

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 GP and the reports are sent out electronically from the laboratory information system to the patient's electronic medical record. UA could be traditionally requested in an individualized manner and also as a part of the "Health Check" and "Rheumatology" profiles.

Intervention

Alerted by the high rate of UA requesting [3,5], the laboratory decided to approach the clinicians to design and establish a method that would address this potentially problematic situation, by automatically decreasing the number of inappropriate UA requests.

In a first stage, two meetings were held between the laboratory professionals, a rheumatologist and the GP coordinator of one PCC in order to study and discuss the requesting pattern of UA at primary care, especially to compare our request rate to other similar laboratories within other geographic regions [3]. In a further meeting, the same group devised a strategy that consisted in removing UA from the "Health Check" and "Rheumatology" laboratory profiles, making it only possible to order the test in an individualized manner. Thereafter, a report was sent to the GP coordinator of every PCC to inform about the proposed strategy, and a two month reflection period was established to communicate the proposed strategy to every GP and to suggest

alternative options. In a last meeting, this strategy was approved. It was established on July 1st 2012.

Analysis

We prospectively analyzed the UA/glucose request ratio in the post-intervention period (July 2012–June 2013) and compared it with the same indicator in the previous year, the so-called pre-intervention period (July 2011–June 2012). This ratio was considered as a process appropriateness indicator.

We considered the prescription of allopurinol to primary care patients as an outcome appropriateness indicator, to assess the success of the strategy. This indicator was also measured in the post-intervention period and compared with the prior year.

Finally, we calculated the economic savings that resulted from the decrease in the request of UA in the post-intervention period as compared to the pre-intervention.

Statistical analysis

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

Results

There was a 70% decrease in the number of UA requests in the post-intervention period, as compared to the pre-intervention interval (68,504 vs 20,610). No differences in the demographic characteristics (sex and age) or the mean UA values were found between patients in the pre- and post-strategy periods.

The ratio of UA/glucose requests experienced a significant commensurate drop from 0.95 in pre- to 0.3 in post-intervention period ($p < 0.01$) (Fig. 1).

The reduced demand of UA motivated a significant reduction ($p < 0.01$) in the prescription of allopurinol (Fig. 2). From an economic perspective, the strategy resulted in a savings of 8190 €, as compared to the previous 12 months.

Discussion

The strategy produced a dramatic drop in the number of test requests, a concomitant decrease in the prescription of allopurinol,

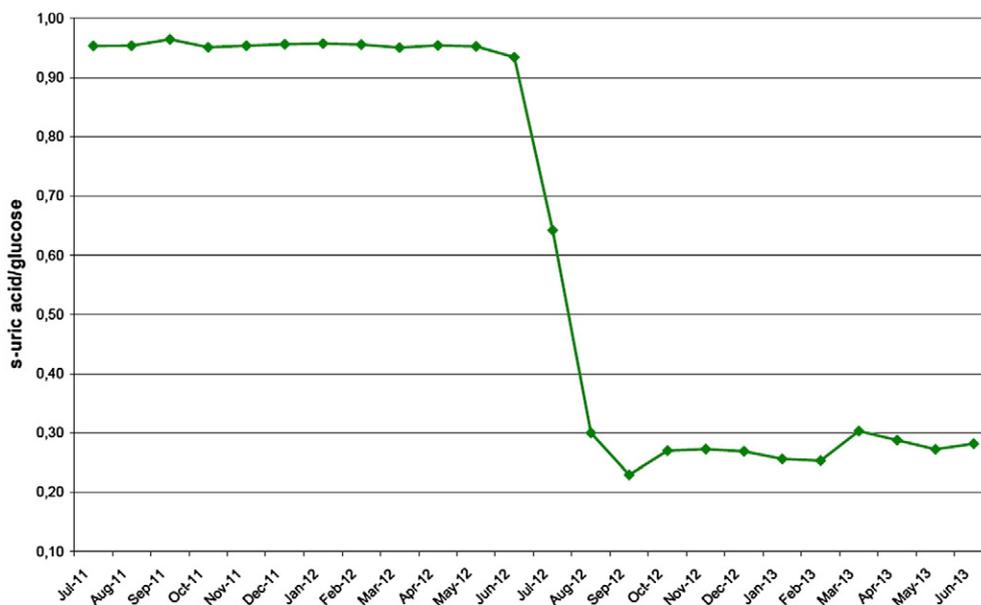


Fig. 1. Evolution ratio of UA requests/glucose requests in the pre- and post-intervention periods.

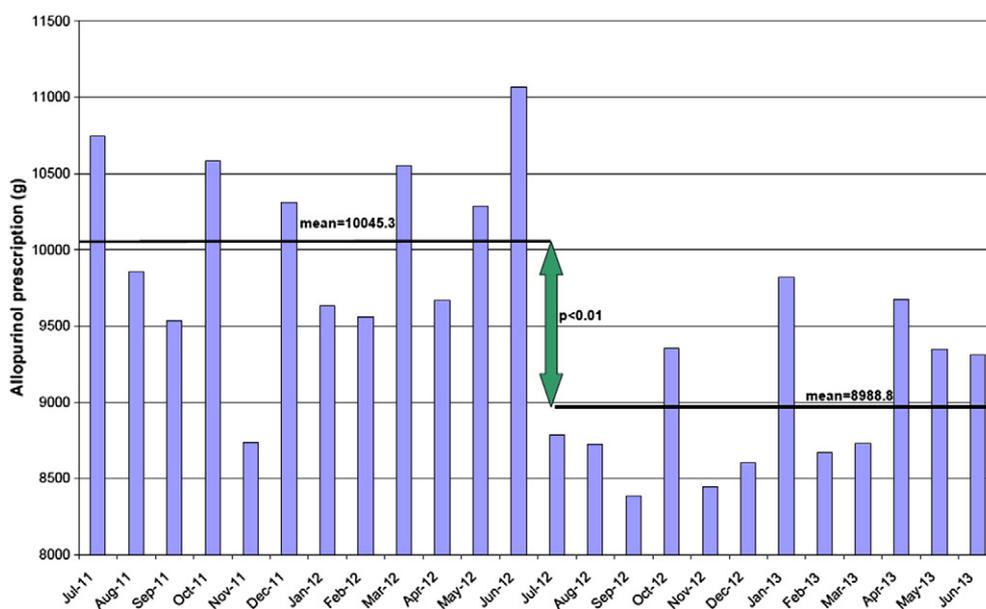


Fig. 2. Evolution of the prescription of allopurinol (g) in the pre- and post-intervention periods.

and a reduction in the laboratory and overall health system economic costs. Additionally, our dramatic results highlight a probable existence of prior unnecessary treatments of hyperuricemia in the absence of clinical symptoms. In this scenario, our approach may also contribute to diminish the possibility of allopurinol adverse effects [6].

Reducing the rate of inappropriate requests of UA holds various advantages. First it reduces the economic costs of the laboratory. While the cost of a test may be individually cheap, the request of numerous non-indicated tests can eventually generate high costs [7]. Second it reduces the economic cost of an unnecessary treatment and avoids potential adverse effects of medication in patient that may indeed not need the drug. Third, the incidence of false positive results resulting from UA being requested in a population with low prevalence of gout is likely reduced [8]. Fourth, it decreases the global request of laboratory tests. Indeed, inappropriate over-requesting may have contributed to the considerable increase in the volume of laboratory tests over the last years. This overload causes the laboratory to be commoditized in a way that it is very difficult to pay the necessary attention to really appropriate requested tests, to deliver meaningful clinical laboratory information instead of simply laboratory data. In fact, there is a real danger for the laboratory to become a data-dispensing machine instead of a modern organization issuing personalized, individualized information. Finally, unnecessary test laboratory results can hide or mask the really clinical important laboratory information, those test results that are necessary to clinical decision-making.

False positive results can produce devastating damage. The anxious patient may undertake a long journey to perform additional diagnostic tests, generally more expensive than the original one, or to attend new medical consultations appointments, to finally, luckily, be diagnosed as healthy, after passing through the cavalry of the “Ulysses syndrome”. Another most damaging option would be to continue through the “Imaginary Invalid syndrome” [9] to become “a person with an abnormal laboratory value”.

By leaving the GPs the option to request the test in an individualized manner instead of as a profile component, we give them the opportunity to think about the convenience of the test according to patient individual clinical scenario. As, it was stated more than 100 years ago, “there is a danger that laboratory findings may be allowed to take the place of

the keen thinking and the educated senses which our professional ancestors used to such good purpose” [10].

Our strategy may have certain limitations. First, physicians may fail to request UA in a patient that would really need it. Should that occur, our laboratory offers the possibility of additional test requesting, in a week's time, without the need of a new phlebotomy. Second, we may not be promoting the use of UA to check for cardiovascular risk stratification. However, at present there are no definite guidelines regarding this topic in primary care patients. The benefits of requesting UA in primary care patients, other than classic prescription indications, have not been proven yet.

We present an easy strategy to promote appropriate UA requesting in primary care. Removing UA from the laboratory profiles resulted in a dramatic drop in the number of test requests, a commensurate decrease in the prescription of allopurinol, and a subsequent reduction in the healthcare cost. Furthermore, it may have promoted patient safety through a drop in the number of false positive results and its damaging consequences.

Conflict of interest statement

None declared.

Funding statement

None declared.

Acknowledgments

The authors wish to thank all the laboratory staff for their excellent delivery of laboratory services.

References

- [1] Álvarez-Lario B, Macarrón-Vicente J. Uric acid and evolution. *Rheumatology* 2010;49:2010–5.
- [2] Kono H, Chen CJ, Ontiveros F, Rock KL. Uric acid promotes an acute inflammatory response to sterile cell death in mice. *J Clin Invest* 2010;120:1939–49.
- [3] 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.

- [4] Van Walraven C, Naylor CD. Do we know what inappropriate laboratory utilization is? A systematic review of laboratory clinical audits. *JAMA* 1998;280:550–8.
- [5] 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.
- [6] Chao J, Terkeltaub R. A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:135–40.
- [7] Moloney TW, Rogers DE. Medical technology: a different view of the contentious debate over costs. *N Engl J Med* 1979;301:1413–9.
- [8] 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.
- [9] Salinas M, López-Garrigós M, Leiva-Salinas C. False positive results: the imaginary invalid syndrome. *Aten Primaria* July 16 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.04.010> [pii:S0212-6567(13)00154-6].
- [10] The laboratory in diagnosis. *JAMA* 1907;48:63–70 [Reprinted in *JAMA* 100 years ago, *JAMA* 2007;297:538].





Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Bone

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bone

Rapid Communication

Serum calcium (S-Ca), the forgotten test: Preliminary results of an appropriateness strategy to detect primary hyperparathyroidism (pHPT)



Maria Salinas^{a,b,*}, Maite López-Garrigós^a, Francisco Pomares^c, Javier Lugo^a, Alberto Asencio^d, Luis López-Penabad^c, Jose Ramón Dominguez^c, Carlos Leiva-Salinas^e

^a Clinical Laboratory Department, Hospital Universitario de San Juan, San Juan de Alicante, Spain

^b Clinical Biochemistry Department, University Miguel Hernandez, Elche, Spain

^c Endocrinology Department, Hospital Universitario de San Juan, San Juan de Alicante, Spain

^d Primary Care Center of Mutxamel, Alicante-San Juan Health District, Mutxamel, Alicante, Spain

^e Radiology Department, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 April 2013

Revised 14 May 2013

Accepted 15 May 2013

Available online 23 May 2013

Edited by: Richard Eastell

Keywords:

Serum calcium

Primary hyperparathyroidism

Appropriateness

ABSTRACT

Background: With the introduction of automated calcium measurements with multichannel continuous-flow analyzers in the 1970s, primary hyperparathyroidism (pHPT), the silent disease, began to be detected. Years later, with the first appearance of random access analyzers, laboratory tests were requested if the patient had clinical symptoms and pHPT was again overlooked. In this current scenario, serum calcium (s-Ca) is at risk of becoming a forgotten test. In consensus with endocrinologists and general practitioners (GPs), we implemented a strategy to detect asymptomatic pHPT patients.

Methods: During a 9 month period, the Laboratory Information System automatically added s-Ca to every sample of blood from primary care patients older than 45 years, without a s-Ca request in the previous three years. If hypercalcemia was detected (albumin-corrected s-Ca > 2.6 mmol/L), phosphate, 25-hydroxy vitamin D and parathyroid hormone (PTH) were automatically processed in the same sample. We reviewed the medical record of every patient with hypercalcemia.

Results: S-Ca was automatically added to 14,461 samples, with 79 hypercalcemia results. 14 hypercalcemia results with PTH levels in the reference range were clinically justified by causes other than pHPT. Of the remaining 65 patients, 41 were referred for evaluation by endocrinology. 34 resulted in a diagnosis of pHPT and 7 are currently in study. 24 patients were not followed by GPs to find out the primary cause of hypercalcemia. After a phone call from the laboratory, they are also currently being studied for hypercalcemia. Each case represented a cost of 110.4 US dollars.

Conclusion: Our proposed opportunistic screening to discover pHPT seems cost-effective.

© 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Primary hyperparathyroidism (pHPT) is the third most common endocrine disease after diabetes mellitus and thyroid disease [1]. With the introduction of automated calcium measurements with multichannel continuous-flow analyzers in the 1970s, primary hyperparathyroidism (pHPT), the silent disease, began to be detected [2]. Then, the clinical presentation of pHPT changed from that of a severe bone or kidney stone disease to an asymptomatic disorder, in most cases [3,4]. The incidence of pHPT increased 6-fold during the next

two decades [5,6]. Years later, with the first appearance of random access analyzers [7] laboratory tests were requested if the patient had clinical symptoms and pHPT was again overlooked. In this current scenario, serum calcium (s-Ca) is at risk of becoming a forgotten test. However, it is key to continue detecting pHPT. Mild disease may remain clinically undetected due to its vague symptoms, and is associated with an increased risk of fractures, nephrolithiasis, cardiovascular disease and neuropsychiatric disorders [8–11]. It is important to diagnose pHPT early to avoid such potential complications [11–13].

There is a very large difference in the requesting patterns of s-Ca among medical centers, physicians and health care areas. The test is probably “under-used” in some areas [14,15]. Inappropriate use of laboratory tests in some settings ranges from 5 to 95% [16].

The aim of this study was, first, to show and validate a strategy to detect primary care patients with asymptomatic pHPT through an opportunistic study of s-Ca; and, second, to study if s-Ca was appropriately requested to detect pHPT.

Abbreviations: S-Ca, serum calcium; pHPT, primary hyperparathyroidism; GPs, general practitioners; PTH, parathyroid hormone; MR, medical record; PCCs, primary care centers; LIS, laboratory information system; 25-(OH)D, 25-OH vitamin D.

* Corresponding author at: Hospital Universitario de San Juan, Carretera Alicante-Valencia, s/n, 03550 San Juan de Alicante, Alicante, Spain. Fax: +34 965938683.

E-mail address: salinas_mar@gva.es (M. Salinas).

Materials and methods

Our laboratory serves a population of 234,551 inhabitants and 9 different primary care centers (PCCs).

From January 1st to October 15th 2012, we devised a prospective strategy agreed upon pathologists, endocrinologists and general practitioners (GPs). The Laboratory Information System (LIS) automatically added s-Ca (“extra-sCa”) to all sample requests from primary care patients older than 45 years without a previous s-Ca measurement in the past three years. If albumin-corrected calcium values exceeded 2.6 mmol/L – value defined in our study as hypercalcemia – phosphate, 25-OH vitamin D [25-(OH)D] and parathyroid hormone (PTH) were automatically processed in the same blood sample. Normal values for s-Ca, P, 25-(OH)D and PTH are 2–2.5 mmol/L; 0.9–1.5 mmol/L; 30–90 ng/mL and 15–65 pg/mL respectively.

We then evaluated the primary causes of hypercalcemia in patients with abnormal s-Ca by reviewing their medical records (MRs). After MR analysis, the laboratory director telephoned those GPs that did not make a clinical decision on patients with unexpected hypercalcemia results, to suggest referral of those patients to the endocrinology department.

The study was approved by the Hospital Research Committee.

Finally, we calculated the total cost of our strategy taking into account a cost per calcium and phosphorous test of 0.18 US dollars, a cost per PTH test of 3.75 US dollars and a cost per vitamin D test of 9.84 US dollars.

Results

In the study period, we analyzed a total of 61,674 blood samples from primary care. Of these samples, 21,942 included s-Ca, 7481 requested directly by the GPs and 14,461 added automatically by LIS, resulting in 79 hypercalcemia results.

After MR review and/or endocrinology consultation, 14 hypercalcemia results were justified by a previously diagnosed pHPT, malignancy, chronic renal failure, or drug therapy (patients on drugs with

PTH levels in the reference range and whose calcium levels diminished after drug withdrawal).

Out of the remaining 65 patients without a potential cause of abnormal s-Ca values, 41 were referred to endocrinology by the GPs. 34 resulted in a diagnosis of pHPT and 7 are currently in study. 14 diagnosed pHPT patients presented also 25(OH)D insufficiency (<20 ng/mL).

Despite their abnormal and unexpected s-Ca test results, 24 patients were not followed by the GPs to find out the hypercalcemia primary cause. After a telephone call from the laboratory director, they are also currently being studied for pHPT (Fig. 1). Of these ignored patients, 8 presented also 25(OH)D insufficiency.

In all, the prevalence of pHPT in this population was 2.4/1000 and 25(OH)D insufficiency in diagnosed pHPT patients was 4.1/1000.

The cost of adding the 14,461 “extra s-Ca” and phosphate, 25(OH)D, and PTH in the 79 patients with hypercalcemia, was 3752 US dollars. Each case of hypercalcemia studied represented a cost of 47.5 US dollars and each pHPT diagnosed 110.4 US dollars.

Table 1 shows the demographic data and chemistry results for all the patients with hypercalcemia, those diagnosed as pHPT, and those whose abnormal results were not noticed by the GPs that are currently waiting for study/diagnosis.

Discussion

The opportunistic screening through s-Ca measuring has detected, so far, 34 patients with pHPT. Each case represented a cost of 110.4 US dollars. From our point of view, the strategy was a success.

The high detection rate of pHPT in our population was similar to other s-Ca screening programs in western countries [17]. It shows that in our health care department calcium was inappropriately requested to discover pHPT and emphasizes the urgency to reestablish new strategies to detect the disease. In the 1970s, this was feasible with the multichannel analyzer technology. At that time, for technical reasons, the measurement of s-Ca was usually performed even when

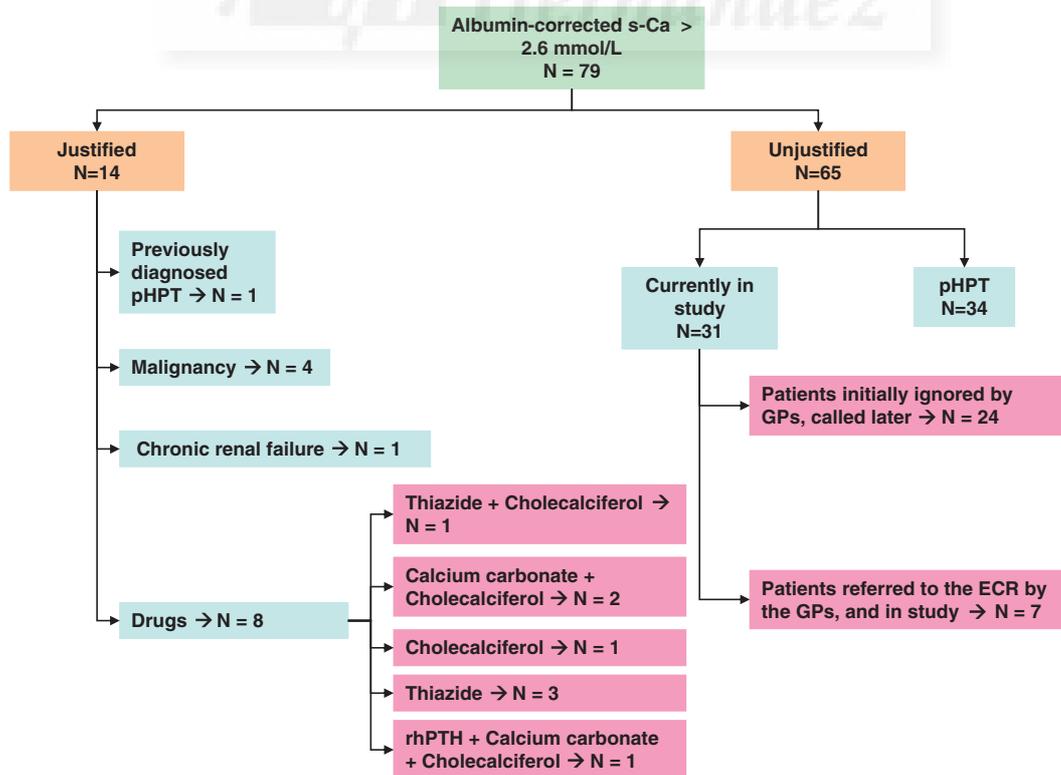


Fig. 1. Diagram presenting the total number of patients with hypercalcemia and their root causes. pHPT = primary hyperthyroidism, GPs = general practitioners, ECR = Endocrinologist.

Table 1

Demographic data and chemistry results for all the patients with hypercalcemia, those diagnosed as pHPT, and those whose abnormal results were not noticed by the GPs that are currently waiting for study/diagnosis.

All patients with hypercalcemia N = 79	
Age (mean ± sd)	64.46 ± 9.69
Gender	
%Male	31.6
%Female	68.4
Albumin-corrected s-Ca mg/dL (mean, CI95%) (mmol/L)	10.84, 10.68–10.99 (2.71, 2.67–2.75)
Phosphate mg/dL (mean, CI95%) (mmol/L)	2.84, 2.70–2.99 (0.92, 0.87–0.97)
Parathyroid hormone pg/mL (mean, CI95%) (pmol/L)	142.63, 95.18–190.07 (15.12, 10.09–20.15)
25-Hydroxy vitamin D ng/mL (mean, CI95%) (nmol/L)	28.78, 21.18–36.38 (71.95, 52.95–90.95)
Patients with pHPT N = 34	
Age (mean ± sd)	65.32 ± 9.95
Gender	
%Male	32.4
%Female	67.6
Albumin-corrected s-Ca mg/dL (mean, CI95%) (mmol/L)	10.99, 10.71–11.26 (2.75, 2.68–2.82)
Phosphate mg/dL (mean, CI95%) (mmol/L)	2.59, 2.40–2.77 (0.84, 0.78–0.89)
Parathyroid hormone pg/mL (mean, CI95%) (pmol/L)	208.51, 106.74–310.30 (22.1, 11.31–32.90)
25-Hydroxy vitamin D ng/mL (mean, CI95%) (nmol/L)	23.15, 19.75–26.54 (57.88, 49.38–66.35)
Patients with ignored abnormal results N = 24	
Age (mean ± sd)	65.79 ± 8.79
Gender	
%Male	29.2
%Female	70.8
Albumin-corrected s-Ca mg/dL (mean, CI95%) (mmol/L)	10.60, 10.44–10.76 (2.65, 2.61–2.69)
Phosphate mg/dL (mean, CI95%) (mmol/L)	2.90, 2.65–3.14 (0.94, 0.86–1.01)
Parathyroid hormone pg/mL (mean, CI95%) (pmol/L)	100.04, 85.68–114.40 (10.60, 9.08–12.13)
25-Hydroxy vitamin D ng/mL (mean, CI95%) (nmol/L)	25.59, 20.88–30.30 (63.98, 52.2–75.75)

not requested. This caused a six-fold increase in the detection rate of hypercalcemia [6]. Years after, government regulations in some countries provided financial disincentives to discourage the ordering of chemistry panels that contained calcium [18]. Those regulations reduced the ordering of non-standardized chemistry panels, thereby reducing the number of unexpected calcium results, and asymptomatic pHPT identification. Operative findings suggest the disorder is under diagnosed, not only in our health care department [19]. We should take advantage of the current technology within our reach such as the powerful LIS and patient databases to establish strategies to automatically and effort-less detect patients with pHPT.

30% of hypercalcemia results were not acknowledged by the GPs. Our results agree with a Q probes study on ignored hypercalcemia results [18]. Other report shows, however, that high s-Ca levels associated with pHPT were acknowledged 96% of the times [20]. The high rate of ignored hypercalcemia was probably due to the fact that the results were unexpected, despite that these patients with ignored abnormal results appear to have pHPT based on hypercalcemia with unsuppressed PTH levels. Interestingly enough, unexpected abnormal screening test results are ignored more frequently than they are acted upon [21]. Regarding s-Ca, physicians pay little attention to unexpected abnormal calcium results obtained as part of a screening panel of laboratory tests [21–24]. Our study highlights that more actions are still needed from the clinical laboratory to unmask clinical relevant

test results. Once again, the contribution of the laboratory in clinical decision-making is fundamental. With our knowledge and powerful information systems, we can design strategies to help the clinician to detect and interpret abnormal test results for a better patient management.

As opposed to other studies where s-Ca was measured on all patients admitted to the hospital [20], our opportunistic self-regulating strategy would adapt to multiple settings. The number of “extra s-Ca” would depend on the previous demand. The proposed strategy would not produce any expense if s-Ca is appropriately requested to detect pHPT. However, the more the s-Ca is under-requested, the more “extra s-Ca” will be ordered and there will be more probabilities to detect new cases of pHPT. Adding 25(OH)D is crucial to detect 25(OH)D deficiency. Patients with pHPT and low levels of 25(OH)D tend to have more severe bone disease and have a greater risk of developing complications after surgery such as hungry bone syndrome [25,26]. However, if costs are an important consideration you do not need to measure serum P, which may not be necessary to understand the reason for high calcium.

We recommend establishing such strategy quickly; as time passes we may be losing opportunities to detect new cases of the disease.

Our study has certain limitations. First, the study was limited to primary care patients over 45 years old. In fact, hypercalcemia is most commonly due to pHPT in outpatients, and to malignant disease in hospital inpatients [27]. The generalization of our results to younger patients or patients not coming from primary care centers may need to be validated. Second, we arbitrarily chose 2.6 mmol/L as the cut-off value for hypercalcemia. To this respect, there are considerable differences regarding the cut-off points for serum calcium in screening surveys, ranging from 2.55 to 2.78 mmol/L [19,28–31]. The higher levels were used in older studies. The fact that calcium processing is inexpensive and the scarce low probability of false positive results, as shown in our study, suggests the need to design more studies to establish the best cut-off point, considering ours a preliminary value. Another handicap is that the economic cost of our strategy may not apply to other countries or settings, since our laboratory belongs to the Public Health Network, where reactive prices are very low. However, the fourth and major limitation of our study is that at this moment we do not know how many of the 31 patients that are presently in study, will be diagnosed as pHPT. Nevertheless, we considered it was necessary to communicate the results as soon as possible due to their implications in the detection of pHPT.

Conclusion

In conclusion, opportunistic screening to discover pHPT adding s-Ca to every serum sample from primary care patients above 45 years old, with no s-Ca requests in the previous three years seems cost-effective. This self-regulating strategy may be exportable to every setting; the number of extra s-Ca requests would depend on the previous calcium demand. The high rate of ignored hypercalcemia results show that pathologists should help physicians to identify and respond to clinically important laboratory results. From the laboratory point of view, important strategies can be established, not only to contribute but also to lead the clinical decision-making, as shown in the current strategy.

Competing interests

None.

Funding

None.

Ethical approval

Not applicable. The study was indeed approved by the Hospital Research Committee.

Acknowledgments

The authors wish to thank all laboratory personnel who contributed to the delivery of laboratory services.

References

- [1] Harrison BJ, Wheeler MH. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1991;15:724–9.
- [2] Bowman WD. Primary hyperparathyroidism. Before and after development of routine screening tests. *Rocky Mt Med J* 1972;69:53–6.
- [3] Heath III H. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism: evolution with changes in medical practice and technology. *J Bone Miner Res* 1991;6:S63–70.
- [4] Silverberg SJ, Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: a medical perspective. *Surg Clin North Am* 2004;84:787–801.
- [5] Parfitt AM, Rao DS, Kleerekoper M. Asymptomatic primary hyperparathyroidism discovered by multichannel biochemical screening: clinical course and considerations bearing on the need for surgical intervention. *J Bone Miner Res* 1991;6:S97–S101.
- [6] Arnott RD, Melick RA. Hypercalcaemia in adult hospital population: comparison of inpatients of 1966 with those of 1976. *Med J Aust* 1979;1:206–7.
- [7] Bonini P, Ceriotti F. Selectivity and random-access in automatic analysers. *J Autom Chem* 1988;10:167–70.
- [8] Vignali E, Viccica G, Diacinti D, Cetani F, Cianferotti L, Ambrogini E, et al. Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2306–12.
- [9] Silverberg SJ, Walker MD, Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013;16:14–21.
- [10] Iwata S, Walker MD, Di Tullio MR, Hyodo E, Jin Z, Liu R, et al. Aortic valve calcification in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:132–7.
- [11] Weber T, Eberle J, Messelhaüser U, Schiffmann L, Nies C, Schabram J, et al. Parathyroidectomy, elevated depression scores, and suicidal ideation in patients with primary hyperparathyroidism. Results of prospective multicenter study. *JAMA Surg* 2013;148:109–15.
- [12] Walker MD, Rundek T, Homma S, Di Tullio M, Iwata S, Lee JA, et al. Effect of parathyroidectomy on subclinical cardiovascular disease in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2012;167:277–85.
- [13] Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3462–70.
- [14] 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.
- [15] Dalemo S, Hjerpe P, Ohlsson H, Eggertsen R, Merlo J, Boström KB. Variation in plasma calcium analysis in primary care in Sweden – a multilevel analysis. *BMC Fam Pract* 2010;11:43.
- [16] van Walraven C, Naylor CD. Do we know what inappropriate laboratory utilization is? A systematic review of laboratory clinical audits. *JAMA* 1998;280:550–8.
- [17] Kim SJ, Shiba E, Maeda I, Yoshioka T, Amino N, Noguchi S. Screening for primary hyperparathyroidism (PHPT) in clinic patients: differential diagnosis between PHPT and malignancy-associated hypercalcemia by routine blood tests. *Clin Chim Acta* 2001;305:35–40.
- [18] Howanitz PJ, Cembrowski GS. Postanalytical quality improvement: a College of American Pathologists Q-Probes study of elevated calcium results in 525 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:504–10.
- [19] Lundgren E, Rastad J, Thruftell E, Akerström G, Ljunghall S. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery* 1997;121:287–94.
- [20] Frolich A, McNair P, Transbol I. Awareness of hypercalcemia in a hospital population. *Scand J Clin Lab Invest* 1991;51:37–41.
- [21] Williamson JW, Alexander M, Miller GE. Continuing education and patient care research: physician response to screening test results. *JAMA* 1967;201:938–42.
- [22] Boonstra CE, Jackson CE. Serum calcium survey for hyperparathyroidism: results in 50,000 clinic patients. *Am J Clin Pathol* 1971;55:523–6.
- [23] Schneiderman LJ, DeSalvo L, Baylor S, Wolf PL. The “abnormal” screening laboratory results: its effect on physician and patient. *Arch Intern Med* 1972;129:88–90.
- [24] Fiske RA, Health DA, Bold AM. Hypercalcaemia: a hospital survey. *Q J Med* 1980;196:405–18.
- [25] Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D’Amour P, Hanley DA, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:340–50.
- [26] Bollersev J, Marcocci C, Sosa M, Nordenström J, Bouillon R, Mosekilde L. Current evidence for recommendation of surgery, medical treatment and vitamin D repletion in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2011;165:851–64.
- [27] Evans RA. Hypercalcaemia. What does it signify? *Drugs* 1986;31:64–74.
- [28] Jorde R, Bönna K, Sundsfjord J. Primary hyperparathyroidism detected in a health screening: the Tromsø study. *J Clin Epidemiol* 2000;53:1164–9.
- [29] Palmer M, Jakobsson S, Akerström G, Ljunghall S. Prevalence of hypercalcaemia in a health survey: a 14-year follow-up study of serum calcium values. *Eur J Clin Invest* 1988;18:39–46.
- [30] Christensson T, Hellström K, Wengle B, Alverdyd A, Wikland B. Prevalence of hypercalcaemia in a health screening in Stockholm. *Acta Med Scand* 1976;200:131–7.
- [31] Lindstedt G, Nyström E, Lundberg PA, Johansson E, Eggertsen R. Screening of an elderly population in primary care for primary hyperparathyroidism. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:192–7.



Capítulo 4. Discusión

1. Discusión de los principales resultados en los estudios de variabilidad en la solicitud de pruebas diagnósticas

1.1. Estudio de variabilidad en la solicitud de pruebas urgentes al laboratorio

El estudio muestra variabilidad en la solicitud de pruebas de laboratorio en los distintos servicios de urgencias españoles, siendo mayor esta variabilidad en las pruebas de laboratorio menos solicitadas. Como ejemplo, la mayor variabilidad se muestra en la lipasa, el BNP y la procalcitonina que presentan una tasa media de solicitud de 14,2 pruebas por cada mil urgencias atendidas. En contraposición, la glucosa, la creatinina y el potasio, con una tasa media de solicitud de 432,6 pruebas por cada mil urgencias atendidas, son las pruebas que presentan menos variabilidad en su solicitud.

Como también ocurre en estudios previos⁽⁵⁵⁾, sorprende la variabilidad en la utilización de pruebas de laboratorio como las transaminasas, las utilizadas en el manejo de la pancreatitis o en el infarto de miocardio. La diferencia entre hospitales de distintas comunidades, zonas geográficas o tipo de gestión podría indicar que el patrón de demanda podría estar influenciado por factores distintos a la clínica presentada por los enfermos atendidos en los diferentes servicios de urgencias de España.

La complejidad del hospital no alteró el patrón de solicitud de pruebas de laboratorio, sugiriendo un funcionamiento similar en los servicios de urgencias independientemente del tipo de centro.

Al analizar la demanda de pruebas de forma individual, sin relacionarla con las variables incluidas en el estudio, encontramos que la demanda del hemograma fue ligeramente más elevada que la de glucosa, creatinina, sodio y potasio. Estas cuatro últimas pruebas se solicitaban prácticamente de forma conjunta. Esto sugiere, dada su casi idéntica solicitud, que se pedían sistemáticamente a cualquier paciente al que se solicitaba una exploración analítica, como si de un cribado o *screening* de paciente atendido en el servicio de urgencias se tratara. Estos resultados difieren de los encontrados en pacientes ambulatorios en los que la solicitud de sodio y potasio es considerablemente menor^(52, 54). Si bien no es discutible la clara utilidad de estos iones en determinadas situaciones urgentes, serían precisos más estudios para dilucidar la utilidad de su solicitud de forma sistemática o si esta solicitud sistemática obedece a una cuestión de costumbre o hábito.

Con respecto a la solicitud de urea, la tasa de solicitud fue casi igual de elevada que la de creatinina, lo que indica, corroborado por el resultado del indicador de urea/creatinina, que en la actualidad la urea se solicita de forma redundante junto con la creatinina, en contraposición a la bibliografía existente al respecto⁽⁵⁾. La siguiente prueba más solicitada —con elevada demanda y variabilidad— fue la PCR, que además presentó un patrón de solicitud diferente en función de la comunidad autónoma. Es difícil asumir que la mitad de los pacientes con una solicitud de exploración analítica presenten sospecha de enfermedad infecciosa o inflamatoria. O que en algunas comunidades el doble de pacientes necesite de la prueba para la solución del problema médico por el que acuden al servicio de urgencias. El indicador PCR/hemograma muestra que por cada dos hemogramas solicitados se solicitaba una PCR.

Al mismo tiempo, la alta variabilidad observada podría indicar la necesidad de establecer estrategias consensuadas con los médicos del servicio de urgencias para adecuar su

demanda. La definición de prueba urgente como aquella cuyos resultados pueden implicar un inmediato mantenimiento o modificación de tratamiento, afianza más que en otros ámbitos el uso de la ALT como única prueba de laboratorio hepática^(40, 141). Es también difícil de explicar cómo en tres áreas solo se utilizaba la AST, y es importante tratar de disminuir mediante estrategias de adecuación consensuadas la determinación redundante de ambas, que ocurre en la mayoría de los hospitales. Históricamente, la bilirrubina total se estableció en los laboratorios de urgencias como parámetro de utilidad en los neonatos. Sin embargo, la disponibilidad de la prueba en los laboratorios de urgencias ha generado un consumo elevado, también como prueba de función hepática.

A la vista de los resultados, también será necesario establecer de estrategias, mediante la medición del índice icterico⁽¹⁴²⁾, prueba a coste cero en los analizadores de laboratorio, u otro tipo de intervenciones, dado que la bilirrubina no es considerada una prueba de laboratorio de cribado de enfermedad hepática⁽¹⁴³⁾. La solicitud de amilasa observada en el estudio, en casi cien de cada mil pacientes atendidos en el servicio de urgencias, podría indicar que el 10 % de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias hospitalarios presentaban un cuadro clínico compatible con una alteración de esa enzima en sus diferentes etiologías⁽¹⁴⁴⁾. El ratio parece demasiado elevado y a la vez sugeriría una solicitud de amilasa inadecuada por exceso. Históricamente, siempre se ha utilizado la amilasa como prueba para detectar la pancreatitis, dado que la lipasa no estaba disponible en los analizadores de laboratorio automáticos. Actualmente, dada su disponibilidad en la mayoría de ellos, será necesario replantearse el uso de la lipasa como única prueba disponible en el laboratorio de urgencias dada su mayor utilidad en el diagnóstico de la pancreatitis⁽¹⁴⁵⁾. La ventaja innegable es que desaparecerían los efectos adversos^(58, 61, 119)

producidos por los resultados falsos positivos de amilasa, al utilizarse en poblaciones de baja prevalencia de la enfermedad. Los resultados del estudio muestran que la CK se sigue solicitando más frecuentemente que la troponina a los pacientes del servicio de urgencias. De hecho, el resultado del indicador CK/troponina fue muy superior a uno. Dada la evidencia científica que claramente apunta al uso de la troponina como prueba clave en el diagnóstico de infarto de miocardio⁽¹⁴⁶⁾, también en este caso será clave consensuar estrategias para un adecuado manejo de las pruebas de laboratorio.

Además, al igual que en el caso de la amilasa, los resultados de solicitud obtenidos en el estudio de 115 CK por cada mil pacientes atendidos en el servicio de urgencias indicaría que más del 10 % de los pacientes que se presentan en los servicios de urgencias españoles presentarían dolor torácico con trazado electrocardiográfico sugestivo. Resultados que también sugieren una inadecuada solicitud de una prueba, que además ya está superada en cuanto a valor diagnóstico por la troponina. Por otro lado, no se debe olvidar que la determinación de CK también es útil en otros procesos clínicos (isquemias intestinales, rabdiomiólisis) y que la troponina también se eleva en otras muchas patologías además de en el síndrome coronario agudo⁽¹⁴⁷⁾.

La solicitud mucho más elevada de proteínas totales que de albúmina también podría indicar un uso o disponibilidad por costumbre de dicha prueba en lugar de la albúmina en los servicios de urgencias. De hecho, al igual que ocurría con la lipasa, en el pasado tampoco era fácil medir de forma automatizada la albúmina en los analizadores disponibles en el laboratorio de urgencias. Sin embargo, en la actualidad está disponible en todos, o en la mayoría. La albúmina presenta dos utilidades adicionales muy importantes cuando se compara con las proteínas totales. Es mucho mejor marcador nutricional e incluso de severidad o pronóstico de enfermedad⁽¹⁴⁸⁾, y se utiliza para el

cálculo del calcio corregido por la albúmina, necesario en un paciente del servicio de urgencias si no se dispone de analizador de calcio iónico.

La aparición del BNP⁽¹⁴⁹⁾ como marcador para diferenciar la patología respiratoria y cardiaca en el paciente que acude al servicio de urgencias parecía que iba a cambiar completamente el manejo de dichos enfermos. Sin embargo, los resultados obtenidos en el estudio muestran que en un tercio de los hospitales no se mide en el enfermo urgente, y la mayor solicitud se da en áreas de gestión privada, lo que nos indica que es necesario replantearse su utilidad o de alguna forma homogeneizar su uso. Igual ocurre con la procalcitonina, prueba muy útil en muy distintos escenarios^(150, 151), pero que muestra en nuestro estudio una utilización muy dispar, desde la falta de disponibilidad en el laboratorio de urgencias hasta una solicitud dieciocho veces superior a la PCR.

Ambas pruebas de laboratorio presentan características especiales, que hace que su demanda deba ser muy adecuada a una concreta situación clínica del paciente. El BNP, por su variabilidad no solo analítica, sino sobre todo biológica intraindividual⁽¹⁵²⁾, hace difícil interpretar sus resultados si no se solicita correctamente; y la procalcitonina, porque inadecuadamente solicitada puede ser un dato redundante de fiebre, leucocitosis, neutrofilia o PCR elevada. En ambas pruebas de laboratorio el primer paso será decidir si incluirlas o no en la cartera de servicios del laboratorio de urgencias, y el segundo paso será no solo establecer protocolos restringidos de uso, sino monitorizar en el tiempo su cumplimiento. Por último, se debe tener en cuenta que BNP, procalcitonina y PCR son determinaciones que, utilizadas en la población adecuada, cumplen un papel importante en el manejo del paciente, y es ahí donde se debe incidir en adecuar la demanda.

La elevada variabilidad observada es difícil de explicar por una diferente casuística de enfermos. Además, las diferencias en la solicitud de algunas pruebas de laboratorio dependiendo de diferentes localizaciones geográficas, gestión, comunidad autónoma o tamaño de hospital sugerirían que existen factores adicionales a la patología presentada por el enfermo, que pueden influir en la demanda de las pruebas de laboratorio. Indicando que serían necesarios más estudios para así averiguar cuáles son las causas de la variabilidad. Sin embargo, la inadecuación en la solicitud de determinadas pruebas de laboratorio indica la necesidad de diseñar y establecer las medidas oportunas para su corrección.

Diversas estrategias de tipo educacional, administrativo y restrictivo han mostrado resultados para la adecuación de la demanda a nivel nacional⁽¹²⁹⁾ e internacional^(153, 154). La mayor parte de estas medidas son de carácter unilateral y deberían de buscarse medidas consensuadas.

1.2. Estudio de variabilidad en la solicitud de HbA1c

Este estudio muestra la elevada variabilidad regional en la solicitud de HbA1c desde atención primaria en España. Esta variabilidad no se explica por las características geográficas, y únicamente se ve influenciada por el tipo de gestión hospitalaria. Los hospitales con gestión privada mostraron un mayor número de solicitudes de HbA1c. Esto podría explicarse por el hecho de que estos hospitales de gestión privada son de más reciente creación que los de gestión pública, y los médicos que trabajan en estos centros con nuevos modelos de gestión pueden ser más propensos a aplicar recomendaciones y directrices internacionales.

A pesar de la alta variabilidad observada en nuestro estudio, la solicitud de HbA1c era baja en todos departamentos de salud, si comparamos el valor de la solicitud con el que recomiendan las guías clínicas para el control de los pacientes diabéticos existentes y para diagnosticar nuevos sujetos.

Dada la alta prevalencia de la DM y el hecho de que el curso de la enfermedad esté muy influenciada por la detección temprana y el control adecuado, los datos de infrautilización obtenidos pueden indicar que un número significativo de sujetos está siendo diagnosticado de DM de forma tardía, y que los pacientes ya diagnosticados no son seguidos de manera adecuada y están en riesgo de sufrir complicaciones a causa de la DM.

Ante los resultados de este trabajo, se puede afirmar que en España la solicitud de HbA1c debe alentarse, animando al seguimiento de la guías clínicas⁽¹³⁸⁾. La corrección de la inadecuación por exceso mejorará los resultados clínicos en los pacientes, y aunque en principio pueda resultar en un aumento de los costes de laboratorio, alcanzar un patrón de solicitud adecuado llevará a medio y largo plazo a un ahorro significativo⁽¹¹⁾ en todo el sistema de atención de salud y, lo más importante, una mejora en la evolución del paciente.

1.3. Estudio de variabilidad en la solicitud de pruebas para el estudio de la anemia

Se encontraron diferencias significativas en la solicitud de pruebas de laboratorio en relación con el diagnóstico de la anemia, incluso en aquellas pruebas comunes como el hemograma que, por ejemplo, era tres veces más solicitado en ciertas áreas.

No se encontraron diferencias en la solicitud en función de la ubicación del hospital ni del tipo de gestión, excepto en el número de hemogramas por cada mil habitantes, que fue mayor en las áreas urbanas y en hospitales con gestión privada.

La alta variabilidad observada y la evidencia actual en la utilización adecuada de hierro y transferrina en la anemia, muestran que ambas pruebas pueden estar sobreutilizadas en algunas áreas. También el hecho de que se solicite aproximadamente una ferritina por cada tres hemogramas pone de manifiesto que la ferritina podría estar siendo solicitada en exceso.

La mayor solicitud de hemogramas en las zonas rurales y hospitales con gestión privada se podría explicar por una menor derivación de pacientes a los hematólogos o por el hecho de que los médicos traten, en estas áreas, patologías más especializadas. Sin embargo, se necesitan más estudios para averiguar la verdadera explicación de estas diferencias observadas. Que la Comunidad Valenciana sea la que más hemogramas por cada mil habitantes solicita podría explicarse por el hecho de que es en esta comunidad donde se encuentran los hospitales con gestión privada.

Después del hemograma, la ferritina fue la prueba más solicitada, algo lógico, ya que la anemia por déficit de hierro es la forma más común de anemia⁽¹⁵⁵⁾. Sin embargo, a pesar de esto, la solicitud observada parece demasiado alta. Además, una prueba redundante, la transferrina, fue también altamente solicitada y presentó una variabilidad intercentros muy importante. El uso de la saturación de transferrina en el diagnóstico de la anemia por déficit de hierro ha sido ampliamente discutido^(156, 157). En la actualidad, la ferritina se considera el primer marcador para el diagnóstico de la anemia por déficit de hierro, y el hierro y la transferrina se consideran pruebas redundantes^(158, 159). Es importante llegar a

un consenso en la selección de pruebas para diagnosticar entidades clínicas bastante bien establecidas como lo es la anemia⁽¹⁶⁰⁾.

Todos los laboratorios mostraron una relación folato/vitamina B12 alrededor de 1, a pesar de que la vitamina B12 presenta indicaciones adicionales en atención primaria, como son los síntomas neuropsiquiátricos en personas mayores⁽¹⁶¹⁾. La determinación de folato es, además, de poca importancia en pacientes sin factores de riesgo conocidos para presentar un déficit de ácido fólico⁽¹⁶²⁾. Estos resultados podrían sugerir, por tanto, una solicitud inadecuada por exceso de dicha prueba.

Las diferencias observadas entre las distintas regiones en casi todos los indicadores estudiados muestran que existen otras razones diferentes a la diferente casuística de los pacientes que podrían influir en la solicitud de pruebas de laboratorio, y que la colaboración de todos los actores que intervienen en el manejo de los pacientes con anemia es necesaria para mejorar el manejo de la enfermedad.

1.4. Estudio de variabilidad en la solicitud de PSA

El estudio pone de manifiesto la elevada variabilidad regional en las pruebas de laboratorio para el manejo de enfermedad prostática que se solicitan desde atención primaria en España. Las zonas rurales tienen una mayor demanda de PSA, probablemente debido a una población de mayor edad o a que se da una menor derivación de pacientes a la atención especializada dadas las características geográficas. Además, se evidencian diferentes comportamientos en la solicitud de PSA en las comunidades autónomas españolas. La solicitud de FPSA está influenciada por ser una prueba que en muchos centros se utiliza de forma reflexiva tras valores elevados de PSA. Destaca una mayor solicitud en centros de gestión privada, probablemente debida a un menor rendimiento de las pruebas reflexivas⁽¹⁶³⁾.

La variabilidad entre regiones en la solicitud de PSA está descrita en dos estudios anteriores que la compararon entre diferentes áreas de la salud y diferentes centros de atención primaria. En estos estudios se observó una gran variabilidad y una inadecuada sobreutilización en pacientes por debajo de 40 y 50 años de edad^(164, 165). Otra razón que podría explicar la variabilidad de la solicitud de PSA entre regiones es que existen diferentes directrices autonómicas. De hecho, la región con menor número de solicitudes de PSA (Andalucía), no recomienda el cribado poblacional sin factores de riesgo a ninguna edad. En cambio, la autonomía que presenta el valor más alto (Castilla y León), recomienda la realización de PSA a todo paciente que lo solicite a partir de los 50 años en pacientes sin factores de riesgo, siempre que tengan una esperanza de vida superior a los 10 años. Por último, la Comunidad Valenciana, que no dispone de ninguna directriz oficial, presenta un valor intermedio^(166, 167).

Aunque a nivel nacional las recomendaciones de la semFYC⁽¹⁶⁸⁾ sugieren la determinación de PSA solo para pacientes sintomáticos o aquellos con antecedentes familiares de CaP. Un estudio español sobre la actitud de los médicos hacia la detección precoz del CaP a través del PSA mostró un uso inadecuado de este marcador tumoral y llegó a la conclusión de que la razón más común para la solicitud de tPSA fue el cribado⁽¹⁶⁹⁾. Otro estudio mostró que los conocimientos médicos de atención primaria sobre tPSA eran insuficientes y que es necesario un programa de educación continua⁽¹⁷⁰⁾. Probablemente, en algunas regiones puede haber una solicitud excesiva de PSA debido al uso del cribado oportunista, como se muestra en otros países^(169, 171), lo que sugiere que las directrices actuales no se estarían siguiendo⁽¹⁷²⁾; aunque la adherencia al seguimiento de las guías clínicas es muy baja y puede ser un factor importante de variabilidad⁽¹⁷³⁾.

La decisión de cribar el CaP usando la determinación de tPSA está influida por varios factores, y no solo por una clara indicación clínica de enfermedad prostática, lo que sugiere que puede conducir al tratamiento innecesario de algunos pacientes⁽¹⁷⁴⁾. En algunos trabajos los médicos se muestran a favor del cribado poblacional⁽¹⁷⁵⁾, siendo su opinión uno de los factores más importantes para solicitarlo o no⁽¹⁷⁶⁾. En cuanto a la perspectiva de los pacientes, son menos propensos a solicitar un PSA a su médico, si este no lo sugiere. Sin embargo, si se les ofreciera la prueba, la mayoría tomaría la decisión de realizarse un PSA⁽¹⁷⁷⁾.

Un estudio retrospectivo en pacientes con diagnóstico de CaP mostró que en uno de cada cinco pacientes se diagnosticó histológicamente un CaP que en un principio se había sospechado por un médico de AP basándose en un nivel de PSA patológico o en un examen rectal digital. Esto pondría de relieve el valor de los exámenes preventivos en

manos de los médicos de AP⁽¹⁷⁸⁾. De hecho, las nuevas directrices de la European Association of Urology para la detección temprana del CaP⁽¹³⁹⁾ recomiendan un procesamiento de PSA basal que se debe obtener entre los 40 y los 45 años de edad adaptándose las pruebas posteriores a intervalos de tiempo en función de ese valor basal, hasta una esperanza de vida de 10 años. Para seguir estas recomendaciones europeas, habrían sido necesarias 2 629 733 solicitudes de tPSA anuales si el intervalo fuera de 3 años (de 2 a 4 años) y 986 150 si el intervalo fuera cada 8 años. Esto supondría una gran inversión en tiempos de incertidumbre económica. Lo que está claro es que es necesario llegar a un consenso y así lograr la uniformidad en la solicitud de PSA entre regiones.

Este estudio pone de manifiesto la elevada variabilidad regional en la solicitud de pruebas de laboratorio para el manejo de enfermedad prostática solicitadas desde AP en España. Las zonas rurales tienen una mayor demanda de tPSA y se muestran diferencias en la solicitud de tPSA entre las comunidades autónomas españolas. Casi el doble de pruebas habría sido necesario para seguir las directrices de la European Association of Urology.

1.5. Estudio de variabilidad en la solicitud de pruebas de función hepática

Los resultados ponen de manifiesto la elevada variabilidad en la solicitud de pruebas de laboratorio para la evaluación de la función hepática entre las diferentes áreas de salud estudiadas. Las diferencias que se observan en función del tipo de gestión, así como en función de la comunidad autónoma, muestran que otros factores independientes de razones o motivos puramente clínicos pueden influir en las determinaciones de laboratorio que se soliciten. Pocas áreas de las estudiadas alcanzaron las metas de los indicadores de pruebas relacionadas, lo cual sugiere una solicitud de pruebas de laboratorio para la evaluación de la función hepática inadecuada.

En la actualidad las enzimas hepáticas son algunas de las pruebas de laboratorio más comúnmente demandadas en la práctica de un médico. Estas enzimas son muy valiosas para el diagnóstico y el manejo de pacientes con trastornos hepatobiliares, tanto agudos como crónicos^(179, 180). Todas estas enzimas, sin embargo, no son hígado-específicas. Las transaminasas, la GGT y la ALP, aunque clásicamente se han denominado como enzimas hepáticas, se pueden encontrar en múltiples órganos. La ALT es más específica de hígado, pero la AST se encuentra, por ejemplo, en corazón y músculo esquelético⁽¹⁸¹⁾. Aunque la combinación de ambas pruebas se sigue solicitando como marcador de daño hepático, en la mayoría de los casos, la ALT sola sería suficiente, apoyada por esta mayor especificidad⁽¹⁴⁰⁾. Al igual que en estudios previo^(5, 52), la mayoría de los laboratorios presentan una ratio AST/ALT de aproximadamente 1. Solamente nueve áreas de salud alcanzaron la meta de 0,25 establecida en la literatura para AST/ALT^(5, 182). La Comunidad Valenciana, donde se realizó el primer estudio de comparación en la solicitud de pruebas de laboratorio⁽⁵²⁾, obtuvo los resultados más bajos para el indicador AST/ALT, lo que podría sugerir que, si se estudia la demanda de pruebas de laboratorio, se pueden implantar estrategias para adecuarla.

La tBil en suero evalúa la función hepática y las actividades séricas de ALP, GGT y LDH están elevadas en la colestasis. De estas cuatro pruebas, la que se recomienda actualmente como primer paso para la evaluación hepática, junto con ALT, es la ALP⁽⁵⁾. La actividad de la GGT es inducida por el alcohol y ciertos medicamentos⁽¹⁸³⁾, y es la prueba más sensible que presenta el menor número de resultados falsos negativos en el diagnóstico de enfermedad hepática⁽¹⁸⁴⁾. Sin embargo, debido a la falta de especificidad de la GGT, la prueba debe reservarse solo para indicaciones especiales, tales como la determinación

del origen de un aumento de ALP. De hecho, la GGT tiene un uso limitado como prueba de función hepática⁽¹⁸⁵⁾. Sin embargo, y en contraste con esta evidencia, nuestros resultados muestran que la GGT es altamente solicitada en las áreas estudiadas, lo que sugiere una inadecuación por exceso. De hecho, ninguno de los departamentos de salud estudiados alcanzó la meta propuesta para el indicador GGT/ALT. Sorprendentemente, si observamos las tasas de solicitud, el número de GGT está cerca del de ALT. En contraste, la solicitud de ALP, cuyas elevaciones sugieren lesiones en cualquier parte del árbol biliar y está considerada en la actualidad como la prueba de elección para descartar colestasis, fue mucho menor. Andalucía fue la comunidad donde la tasa de GGT por cada mil habitantes presentó los valores más bajos, lo que sugiere una mejor solicitud de esta prueba en el sur de España.

El número de tBil solicitadas fue muy elevado, a pesar de que su uso como prueba de detección de enfermedad hepática crónica en la población general no es rentable⁽¹⁴³⁾. Los valores de tBil suelen estar dentro de los rangos de normalidad en prácticamente todos los pacientes⁽¹⁸⁶⁾, y su solicitud debería limitarse a individuos de alto riesgo⁽¹⁸⁷⁾. Los picos de ALT en suero en el caso de daño hepático aparecen de forma más temprana que los de tBil⁽¹⁸⁸⁾. A pesar de todo esto, la tBil sigue siendo sobreutilizada, como lo corrobora el hecho de que solo 13 de las 76 áreas estudiadas alcanzaran la meta del indicador tBil/ALT propuesta en la literatura. La dBil se cribó en cada laboratorio utilizando como regla para determinarla un valor anormal de tBil, sin embargo, en laboratorios ubicados en hospitales con gestión privada la proporción dBil/tBil fue mayor que en los hospitales con gestión pública, lo que podría sugerir una aplicación menos eficiente del algoritmo diagnóstico o quizá una casuística diferente de pacientes con valores altos de tBil.

Nuestros resultados muestran que la LDH está sobreutilizada, probablemente por costumbre, como demuestra que la mitad de las áreas estudiadas no alcanza el valor propuesto para el indicador LDH/ALT. De nuevo, la LDH fue más solicitada en los departamentos con gestión privada.

Como se puede observar, las pruebas de laboratorio para el manejo de la función hepática fueron muy solicitadas y no se alcanzan las metas de los indicadores propuestas en la literatura. Sin embargo, la detección de enfermedad hepática en personas asintomáticas mediante el uso de pruebas de laboratorio es controvertida y puede no resultar rentable⁽¹⁸⁷⁾. Algunos autores refieren que la disponibilidad de pruebas bioquímicas para la detección de pacientes con enfermedad hepática, tanto sintomáticos como asintomáticos, se ha traducido en una clara sobresolicitud y en un marcado aumento del número de pruebas bioquímicas con resultado anormal, que deben ser interpretadas. Actualmente, se considera que las pruebas de función hepática anormales pueden ser el primer indicio de la enfermedad hepática subclínica y pueden guiar al diagnóstico⁽¹⁸⁸⁾. La historia, el examen físico y el uso de marcadores de enfermedades más específicas ayudarán a estrechar el diagnóstico diferencial^(189, 190). Sin embargo, la alteración aislada de los marcadores bioquímicos de daño hepático en un paciente aparentemente sano puede presentar un reto diario para el clínico⁽¹⁹¹⁾.

El primer paso será repetir la prueba para confirmar el resultado. Si el resultado sigue siendo anormal, el segundo paso será diferenciar entre «patrón citolítico» o «patrón de colestasis». Sin embargo, en la literatura se ha comunicado que entre un 1 % y un 4 % de los pacientes asintomáticos presentan pruebas hepáticas anormales⁽¹⁹²⁾. La falta de entendimiento de la naturaleza de los ensayos de laboratorio y la asignación de normal

frente anormal a menudo conduce a pruebas de diagnóstico innecesarias, a aumentar de forma considerable el número de consultas anuales a un especialista en gastroenterología o hepatología⁽¹⁹²⁾ o, incluso, a llevar a cabo una biopsia de hígado. Todo sugiere que la solicitud en exceso no solo va a generar elevados costes en el laboratorio, sino también los efectos adversos típicos de los resultados falsos positivos, que llegan a poner en peligro la seguridad del paciente⁽¹¹⁹⁾.

1.6. Estudio de variabilidad en la solicitud de reactantes de fase aguda

De forma general, la variabilidad en la solicitud de la velocidad de sedimentación globular (VSG) fue superior a la de PCR. Para algunos indicadores, esta variabilidad está influenciada por la ubicación geográfica, el ámbito hospitalario y el tipo de gestión.

Los hospitales con gestión privada mostraron ratios menores para VSG/hemograma y para VSG/PCR, lo que sugiere que los médicos que trabajan en esas instituciones con nuevos modelos de gestión son más propensos a seguir directrices y guías clínicas y a descartar los viejos hábitos. Los valores más bajos para estos mismos ratios por comunidades autónomas son para la Comunidad Valenciana, y podría explicarse por la presencia de los hospitales de gestión privada en esta comunidad y por la «cultura de adecuación», ya que los primeros estudios para comparar la variabilidad regional se llevaron a cabo en esta comunidad autónoma^(52,55).

Nuestros resultados sugieren que la VSG, a pesar de que no existe evidencia relativa a la solicitud de PCR y VSG, podría estar sobreutilizada en España. Las diferencias observadas son difíciles de explicar por la diferente casuística de los pacientes, pero las características de estos pueden haber influido de manera importante. En cualquier caso,

las diferencias encontradas sugieren la existencia de hábitos de solicitud que pueden ser difíciles de erradicar.

La identificación de las razones tras las cuales se encuentra la inadecuación por exceso en la solicitud de VSG es realmente un reto. Es cierto que una elevación significativa de la prueba está fuertemente asociada con una enfermedad subyacente grave⁽¹⁹³⁾; pero también es cierto que un valor anormal sin explicación clínica obvia requiere una correcta interpretación por parte de los médicos de familia. De hecho, la elevación de la VSG no es un signo temprano de enfermedad maligna y no justifica una amplia investigación en un paciente que no presente síntomas que sugieran un tumor subyacente⁽¹⁹³⁾. En otras palabras, la adecuación de la solicitud de VSG es clave para evitar los efectos adversos de los resultados falsos positivos⁽¹¹⁹⁾. El médico debería repetir la prueba después de un intervalo apropiado en lugar de iniciar una búsqueda exhaustiva de enfermedad oculta⁽¹⁹³⁾. Un posible desconocimiento por parte de los médicos de atención primaria acerca de la variación analítica y biológica de la VSG⁽¹⁹⁴⁾ puede desembocar en la realización de pruebas sin sentido y muy caras.

En nuestro estudio, la proporción media de VSG/PCR fue 1,69, mayor que en otros estudios⁽⁵⁾. Esto pone de relieve la necesidad de diseñar y establecer estrategias en consenso con los médicos para disminuir la petición de VSG. En una investigación anterior⁽¹⁹⁵⁾, tras realizar una intervención la solicitud de pruebas de VSG disminuyó un 60 %, la PCR aumentó un 63,1 % y las solicitudes simultáneas de VSG y PCR disminuyeron un 32,6 %. Otro estudio de coste/efectividad sobre la utilización de los marcadores inflamatorios en pacientes ambulatorios, sintomáticos, de atención

primaria⁽¹⁹⁶⁾ reveló que la PCR mostró la mejor contribución a la generación de un resultado útil.

La PCR es útil en atención primaria, no solo como una herramienta de diagnóstico, sino también para decidir sobre la administración de antibióticos, aunque esto último todavía se debate⁽¹⁹⁷⁻¹⁹⁹⁾. Sin embargo, la elevada variabilidad observada en nuestro estudio señala que la prueba fue posiblemente sobreutilizada o infrautilizada en ciertas áreas.

Una vez más, estos resultados sugieren que se establezca una mayor comunicación entre todos los que intervienen en la gestión de las enfermedades infecciosas e inflamatorias para diseñar y establecer estrategias acerca de la implementación de las recomendaciones o directrices para una mejor toma de decisiones clínicas.

1.7. Estudio de variabilidad en la solicitud de pruebas para la evaluación de la función tiroidea

El estudio pone de manifiesto la gran variabilidad existente en España en la solicitud de pruebas de metabolismo tiroideo desde atención primaria.

La gran variabilidad que se observa en la solicitud de TSH sugiere que la prueba pueda estar sobreutilizada en determinados departamentos de salud e infrautilizada en otros.

Todos los laboratorios participantes en el estudio excepto tres, realizaron menos FT4 que TSH, sin embargo, solo 24 laboratorios alcanzaron la meta descrita para el indicador. También parecen sobreutilizados los ATG. La proporción en la solicitud de ATG parece mayor de lo esperado, aunque en algunas zonas los pacientes con cáncer de tiroides se puedan tratar en AP. Podría indicar que, en algunas regiones, los médicos de atención primaria probablemente estén solicitando estas pruebas inapropiadamente o que los

algoritmos consensuados no se aplican en los laboratorios a pesar de las recomendaciones⁽²⁰⁰⁾.

La variabilidad en la solicitud de pruebas podría ser explicada por diferencias regionales en la disfunción tiroidea, causadas por diferencias en la prevalencia del déficit de yodo, no siempre uniforme en el país. De hecho, este déficit es más prevalente en algunos departamentos de salud que en otros⁽²⁰¹⁻²⁰³⁾. Sin embargo, la variabilidad observada es tan elevada que probablemente se deba a razones adicionales.

La solicitud de TSH alcanza el valor de 327,3 pruebas por cada mil habitantes en uno de los departamentos de salud estudiados. Durante años, la solicitud de TSH ha sido promovida⁽⁵⁾ ya que es una prueba asequible (económica y técnicamente) y permite el diagnóstico de una enfermedad potencialmente grave. Pero ¿hasta qué punto debe ser potenciada la solicitud? La prueba es muy útil en numerosas situaciones: mujeres mayores de cuarenta años con síntomas psicológicos o psiquiátricos leves⁽²⁰⁴⁾ o mujeres embarazadas⁽²⁰⁵⁾. Sin embargo, a pesar de la elevada prevalencia de DTs son difíciles de entender las elevadas tasas de solicitud de TSH en algunos departamentos de salud. Por otro lado, la solicitud de TSH de 90,8 pruebas por cada mil habitantes parece insuficiente para detectar DTs, especialmente en el caso de una población de edad avanzada⁽²⁰⁶⁻²⁰⁸⁾.

Históricamente, las pruebas tiroideas fueron el primer grupo de pruebas que se procesaron de acuerdo a algoritmos dependiendo de los resultados de TSH y de FT4. La TSH es la mejor prueba para el cribado de las DTs en atención primaria⁽²⁰⁹⁾. De hecho, la mayoría de las sociedades científicas recomiendan la determinación de TSH para la detección de DTs en atención primaria, siempre que el ensayo utilizado para la determinación presente

una sensibilidad funcional igual o menor a 0,02 mIU/L⁽²¹⁰⁻²¹²⁾. Es la razón que explica la menor tasa de solicitud de FT4 respecto a TSH en la mayoría de los departamentos de salud. Sin embargo, existen dos departamentos donde la demanda de ambas pruebas sigue manteniendo una relación 1:1 y más de la mitad de los estudiados no alcanzan el valor de 0,25 para el indicador FT4/TSH. La solicitud de FT3 fue muy baja y alcanzó el valor de 0,1 propuesto para el indicador FT3/TSH en todos los laboratorios. Esta baja solicitud pone de manifiesto que la determinación de FT3 tiene escasa aplicación clínica, aunque, en combinación con la medición de FT4, puede ser útil para situaciones infrecuentes o complejas de hipertiroidismo y otras situaciones raras. La evaluación de FT3 puede ser interesante en el diagnóstico de determinados hipertiroidismos por bocio multinodular, la tirotoxicosis por enfermedad de Graves-Basedow frente a otras causas de hipertiroidismo, en la evaluación de alteraciones tiroideas en el contexto de enfermedades graves, en situaciones que cursan con variaciones de las proteínas transportadoras de las hormonas tiroideas, trastornos genéticos del transporte intracelular de las hormonas tiroideas y en la monitorización de tratamientos con hipertiroidismo⁽²¹³⁾.

Es difícil saber si la solicitud observada de TPO es adecuada. De hecho, existe controversia acerca de la utilidad de la medida de TgAb para evaluar la presencia de una enfermedad tiroidea autoinmunitaria⁽²¹⁴⁾. La utilidad de la determinación de ATG se restringe al seguimiento de pacientes de carcinoma diferenciado de tiroides intervenido. Si bien pueden hallarse elevaciones de los títulos de esta determinación en sujetos con tiroiditis autoinmune. Se halla presente en una franja del 8 % al 36 % de la población, pero la determinación únicamente es relevante en el paciente con carcinoma diferenciado de tiroides intervenido⁽²¹⁵⁾, por lo que parece que está solicitada en exceso, aunque serían necesarios más estudios. El indicador ATG/TPO fue 1 en el 95 % de los departamentos de salud estudiados. Este resultado pone de manifiesto que los profesionales de

laboratorio en consenso con los endocrinólogos y médicos de atención primaria deben aunar esfuerzos para lograr una solicitud adecuada mediante el diseño y establecimiento de protocolos para un manejo óptimo y rentable del paciente con DTs.

El estudio no muestra diferencias en las tasas de solicitud entre los departamentos de salud urbanos, rurales o urbanos-rurales excepto en TSH, que resultó significativamente menos solicitada en los urbanos-rurales. Podría explicarse por una población de mayor edad en estos departamentos de salud, hábitos de solicitud de los médicos de atención primaria o menor derivación a endocrinología.

Los resultados significativamente más altos en los indicadores FT3 por cada mil habitantes, FT3/TSH y ATG/TPO en las instituciones con gestión privada podrían evidenciar una menor eficiencia en la aplicación de los algoritmos de pruebas de metabolismo tiroideo en estas instituciones con respecto a las de gestión pública. Por otro lado, una población más envejecida podría explicar los resultados más altos de los indicadores FT4/TSH y FT3/TSH en Castilla y León cuando se compara con el resto de regiones⁽²¹⁶⁾.

El ahorro económico que podría haberse obtenido si el indicador FT4/TSH hubiera alcanzado la meta propuesta es elevado. De acuerdo a otros autores, «la colaboración entre los médicos de atención primaria, profesionales de laboratorio, y expertos en bioinformática podrían generar herramientas electrónicas para hacer frente a los desafíos mostrados en este estudio, y así aumentar la seguridad, la eficacia, la eficiencia y la disminución del coste de las pruebas de laboratorio clínico»⁽²¹⁷⁾.

2. Discusión de los principales resultados en los estudios de adecuación de la solicitud de pruebas de laboratorio

2.1. Estudio de adecuación de la solicitud de ácido úrico

La estrategia de eliminar el ácido úrico de perfiles de solicitud provoca una reducción importante del número de solicitudes de ácido úrico y, a su vez, se produce una disminución en la prescripción de alopurinol y el consecuente ahorro, no solo imputable al laboratorio, sino a todo el sistema de salud.

Nuestros resultados resaltan la existencia de tratamientos innecesarios de hiperuricemia en ausencia de síntomas clínicos. En este escenario, nuestra intervención también puede contribuir a disminuir los posibles efectos adversos del alopurinol⁽²¹⁸⁾.

Reducir la tasa de solicitudes inadecuadas de ácido úrico presenta varias ventajas. En primer lugar, reducir el gasto del laboratorio. Aunque individualmente el coste de la prueba es bajo, la solicitud de numerosas pruebas inapropiadas o no indicadas puede generar costes importantes⁽⁷¹⁾. En segundo lugar, reducir el gasto en tratamientos innecesarios y evitar los posibles efectos adversos de la medicación en pacientes que no la necesitan. En tercer y último lugar, la incidencia de resultados falsos positivos se reduce cuando reducimos la solicitud de ácido úrico en una población con baja prevalencia de gota⁽¹¹⁹⁾.

Ciertamente, la inadecuación por exceso ha contribuido a aumentar considerablemente el volumen de pruebas en el laboratorio en los últimos años. Esta sobrecarga provoca la «industrialización» del laboratorio y, siguiendo esta línea, es muy difícil prestar la atención necesaria a las pruebas correctamente solicitadas que la necesiten, para

proporcionar significado clínico a los resultados de laboratorio en lugar de aportar solamente datos numéricos.

De hecho, existe un peligro real de que los laboratorios se conviertan en máquinas dispensadoras de datos a pesar de la organización centrada en el paciente. Por último, los resultados de laboratorio innecesarios pueden llegar a enmascarar u ocultar los resultados clínicamente importantes, resultados que son necesarios para la toma de decisiones clínicas.

Los resultados falsos positivos pueden producir efectos devastadores. La ansiedad en el paciente al que se le realizan pruebas diagnósticas adicionales en busca de la causa del falso positivo, generalmente mucho más caras que la prueba original, o que tiene que acudir a nuevas consultas médicas, para finalmente, y si es afortunado, ser diagnosticado como sano. Este calvario de pruebas y consultas médicas es lo que se conoce como síndrome de Ulises. También el paciente puede llegar a padecer el denominado síndrome del enfermo imaginario, o «persona con un valor de laboratorio anormal»⁽⁶¹⁾.

Dejando en manos del médico de atención primaria la opción de solicitar la prueba de forma individual en lugar de mediante un perfil, les damos la oportunidad de pensar en la conveniencia o pertinencia de esta prueba diagnóstica en el escenario clínico del paciente en ese momento.

2.2. Estudio de adecuación de la solicitud de calcio

El cribado oportunista mediante la medida de calcio sérico había detectado en el momento de la publicación 34 pacientes con HPT. Cada caso representó un gasto de 100,1 euros. Desde nuestro punto de vista, la estrategia fue un éxito.

La elevada tasa de detección de pHPT en nuestra población fue similar a la que encuentran en otros programas de cribado con calcio⁽²¹⁹⁾. Esto demuestra que, en nuestro departamento de salud el calcio estaba inadecuadamente solicitado (infrasolicitado) para el diagnóstico de HPT y enfatiza la urgencias para establecer nuevas estrategias para detectar la enfermedad.

En la década de los setenta, se utilizaba la tecnología de los analizadores multicanal. En ese momento, por razones técnicas, el calcio se medía siempre, aunque no hubiera sido solicitado. Esto causó un aumento de hasta seis veces la detección de las tasas de hipercalcemia⁽²²⁰⁾.

Años más tarde, regulaciones gubernamentales en algunos países proveían incentivos financieros para evitar la solicitud de estos paneles de pruebas, que contenían el calcio⁽²²¹⁾. Estas regulaciones redujeron el número de paneles de pruebas, y así, también se redujo el número de resultados inesperados de calcio y la detección de HPT asintomático.

Existen hallazgos que sugieren que el HPT está infradiagnosticado, no solo en nuestro departamento de salud⁽²²²⁾. Deberíamos tener en cuenta las ventajas que nos ofrece la tecnología actual, así como los poderosos sistemas de información de laboratorio y las bases de datos de pacientes para establecer estrategias automáticas que no supongan esfuerzos extra para detectar pacientes con HPT.

El 30 % de los resultados de hipercalcemias fueron ignorados por los médicos de atención primaria. Estos resultados están en consonancia con el estudio Q probes donde también se ignoran los resultados de hipercalcemia⁽²²¹⁾. Otros autores muestran, por el contrario, que los niveles de calcio elevados asociados con HPT son tenidos en cuenta el 96 % de las veces⁽²²³⁾. La elevada tasa de resultados ignorados se debió probablemente a que los resultados eran inesperados, a pesar de que los resultados de estos pacientes con resultados ignorados de calcio indicaban HPT si nos basamos en los resultados de hipercalcemia con una PTH no suprimida. Curiosamente, son los resultados anormales inesperados de pruebas de cribado los que se ignoran con más frecuencia⁽²²⁴⁾. En cuanto al calcio sérico, los médicos prestan poca atención a los resultados anormales de calcio obtenidos como parte de un perfil de pruebas de laboratorio⁽²²⁴⁻²²⁷⁾. Nuestro trabajo pone de manifiesto la necesidad de acciones desde el laboratorio clínico para que las pruebas que son pertinentes para el resultado clínico no pasen desapercibidas. Una vez más, la contribución del laboratorio a la toma de decisiones clínicas es fundamental. Con los conocimientos de los profesionales de laboratorio y nuestros potentes sistemas de información podemos diseñar estrategias para ayudar al clínico para detectar e interpretar los resultados anormales de las pruebas para un mejor manejo del paciente.

A diferencia de otros estudios en los que se midió calcio sérico en todos los pacientes ingresados en el hospital⁽²²³⁾ nuestra estrategia de cribado oportunista es autorregulable y puede adaptarse a múltiples configuraciones. El número de calcios «extra» dependerá de la demanda anterior. La estrategia propuesta no producirá ningún gasto si el calcio se solicita adecuadamente para el diagnóstico de HPT. Sin embargo, si la inadecuación en

la solicitud de calcio es por defecto se añadirán más calcios y habrá más posibilidades de detectar nuevos casos de HPT.

La adición de 25(OH)D, que forma parte de la estrategia para completar el estudio, es crucial para detectar el déficit de vitamina D. Los pacientes con HPT y niveles bajos de 25(OH)D tienden a presentar la enfermedad ósea de forma más severa y tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones después de la cirugía, como el síndrome del hueso hambriento^(228, 229).

3. Fortalezas y limitaciones del estudio

3.1. Fortalezas

El hecho de que los estudios de variabilidad en la solicitud de pruebas diagnósticas sean estudios de carácter multicéntrico permite incrementar la potencia estadística de las hipótesis estudiadas, y ayuda a mejorar la representatividad de los datos.

La población a la que atienden los 76 departamentos de salud estudiados es de 17 679 195, lo que supone un 37,8 % de la población total española en el año 2012, por lo que puede considerarse representativo del total de la población española.

El hecho de que el estudio se base únicamente en las pruebas solicitadas desde atención primaria y desde el servicio de urgencias salva, o al menos minimiza, la mayor limitación de los estudios de variabilidad, que es la diferencia entre las poblaciones comparadas. Mediante esta metodología, las poblaciones que se comparan son suficientemente homogéneas para que la comparación sea válida.

3.2. Limitaciones

3.2.1. Limitaciones de los principales resultados en los estudios de variabilidad en la solicitud de pruebas diagnósticas

Los estudios de variabilidad en la solicitud de pruebas de laboratorio que se han presentado en esta tesis presentan varias limitaciones:

- En primer lugar, existen pruebas de laboratorio que no han sido incluidas en el estudio. Por ejemplo, la gasometría, una prueba clave en el manejo del paciente en urgencias, no se ha estudiado en el artículo que hace referencia al uso de pruebas urgentes. La razón es que muchas de estas pruebas se realizan como pruebas en la cabecera del paciente en distintos servicios hospitalarios y por tanto es difícil su contabilización desde el laboratorio.
- No se ha identificado como variable el sistema de petición (por «perfiles de pruebas» o de forma individual), aunque es conocido que puede modificar la demanda⁽¹²⁹⁾.
- Es probable que la atención de población con diferentes características demográficas, características de accesibilidad a los servicios (de atención primaria y servicios urgentes) y diferente patología en las distintas áreas de salud pueda haber contribuido a la variabilidad observada.
- Las diferencias en la solicitud de pruebas de laboratorio para el manejo de distintas enfermedades entre los diferentes centros españoles podrían explicarse, en parte, por diferentes niveles de manejo de la patología en cuestión desde atención primaria en función de la región o comunidad autónoma.

- Habría sido muy interesante un análisis detallado teniendo en cuenta la edad y el sexo de los pacientes en los distintos grupos; pero no se dispone de esa información.
- En el caso concreto de las pruebas para el estudio de la función tiroidea, la variabilidad, además de por los factores anteriores, podría darse por las diferencias en el déficit de yodo entre departamentos, pues no se ha analizado si hay asociación entre las variaciones de la demanda y el déficit de yodo.
- No ha sido posible determinar si las pruebas estudiadas fueron todas solicitadas individualmente por los médicos de atención primaria o si la política de solicitud del laboratorio (perfiles de solicitud o algoritmos) ha influido en los datos de forma que reflejen más las prácticas de laboratorio que el comportamiento clínico.
- Los ratios «ideales» a alcanzar son considerados en nuestro estudio como indicadores hipotéticos para indicar el posible ahorro económico, pero carecen realmente de justificación clínica.
- Por último, es difícil conocer si existe sobre- o infrautilización de pruebas sin tener en consideración los datos clínicos de los pacientes.

3.2.2. Limitaciones de los principales resultados en los estudios de adecuación de la solicitud de pruebas de laboratorio

También los estudios de adecuación de la demanda de pruebas de laboratorio presentan limitaciones, que se citan a continuación:

- Los médicos de atención primaria pueden dejar de solicitar el ácido úrico a pacientes que realmente necesiten la determinación. Si esto ocurre, nuestro laboratorio ofrece la

posibilidad de añadir la prueba durante una semana, sin la necesidad de una nueva flebotomía.

- Es posible que no se esté promoviendo el uso del ácido úrico para la estratificación del riesgo cardiovascular. Sin embargo, ahora mismo no hay guías definitivas acerca de este tema en pacientes de atención primaria.
- El estudio del calcio está limitado a pacientes de atención primaria mayores de 45 años. La generalización de nuestros resultados a pacientes menores o a pacientes que no proceden de atención primaria necesita ser validada.
- El punto de corte de 2,6 mmol/L como valor de hipercalcemia es arbitrario. A este respecto, existen considerables diferencias en cuanto al punto de corte superior para el calcio, variando de 2,55 a 2,78 mmol/L⁽²³⁰⁻²³³⁾. Los valores más altos fueron usados en estudios más antiguos. El hecho de que procesar calcio en el laboratorio no resulte muy caro y la baja probabilidad de resultados falsos positivos, como se muestra en nuestro estudio, sugieren la necesidad de diseñar más estudios para establecer el mejor punto de corte, considerando el nuestro como preliminar.
- Otro inconveniente con respecto al estudio del calcio es que el coste económico de nuestra estrategia es posible que no pueda ser aplicado en otros países o escenarios, nuestro laboratorio pertenece a la red del Sistema Nacional de Salud, donde los precios de los reactivos son muy bajos.



Capítulo 5. Conclusiones

1. Conclusiones de los principales resultados en los estudios de variabilidad en la solicitud de pruebas diagnósticas

1.1. Estudio de variabilidad en la solicitud de pruebas urgentes al laboratorio

- Existe una elevada variabilidad en el número de pruebas de laboratorio solicitadas desde los servicios de urgencia y una gran diferencia en las pruebas de laboratorio disponibles para solicitar.
- Existe inadecuación tanto por exceso como por defecto en la solicitud de determinadas pruebas de laboratorio.

1.2. Estudio de variabilidad en la solicitud de HbA1c

- Existe una elevada variabilidad en la solicitud de HbA1c.
- La inadecuación en la solicitud de HbA1c es por defecto en todas las regiones estudiadas, lo cual puede resultar en menos diagnósticos y en un peor manejo de la enfermedad.

1.3. Estudio de variabilidad en la solicitud de pruebas para el estudio de la anemia

- Existe una gran variabilidad en la solicitud desde atención primaria de pruebas de laboratorio para el manejo de la anemia en España.

- Los resultados de los indicadores de adecuación sugieren una demanda excesiva de hierro, transferrina y ácido fólico.
- Las diferencias observadas entre las diferentes regiones sugieren que otros factores, independientes de las razones clínicas, son la causa de la inadecuación.

1.4. Estudio de variabilidad en la solicitud de PSA

- Existe elevada variabilidad en la solicitud de tPSA.

1.5. Estudio de variabilidad en la solicitud de pruebas de función hepática

- Los resultados del estudio ponen de relieve la gran variabilidad en la solicitud de las pruebas de laboratorio para el estudio de la función hepática desde atención primaria en España.
- Las diferencias observadas entre las diferentes comunidades de todo el país y también en relación con el tipo de gestión muestran que otros factores independientes a las razones clínicas pueden influir en el comportamiento de los médicos solicitantes.
- La mayoría de las áreas estudiadas no alcanzó los objetivos propuestos para los indicadores de adecuación, lo cual sugiere que hubo un exceso en la solicitud de las pruebas para la evaluación de la función hepática. Si se alcanzaran las metas propuestas, se generaría un gran ahorro económico.

1.6. Estudio de variabilidad en la solicitud de reactantes de fase aguda

- Nuestros resultados muestran una elevada variabilidad en la solicitud de los marcadores clásicos de fase aguda desde atención primaria en España.
- Las diferencias significativas muestran que otros factores, distintos a las razones clínicas, pueden afectar al comportamiento de los médicos solicitantes en cuanto a la solicitud de pruebas de laboratorio.

1.7. Estudio de variabilidad en la solicitud de pruebas para la evaluación de la función tiroidea

- Existe una gran variabilidad en la solicitud de pruebas de laboratorio de metabolismo tiroideo en España.

2. Conclusiones de los principales resultados en los estudios de adecuación de la solicitud de pruebas de laboratorio

2.1. Estudio de adecuación de la solicitud de ácido úrico

- La eliminación del ácido úrico de los perfiles de solicitud conlleva a una reducción no solo del número de pruebas que realiza el laboratorio, sino también a una disminución de la prescripción de alopurinol, y el subsiguiente ahorro en el sistema de salud.

- Además, mediante esta estrategia se promueve la seguridad del paciente ya que el número de falsos positivos y sus consecuencias también disminuyen al realizar menos pruebas innecesarias.

2.2. Estudio de adecuación de la solicitud de calcio

- El cribado oportunista de pHPT añadiendo calcio a cada muestra de suero de pacientes mayores de 45 años procedentes de atención primaria a los que no se les ha solicitado esta misma prueba en los tres años anteriores resulta efectivo a nivel del coste.
- Esta estrategia autorregulable es exportable a cualquier laboratorio.
- La elevada tasa de resultados ignorados por los médicos de atención primaria nos indica que los profesionales de laboratorio han de actuar ayudando a los clínicos a identificar los resultados de laboratorio que realmente tienen repercusión e impacto clínico en el paciente.



Capítulo 6. Recomendaciones para el futuro

Desde el punto de vista del laboratorio, y tal como se ha ido exponiendo durante este trabajo, debe considerarse indispensable la participación del profesional del laboratorio en la solicitud de pruebas de laboratorio.

Para ello es necesario, en primer lugar, disponer de amplios conocimientos en relación a las pruebas de laboratorio. Por esto, la primera recomendación para todos los profesionales de laboratorio es seguir formándonos de manera continua durante la actividad asistencial en todo lo que a pruebas de laboratorio se refiere, sin que nuestros conocimientos queden obsoletos y adaptándonos a los nuevos marcadores diagnósticos.

En segundo lugar, hemos de ser capaces de transmitir estos conocimientos y aplicarlos en el día a día, no solo dentro del laboratorio, sino también fuera del mismo, acercando a los clínicos solicitantes la información acerca de las pruebas de laboratorio. Para ello, es necesario cultivar las relaciones clínico/laboratorio, porque, si esta relación no es fluida, la tarea de racionalizar la demanda de laboratorio resultará imposible.

Es necesario decidir qué pruebas de laboratorio son las idóneas, mediante la comunicación entre los profesionales de los servicios médicos y del laboratorio, para así establecer estrategias para conseguir una adecuada solicitud y una correcta y mayor contribución del laboratorio en el manejo del paciente.

En tercer lugar, a lo largo de esta tesis se ha desarrollado la utilidad de los estudios de comparación. La siguiente recomendación sería continuar con este tipo de estudios, de forma que, al igual que se utilizan programas de control de la calidad externo para las fases preanalítica y analítica, también se utilicen estos estudios como control de calidad para la fase pre-pre-analítica. Estos estudios servirían para monitorizar la demanda en

nuestro laboratorio. Sin embargo, la situación ideal sería que estos estudios tuvieran apoyo gubernamental o, al menos, de alguna de las sociedades que agrupan a los analistas clínicos, bioquímicos o, en definitiva, profesionales de laboratorio de este país.

La cooperación interdepartamental e interregional sería crucial para desarrollar protocolos y estrategias con el fin de optimizar el uso de las pruebas de laboratorio, y para mejorar los resultados del paciente y, por tanto, su seguridad. Existe la necesidad de realizar estrategias nacionales y regionales, diseñadas a través de esta cooperación, con la finalidad de obtener uniformidad en el uso de las pruebas de laboratorio, sobre todo para aquellas que se utilizan ampliamente como cribado de enfermedades, como es el caso del PSA para la detección precoz del CaP.

Por último, la recomendación de seguir implementando estrategias para adecuar la demanda de pruebas al laboratorio clínico. No solo porque pueden contribuir a reducir la carga de trabajo, los costes de laboratorio, sino por que, y esto es lo más importante, contribuyen a mejorar la seguridad del paciente.



Capítulo 7. Anexos

ANEXO 1. Formulario para el envío de los datos del laboratorio



DATOS DEMOGRÁFICOS DEL LABORATORIO

Comunidad Autónoma: ((Elegir CCAA))

Población atendida:

Urbano Rural Urbano-Rural

Ubicado en el hospital SI (número de camas:) NO

DATOS ORGANIZATIVOS DEL LABORATORIO

Público Privado Público con gestión privada

Laboratorio integrado de: (marcar en caso afirmativo)

Bioquímica Hematología Microbiología

Otros integrados: ((Elegir integrado)) Indicar otros:

DATOS URGENCIAS HOSPITAL Y LABORATORIO

Urgencias atendidas en Servicio de Urgencias

% de ingresos sobre urgencias atendidas

Tiempo medio de permanencia en Servicio de Urgencias

Laboratorio de urgencias independiente SI NO

Especificar si el Servicio de Urgencias del Hospital atiende:

- Urgencias de Pediatría
- Urgencias de Traumatología
- Urgencias de Ginecología
- Otros (especificar)



DATOS ATENCIÓN PRIMARIA

Peticiones solicitadas por médicos de Atención Primaria año 2012

NÚMERO DE PRUEBAS SOLICITADAS DESDE ATENCIÓN PRIMARIA EN EL AÑO 2012

PRUEBA	NÚMERO DETERMINACIONES AÑO 2012
Alanina aminotransferasa	
Albumina	
Amilasa	
Anticuerpos anti-estreptolisina O (ASLO)	
Anticuerpos anti-gliadina IgA	
Anticuerpos anti-nucleares (ANA)	
Anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado (CCP)	
Anticuerpos anti-peroxidasa	
Anticuerpos anti-tiroglobulina	
Anticuerpos anti-transglutaminasa IgA	
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	
Antígeno prostático libre (FPSA)	
Antígeno prostático total (PSA)	
Aspartato aminotransferasa	
Bilirrubina directa	
Bilirrubina total	
Calcio	
Calcio corregido por albúmina	
Colesterol	
Creatinina	
Factor Reumatoide	
Ferritina	
Folato	
Fosfatasa Alcalina	
Fosfato	
Gamma-glutamil transferasa	
Glucosa	
HDL-colesterol	
Hemoglobina glicosilada (HbA1c)	
Hemograma	
Hierro	
Lactato deshidrogenasa	
Microalbúmina	
Potasio	
Proteína C reactiva (PCR)	
Proteínas totales	
Proteinograma	



PTH (Hormona paratiroidea)	
Sodio	
Tirotropina	
Tiroxina libre (FT4)	
Transferrina	
Triglicéridos	
Triyodotironina libre (FT3)	
Urato	
Urea	
Urianálisis	
Velocidad de Sedimentación Globular	
Vitamina B12	
Vitamina D (25-OH-vitamina D)	

DATOS URGENCIAS

Peticiones solicitadas por médicos del Servicio de Urgencias
año 2012 (no incluimos Observación)

PRUEBA	NÚMERO DETERMINACIONES AÑO 2012
Alanin aminotransferasa	
Albúmina	
Aspartato aminotransferasa	
Amilasa	
Bilirrubina total	
Calcio	
Creatin Kinasa	
Creatinina	
Glucosa	
Lipasa	
Peptido natriurético cerebral (NT-proBNP o proBNP)	
Potasio	
Procalcitonina	
Proteína C reactiva	
Proteínas totales	
Sodio	
Troponina	
Urea	
Urianálisis	
Hemograma	



ANEXO 2. Revisiones y respuestas de los artículos publicados

Artículo 1. Variabilidad en la oferta y en la solicitud de determinaciones de laboratorio en pacientes de servicios de urgencias hospitalarios.

María Salinas, PhD

Hospital Universitario de San Juan

Carretera Alicante-Valencia, s/n

03550 San Juan de Alicante

Alicante -SPAIN-

e-mail: salinas_mar@gva.es



Apreciado editor Óscar Miro,

En referencia al artículo presentado «Título: Variabilidad en la oferta y en la solicitud de pruebas de Laboratorio en pacientes del Servicio de Urgencias Hospitalario» con Referencia 3042 de la Revista Emergencias, paso a detallarles las contestación punto por punto de todas las apreciaciones planteadas.

Comentarios a Revisor/a B:

- 1. «En general es un estudio ambicioso y que demuestra un gran trabajo realizado. Existen varios aspectos que modificar tanto de forma como de fondo».**

Le agradezco su valoración tan positiva del artículo. Hemos realizado una detallada corrección punto por punto para modificar los aspectos, tanto de forma como de fondo, para que sea de más utilidad a los lectores de la revista.

- 2. «Corregir la redundancia “comparamos dichos valores con valores...”»**

Siguiendo sus instrucciones, se ha eliminado la palabra «valores».

- 3. «Detallar brevemente la fuente de los «valores objetivos a alcanzar».**

Se ha incluido entre paréntesis ($AST/ALT=0,25$ y $Urea/Creatinina=0,1$).

- 4. «Reemplazar “ratios” por “tasas”».**

Tal como sugiere, se ha reemplazado el término.

- 5. «El comentario “se observaron diferencias entre hospitales de distintas comunidades, zonas geográficas, tipo de gestión o tamaño” es sumamente inespecífico. Realizar alguna precisión o retirarlo del texto del resumen».**

Se ha eliminado el comentario tal y como se indica por parte del revisor.

- 6. «En conclusión “Existe una altísima variabilidad en el numero de pruebas solicitadas al laboratorio desde los SU y en las disponibles a solicitar” corresponde a una apreciación subjetiva que resume los resultados sin aportar nada adicional. Por otro lado “altísima” es un término que debe omitirse por ser poco científico».**

Se ha eliminado el término «altísima» tal y como se indica por parte del revisor.

7. «“Será necesario decidir cuales son las idóneas mediante la comunicación entre los profesionales del SU y laboratorio para la mayor contribución del laboratorio en el manejo del paciente urgente”, corresponde a una opinión antes que a una conclusión. Por el tipo de estudio presentado creo que es más apropiado poner una Discusión antes que conclusiones».

Se ha modificado el párrafo tal y como sugiere el revisor para que su redacción esté en línea con la conclusión: *«Por tanto es necesario establecer cuáles son las PL que más contribuyen en el manejo del paciente urgente. La protocolización de los procesos clínicos y la comunicación entre los profesionales del SU y laboratorio»*. Respecto a la modificación de la estructura del resumen respecto a reemplazar «Conclusiones» por «Discusión» nos hemos ajustado a las normas de publicación de la revista, no obstante lo hemos modificado siguiendo su apreciación. Esperamos que la editorial también lo considere conveniente o que en caso contrario lo vuelva a modificar.

8. «Introducción: La referencia ⁽¹⁾ utilizada para sustentar la primera oración de la introducción es inapropiada. En dicha referencia textualmente pone: “Stat or urgent testing is a conventional circumlocution, which is used to designate timely or ‘rush’ performance of laboratory tests”. En dicho artículo se alude al término anglosajón “stat” para referirse a las pruebas urgentes. Esta referencia no puede usarse para establecer una definición. Recomiendo referirse a un “index medicus” o al diccionario de la RAE».

Tal y como indica en su comentario, hemos modificado el primer párrafo del texto que hacía referencia a un artículo extranjero y hemos modificado el texto para hacer mención a un artículo de estructura y funcionamiento de servicios de urgencias a nivel nacional, cambiando la referencia bibliográfica.

«El laboratorio clínico juega un papel fundamental en la estructura y funcionamiento de la atención al paciente en los servicios de urgencias⁽¹⁾».

9. «Las referencias ^(2,3,4) son de fuentes extranjeras. Teniendo en cuenta que el trabajo de investigación se ha realizado en un entorno nacional conviene una de dos opciones: O se modifica la introducción especificando que las oraciones relacionadas con estas tres referencias se refieren a un ámbito fuera del español, o se incluye bibliografía nacional».

Tal y como sugería el revisor, hemos modificado el párrafo matizando que las primeras citas se refieren a un ámbito europeo y hemos incluidos otras citas del ámbito nacional para complementar el texto.

«En los últimos años, hemos asistido a un progresivo y significativo aumento de la demanda de pruebas de laboratorio urgentes (PL) en Europa^(2, 3) y en España. Además, se ha demostrado una alta variabilidad en su solicitud⁽⁶⁾ que también ocurre en el laboratorio programado⁽⁷⁾».

10. «La referencia 6 no “sugiere” una gran variabilidad sino que la demuestra objetivamente con sus resultados. Modificar la oración correspondiente».

Muchas gracias por su aclaración. Siguiendo su indicación hemos modificado «sugerido» por «demostrado».

11. «Con relación a los objetivos es necesario expresarlos como Principal y Secundarios».

Siguiendo su comentario, hemos expresado los objetivos como principal y secundario.

12. «Material y métodos Recogida Evitar pronunciamientos emocionales como “alentados”. El primer párrafo podría empezar por la segunda oración. Las referencias 6, 7 y 8 se podrían utilizar para documentar mejor la introducción complementando la información internacional de las referencias 2, 3 y 4.»

Siguiendo su comentario, hemos eliminado la palabra «alentado» y hemos hecho referencia a la metodología usada previamente. También hemos modificado el orden del párrafo como sugiere. Tal y como propone hemos complementado la introducción con las citas bibliográficas.

13. «Falta indicar como se eligieron los hospitales incluidos, cuántos fueron y qué sistema de randomización fue utilizado. Da la impresión que los hospitales incluidos fueron aquellos que respondieron el formulario y los excluidos fueron los que no lo respondieron. Si eso es así existe un importante sesgo ya que los hospitales que no participan podrían tener laboratorios con mayores carencias que les condicione a compartir información. Es importante saber a cuántos laboratorios se les invitó a participar y cuántos de ellos accedieron a participar».

De acuerdo a su importante comentario, se ha incluido el número de laboratorios a los que se invitó a participar y los criterios de selección para poder ser invitados a participar.

«Se invitó a participar en el estudio a 141 laboratorios españoles, que cumplían los criterios de estar ubicados en Hospitales con Servicio de Urgencias, Atención 24 horas y que accedieron a participar voluntariamente en una reunión explicativa sobre el proyecto. La metodología utilizada fue la misma que en estudios previos realizados en la Comunidad Valenciana⁽⁷⁾ y en toda España^(6, 8)».

14. «Falta indicar porqué se eligió los 20 analitos que figuran en el estudio. Si fue una elección arbitraria o dichos analitos son especialmente representativos de algo en particular».

Se ha modificado el texto para incluir que el término «*más frecuente*» y que así quede especificado que se eligieron esas pruebas por ser las de más frecuente uso en los laboratorios de urgencias.

15. «Sería bueno que en este apartado exista una referencia hacia la tabla que informa sobre el número de pacientes vistos en cada una de las urgencias. Una urgencia de 150 000 pacientes año debería pesar más que una de 50 000 pacientes año, al momento de hacer los análisis».

Estamos totalmente de acuerdo con su oportuna apreciación. Sin embargo como no nos es posible conocer la frecuentación de cada servicio de urgencias, lo hemos añadido en el artículo, como una limitación más del estudio. Estamos seguros que este estudio podrá servir de base para investigaciones posteriores en que ya esté incluido este interesante punto, la frecuentación, que depende de las características demográficas de la población y de la accesibilidad a los servicios de urgencias. En este sentido en las limitaciones del estudio hemos añadido:

«características de accesibilidad al servicios de urgencias».

16. «Análisis La oración “Evaluamos el número de áreas que alcanzaron ciertos objetivos de los indicadores” hace referencia a un estudio sueco. En esta parte del estudio y al no tratarse de un resumen no se puede más que detallar que los objetivos utilizados como patrón de comparación proceden de un estudio sueco. Por otro lado sería ideal que el patrón elegido de objetivos fuese español, pero de no haber

ninguno, no procede omitir la procedencia de dichos objetivos. Por otro lado, se pueden encontrar en la literatura objetivos similares en Reino Unido, Estados Unidos y Alemania por citar algunos. Es importante que el autor detalle porque ha elegido el patrón sueco».

Siguiendo las recomendaciones del revisor, hemos realizado una búsqueda en las bases de datos disponibles. A pesar de que existen recomendaciones generales en la literatura, únicamente hemos encontrado metas concretas para los indicadores propuestos en nuestro estudio en el estudio sueco referenciado en el manuscrito.

17. «Análisis estadístico Este subtítulo puede omitirse. Se presta a confusión con el anterior. Resultados».

Siguiendo su oportuna indicación, hemos eliminado el subtítulo.

18. «En la tabla 2 conviene precisar que las medias e IC se refieren a las determinaciones por 1000 urgencias atendidas. Se entiende finalmente en la tabla pero no es suficientemente intuitivo».

Siguiendo con sus apreciaciones lo hemos resaltado en negrita para que no se preste a confusión.

19. «En la tabla 2 conviene precisar que las medias e IC se refieren a las determinaciones por 1000 urgencias atendidas. Se entiende finalmente en la tabla pero no es suficientemente intuitivo».

Siguiendo con sus apreciaciones lo hemos resaltado en negrita para que no se preste a confusión.

20. «En la tabla 2 conviene precisar que las medias e IC se refieren a las determinaciones por 1000 urgencias atendidas. Se entiende finalmente en la tabla pero no es suficientemente intuitivo».

Siguiendo con sus apreciaciones lo hemos resaltado en negrita para que no se preste a confusión.

21. «Discusión Ratificamos que si se habla de discusión en el texto se debe hacer lo propio en el resumen».

Respuesta 21: Lo hemos modificado tal y como indicamos anteriormente.

22. «Evitar términos poco científicos como «gran diferencia» o «enorme».

Hemos modificado el texto tal y como indica: *«El estudio muestra **diferencias** en las PL disponibles para su solicitud en los distintos SU españoles, siendo mayor en las PL menos solicitadas».*

23. «En la discusión no hace falta repetir lo que han mostrado los resultados. En una discusión se deben hacer reflexiones sobre los resultados y comparativas como la que viene sustentada por la referencia 6».

Siguiendo sus instrucciones se han eliminado los siguientes párrafos:

«Además, la variabilidad en su utilización fue elevada.

Observamos un exceso de demanda de pruebas por redundantes o ya superadas por otras de mayor utilidad diagnóstica».

24. «Cambiar “influido” o “influenciado”».

Lo hemos modificado tal y como indica.

25. «Clarificar la oración «Observamos un exceso en demanda de pruebas por redundantes o ya superadas por otras de mayor utilidad diagnóstica».

Siguiendo sus instrucciones, lo hemos suprimido en el texto.

26. «Sería interesante que se hiciera una reflexión sobre dos aspectos: ¿Hay algún efecto en la solicitud de pruebas dependiente de si las solicitudes son hechas por “bloques de pruebas” o si se hacen de forma individual? Y, ¿existe alguna relación o acuerdo entre urgencistas y laboratorio o es que los urgencistas demandan lo que los laboratorios ofrecen?».

En referencia a su primera reflexión, es conocido que el uso de perfiles o bloques de pruebas puede ser un condicionante de la demanda, sin embargo en nuestro estudio no lo hemos podido analizar. Nos ha parecido oportuno incluirlo como una limitación más del estudio y también añadir una referencia para documentar el argumento.

«En cuarto lugar, no se identificó como variable el sistema de petición (Solicitud en bloques de PL o de forma individual), aunque es conocido que puede modificar la demanda⁽²⁶⁾».

Respecto a segunda reflexión podría ser también otro punto de análisis que no nos ha sido posible abordar en este artículo. Por tanto lo hemos incluido como otra limitación más del trabajo. Una vez más, el estudio puede servir como base de posteriores estudios.

«En quinto lugar, conocemos que una mayor oferta de PL disponibles puede generar una mayor demanda, pero no lo hemos podido valorar en este estudio».

Revisor/a C:

1. «Trabajo sobre un interesante punto de vista en el ámbito de las urgencias como son las peticiones analíticas. En primer lugar felicitar a los autores por el esfuerzo de realizar un trabajo de semejante envergadura con mas de 26 millones de pruebas analizadas».

Le agradecemos los comentarios tan positivos que nos animan a seguir en el camino de la investigación.

2. «En el análisis estadístico de cualquier estudio, desde hace ya mucho tiempo se toma como valor significativo de la $p < 0,001$. Al tomar este valor de la p , y no $p < 0,05$ como se propone en el trabajo, ninguna de las diferencias en el análisis es significativa. Por tanto las conclusiones y la discusión deben de cambiar completamente».

Le agradecemos su observación técnica. Tal y como usted indica hemos modificado el valor de p , para que solo en los casos que sea inferior a $p < 0,001$ no se muestre el valor obtenido. Hemos modificado el valor de significación en material y método y en la Tabla 4. Respecto a la discusión, no hemos realizado cambios dado que a lo largo de ella no referimos que las diferencias sean significativas.

3. «En cuanto a los resultados se comparan todos los hospitales con todos, sin tener en cuenta el nivel asistencial del hospital ni la complejidad de las patologías que en él se tratan, por ello la comparación no es válida. Otra cosa sería comparar los resultados según el nivel asistencial de los diferentes hospitales, análisis que animo a los autores a realizar».

Le agradecemos su comentario y siguiendo su oportuna sugerencia hemos analizado los datos que nos propone. Hemos clasificado todos los centros según su complejidad y hemos analizado si el perfil de solicitud fue o no diferente. Todos los resultados los hemos incluido en el texto, considerando que puesto que no había diferencias significativas una tabla nueva no aportaba a los lectores información complementaria.

En Material y método: *«Los servicios de urgencias fueron clasificados en función de complejidad del Hospital (primarios, secundarios y terciarios)».*

En resultados: *«Se analizaron los índices de la solicitud de diferentes PL en función de las urgencias atendidas en relación a la complejidad del centro hospitalario: 28 de complejidad primaria, 26 de secundaria y 22 centros de complejidad terciaria. No encontrándose diferencias significativas. Se observó que el calcio se solicitaba con mayor proporción en hospitales terciarios (0.093) respecto a primarios (0.033) y secundarios (0.034), pero sin significación estadística ($p=0.04$)».*

En discusión: *«La complejidad del hospital no alteró el patrón de solicitud de PL, sugiriendo un funcionamiento similar en los SU, independientemente del tipo de centro y complejidad de los pacientes».*

4. «En relación al análisis de los resultados, varias cosas. No todo dolor abdominal tiene un origen exclusivamente digestivo en el que necesitemos la determinación de una amilasa urgente; la patología urinaria así como las obstrucciones intestinales, por poner algún ejemplo de patología abdominal, no precisan de determinación de amilasa; tampoco patologías extraabdominales que pueden tener repercusión a nivel abdominal como las neumonías basales o por poner otro ejemplo, los infartos de cara inferior. Por ello, obtener la conclusión de que como se piden en un 10 % de los

pacientes amilasa, el 10 % de los pacientes que acuden a urgencias es por dolor abdominal es una conclusión errónea. Hay estudios que analizan la prevalencia de la patologías en los servicios de urgencias (Prevalencia de procesos y patologías en la atención urgente hospitalaria. <http://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272010000200007>)».

Tal y como indica hemos modificado la discusión para que se refiera a los distintos procesos etiológicos que pueden alterar esta enzima. También hemos añadido la cita bibliográfica, que hace referencia a la prevalencia de patología en los SU.

«...compatible con una alteración de esa enzima en sus diferentes etiologías⁽¹⁴⁾».

5. «De la misma manera, la determinación de CK es importante en el síndrome coronario agudo, pero no es el la única patología en la que precisamos esta determinación. En el caso de las isquemias intestinales, la presencia de una CK elevada acompañando un dolor abdominal nos da la sospecha diagnóstica que después confirmaremos con una prueba de imagen. Es lógico que se determine con mas frecuencia la CK que la troponina. Además, la determinación de ambas, CK y Tn, no es redundante en el caso del síndrome coronario agudo, ya que debe existir una correlación entre ambas para tomar como buenos los valores. Existen muchas otras patologías además del síndrome coronario agudo en las que se eleva la troponina (Cardiac Troponin I Elevation in Hospitalized Patients Without Acute Coronary Syndromes. Am J Cardiol 2008;101:1384–1388).

Le agradecemos su comentario. Hemos añadido la frase siguiente:

«Por otro lado no se debe olvidar que la determinación de CK también es útil en otros procesos clínicos (isquemias intestinales, rabdiomiolisis) y que la troponina también se eleva en otras muchas otras patologías además del síndrome coronario agudo⁽²⁰⁾».

6. «Lo mismo ocurre con el valor de BNP; no se considera actualmente válido para el diagnóstico diferencial entre patología cardíaca y respiratoria aguda ya que los últimos estudios indican que también en el EPOC agudo se pueden producir elevaciones de los valores de BNP. Además el valor absoluto del BPN no sirve para el diagnóstico de una insuficiencia cardíaca aguda si no contamos con un valor previo de BNP del paciente (Valor pronóstico de la determinación urgente del péptido natriurético tipo B en los servicios de urgencias en pacientes con insuficiencia cardíaca: estudio PICASU-1. Emergencias 2011; 23: 183-192) Con respecto a la procalcitonina, estoy seguro de que los autores saben que es necesaria su determinación para el diagnóstico y la valoración de la gravedad de una patología infecciosa en pacientes en los que por su patología de base la PCR ya está elevada al ser un marcador inespecífico de inflamación como es el caso de los pacientes oncológicos y en los que el concurso de la PCT es inexcusable en el caso de sospecha de proceso infeccioso».

Le agradecemos su comentario, hemos incluido un párrafo final de la discusión de estas pruebas donde se pone de manifiesto la importancia de estas pruebas siempre que se utilice en el contexto adecuado, para que no parezca que la intención es hacer menos, sino en el paciente adecuado.

«Por último, se debe tener en cuenta que BNP, procalcitonina y PCR, son determinaciones que utilizadas en la población adecuada cumplen un papel importante en el manejo del paciente y es ahí donde se debe incidir en adecuar la demanda».

7. «Por todo ello, considero el trabajo no apto para su publicación. Aun así, animo a los autores a realizar un nuevo análisis teniendo en cuenta estas consideraciones dado el importante número de datos que tienen».

Le agradecemos todos los comentarios que nos ha realizado porque nos ha ayudado a mejorar el trabajo. Hemos realizado un nuevo análisis, tal y como nos indicaba, con la esperanza de que con las modificaciones realizadas ya pueda ser considerada apta para su publicación y sobretodo de interés para los lectores de la revista.

Revisor/a D:

1. «Título: Convendría reflexionar sobre si es más apropiado hablar de pruebas de laboratorio o análisis (también analítica) o incluso determinaciones. Me parece más adecuado hablar de servicios de Urgencias hospitalarios (en plural o genérico) que en singular, porque no se concreta en un determinado servicio. Título en inglés: Añadiría la palabra “care” o “department” tras emergency».

Siguiendo su interesante sugerencia, hemos modificado el título tal y como nos indica.

2. «Resumen: Atención a las abreviaturas y al texto de forma global. Creo que no sintetiza adecuadamente los resultados y tampoco la discusión ni las conclusiones».

Hemos modificado el resumen tal y como usted propone. Hemos modificado el apartado de Discusión para transmitir mejor las conclusiones del trabajo.

3. «Introducción: Esta claro que existe una sobresolicitud de determinaciones de laboratorio, convendría enfatizarlo».

Hemos incluido la palabra sobresolicitud para dar más énfasis como nos indicaba.

4. «No se comenta nada sobre la variabilidad de pruebas (Bioquímica, Hematología, Microbiología) y que en este trabajo solo se estudian las correspondientes a la primera, incluso no las gasometrías. Tampoco se hace hincapié en que existen varios tipos de líquidos orgánicos (LCR, sangre, plasma, suero, sinovial, ascético, peritoneal, plural, pericárdico)».

Muy interesante apreciación. Respecto a las pruebas de gasometría que no analizaron, ya se incluyó como una limitación del estudio. Respecto a ampliar a los líquidos biológicos o a otras carteras más amplias de Hematología o Microbiología sin duda sería muy interesante y lo tendremos en consideración en futuros trabajos. Le agradecemos mucho todas las aportaciones que nos realiza en este comentario.

5. «Mejor empleo de abreviaturas, de tildes (que), comas, en general del texto».

Hemos revisado todos los aspectos formales que nos indica para mejorar el texto.

6. «Debería diferenciar las poblaciones pediatría y general».

Estamos de acuerdo que sería muy interesante diferenciar ambas poblaciones. Sin embargo no disponemos del número de niños atendidos en cada servicio de urgencias. Esta interesante apreciación se tomará en consideración en futuros estudios.

7. «El concepto debería incluir la inmediatez para el mantenimiento o modificación del tratamiento».

Hemos incluido el término que nos indica.

«...pueden implicar un inmediato *mantenimiento o modificación del tratamiento*».

8. «En la línea 4 sería más adecuado decir “solicitud” en lugar de demanda, que se repite 3 veces en 3 líneas consecutivas. Hemos modificado ese párrafo».

9. «Introduciría ya en esa línea PL urgentes en lugar de “pruebas de laboratorio urgentes”».

Hemos incluido la abreviatura PL como nos sugiere como pruebas de Laboratorio urgentes y lo hemos modificado en todo el texto.

10. «Material y métodos: Línea 3: suprimir la frase “particip... hospitales”».
Siguiendo su oportuna sugerencia, hemos eliminado dicha frase.

11. «Procaz ignoran y tropo niña deben ir en minúsculas».

Muchas gracias. Ya ha sido modificado.

12. «Línea 3 de página 6: gestión o financiación? Debe aclararse este aspecto a lo largo de todo el texto, ya que no es lo mismo una gestión privada en un centro de la red pública que una gestión privada en un centro de financiación privada».

Siguiendo su adecuada recomendación hemos modificado el término de Gestión Privada por Gestión pública indirecta para dejar claro que la financiación es pública pero la gestión privada.

13. «Línea 5 de página 6: debe cambiarse Valencia por Comunidad Valenciana o País Valenciano, aquí y a lo largo del texto».

En relación a su sugerencia, hemos sustituido Valencia por Comunidad Valenciana.

14. «Resultados: Son reiterativos y redundantes las explicaciones del texto con los gráficos».

De acuerdo a su sugerencia hemos eliminado del texto las siguientes frases para que no parezca reiterativo.

- próxima a 0.5 PCR por hemograma solicitado.
- En consecuencia, los resultados del indicador AST/ALT variaron desde 0 hasta 537.
- En un centro el resultado del indicador procalcitonina/PCR fue 2.8.
- lo que indica que en el resto de servicios de urgencia se solicitaron más PL de CK que troponina.
- con valores 0.003 y 0.034 del indicador urea/creatinina.

15. «Discusión: Línea 10 del párrafo 2, página 12: al dolor torácico debería añadirse “con trazado electrocardiográfico sugestivo...”».

Hemos añadido el texto que nos indica en el lugar que nos indica.

«con trazado electrocardiográfico sugestivo».

16. «Página 14, tercer párrafo, línea 2: aclarar “el estudio sugiere...”. En líneas generales esta discusión describe y comenta nuevamente los resultados, deberían buscarse más soluciones y reflexionar alrededor de los problemas encontrados».

En relación a las sugerencias de los distintos editores se ha modificado la discusión, añadiéndose además la siguiente frase para completar lo que usted sugiere.

«Diversas estrategias de tipo educacional, administrativo y restrictivo han mostrado resultados para la adecuación de la demanda a nivel nacional⁽²⁶⁾ e internacional^(27, 28). La mayor parte de estas medidas son de carácter unilateral y deberían de buscarse medidas consensuadas».

17. «No hace mención a diferencias entre centros públicos y privados, según el concepto gestión. Y, desde luego, no hace referencia alguna al empleo de pruebas de laboratorio y sus costes económicos correspondientes, pudiendo introducir herramientas que mejoren la eficiencia y la efectividad de los servicios y de los hospitales. Atención aquí a los costes fijos, los más importantes. Reflexionar en este sentido».

De acuerdo a su interesante apreciación, hemos añadido nuevas reflexiones en la discusión para completar lo que usted sugiere. También hemos completado la bibliografía y añadido un reflexión sobre los costes fijos.

«Además el coste que estas medidas supone, genera ahorros significativos en el gasto de laboratorio, aunque en el caso de las PL existe un coste fijo añadido por la disponibilidad del servicio de 24 horas.»

18. «Bibliografía: Separar con espacio entre el punto y coma posterior al año de publicación. Y a los dos puntos previos a las páginas».

Hemos revisado toda la bibliografía para que se adapte a su comentario.

Artículo 2. A study of the differences in the request of glycated hemoglobin in primary care in Spain: A global, significant, and potentially dangerous under-request.

San Juan, April 14th 2014

From: María Salinas PhD.
Associate Professor of Clinical Biochemistry
Director, Laboratory
Hospital Universitario San Juan de Alicante, University Miguel Hernández
03550, San Juan de Alicante, Spain
Email: Salinas_mar@gva.es

To: Pierre Emmanuel Wallemacq, PhD
Associate Editor, *Clinical Biochemistry*

Re: «A study of the differences in the Request of Glycated Hemoglobin in Primary Care in Spain: a global, significant, and potentially dangerous under request» (CLB-D-14-00137)

Dear Professor,

Thank you very much for your e-mail dated March 21, 2014.

Please find attached the corrected version of the manuscript mentioned above. We include a point-by-point response to each of the reviewers' comments. We integrated all the reviewer's remarks in the manuscript. We prepared two copies of the revised manuscript: one "clean" version and one version where the changes are highlighted in yellow.

Please let me know if you need any additional information.

Thank you for your consideration,

Sincerely,

María Salinas, PhD

Reviewer 1:

1. «General remark: Hba1c ==> HbA1c in the entire article».

Thank you very much for your comment. As you recommend, Hba1c has been replaced by HbA1c

2. «Although the approach is promising, conclusions in my opinion are sometimes contradicting and immature. The study population is not representative for the general Spanish population (patients are no general subjects); diabetic patients more often visit their specialist instead of the general practitioner so the population might be biased».

We completely agree with reviewer comment. We have added a new sentence in the section regarding the limitations of our study:

«Finally, the study population may not be representative for the general Spanish population; diabetic patients could more or less often visit their specialist instead of the GP depending on the area, so the population could be biased».

3. «Nevertheless, the results are interesting enough to make an effort to analyse the data more in detail and also to take into account the age of the patients in the different groups and settings and if possible to get information on the status of the participating individuals know diabetes or not, and how many new diabetic patients were discovered».

Thank you very much for your nice comments. We agree with the reviewer that detailed patient information would be useful for readers. Unfortunately, we could not access to the detailed data of all our groups population. We also have added the next paragraph to the section regarding the limitations of the study.

«A detailed analysis taking into account the age of the patients in the different groups and settings would have been interesting, unfortunately we did not have this information».

Reviewer #2:

1. «The work is interesting, well made, and shows unexpected findings: At a time when there is a tendency to abuse of laboratory tests, Hba1c is infra requested».

Thank you very much for your nice comments. We think that the reviewer's criticisms have improved significantly the manuscript.

2. «The authors discuss the requests that have come to laboratories three Spanish regions. The sample is sufficiently representative of the total Spanish population, as the title of the job?».

This is a very good point. To try to show that the areas studied were all over Spain we have added this sentence in manuscript results:

«...from 13 Communities throughout Spain».

3. «The difference in the number of laboratories (23 vs. 12 vs. 9) may introduce a confounding factor in the calculation of the variability between them».

Our statistical analysis took care of that potential confound. Additionally, we have added in Table 2 the mean values and the confidence interval for each of the regions concerned. Thus, it can be seen that the inter-centre variability is similar between each of regions.



Artículo 3. Potential over request in anemia laboratory tests in primary care in Spain.

San Juan, October 15th, 2014

From: María Salinas PhD.
Associate Professor of Clinical Biochemistry
Director, Laboratory
Hospital Universitario San Juan de Alicante, University Miguel Hernández
03550, San Juan de Alicante, Spain
Email: salinas_mar@gva.es

To: Adrian Newland
Editor, Hematology
Editor-in-Chief

Ref.: HEM614

Potential over request in anemia laboratory tests in Primary Care in Spain
Hematology

Dear Editor,

Thank you very much for your e-mail dated October 8, 2014.

Please find attached the corrected version of the manuscript mentioned above. English has been reviewed and improved. We include a point-by-point response to each of the reviewers' comments. We integrated all the reviewer's remarks in the manuscript. We prepared two copies of the revised manuscript: one "clean" version and one version where the changes are highlighted in yellow.

Please let me know if you need any additional information.

Thank you for your consideration,

Sincerely,

María Salinas, PhD

Reviewer 1:

1. «This is an interesting study».

Thank you very much for your nice comment.

2. «It is difficult to compare the use of blood tests between different regions and practices and it would be helpful to have some basic demographic data. For instance, are the median age, social status, employment rate etc the same in the different regions?».

Thank you very much for your comment. Following your suggestions we have added in M&M section: *«Results were compared to the median age of the population, gross domestic product (GDP) per inhabitant and the unemployment rate of each region¹¹.»*

We have also added into results section: *«The region with the lowest GDP and higher unemployment rate had the lowest request of all anemia laboratory tests (Table 5).»* We have added a new reference (reference number 12):

12. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Informe Anual 2012. [cited 2014 Oct 6] Available from: http://www.ine.es/ine/planine/informe_anual_2012.pdf

Table 5. Indicator of region in 2012

	Median age (year)	GDP per inhabitant (Euros)	Unemployment rate
Spain	41,5	22 772	25 %
Valencian Community	41,4	19 964	27,7 %
Andalucia	39,7	16 960	34,6 %
Castilla Leon	45,5	22 289	19,7 %

3. «The authors suggest that too many tests for ferritin are performed. Probably true but it is difficult to be sure without knowing more about the blood out of the

patients where the efritin is requested. The authors are also critical of the use of transferrin. There is debate about the most useful test for iron deficiency and many laboratories still use iron, transferrin and the transferrin saturation. I wondered whether there are national guidelines in Spain on this topic?».».

Thank you very much for your interesting comment. The national guidelines in Spain suggest only Ferritin for iron deficiency. Following your suggestion we have added a new reference (reference number 7), which refers to a clinical practice guide widely used by general practitioners in Spain and it's available online.

7. Fisterra [Internet]. Anemia ferropénica. [cited 2014 Oct 15] Available from <<http://www.fisterra.com/guias-clinicas/anemia-ferropenica/>>.

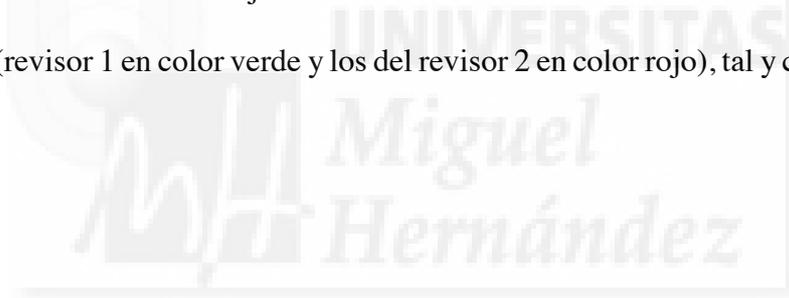
4. Overall, this is a large piece of work which produces more questions than answers but will provoke some thought and more study.

Thank you very much for your comment.

Artículo 4. Differences in Prostatic Specific Antigen request patterns in Primary Care setting: A Pilot study in Spain.

Apreciada Editora,

En referencia al artículo presentado Título: «Diferencias en la solicitud de Antígeno Prostático Específico desde atención primaria: Estudio Piloto en España; Differences in Prostatic Specific Antigen requesting patterns in Primary Care setting: A Pilot study in Spain» con Referencia N.º Arch-Esp-Urol-D-14-00418 de la Revista Archivos Españoles de Urología, paso a detallarles la contestación punto por punto de todas las apreciaciones planteadas. Para facilitar el trabajo de los revisores hemos señalado en el manuscrito todos los cambios (revisor 1 en color verde y los del revisor 2 en color rojo), tal y como indicaba.



Comentarios a Revisor/a 1:

Modificaciones en el texto de color verde.

1. «En mi opinión el artículo está bien estructurado, y realizado con una metodología aceptable. No obstante el resultado es tan sumamente previsible que el valor que podría aportar el estudio hubiesen sido mucho más enriquecedor si se hubiesen tenido en cuenta en el análisis aspectos de índole clínico»

Le agradezco su valoración tan positiva del artículo. Estamos totalmente de acuerdo con su comentario, pero desgraciadamente no nos fue posible obtener datos clínicos de forma automatizada. Sobre todo teniendo en cuenta el elevado número de centros participantes que incluye el trabajo. Dado lo importante de su observación, su apreciación queda reflejada en la principal limitación del estudio.

3. «La determinación o no de PSA, como bien se expresa en el trabajo, debería venir determinada por la aplicación de las guías de práctica clínica al uso. Sin embargo la adherencia a dichas guías está ampliamente analizada (incluido en el ámbito español) y es francamente baja. Esto sustenta la variabilidad en la práctica clínica».

Muchas gracias por su aclaración. Siguiendo sus indicaciones hemos incluido una frase en la introducción y discusión, haciendo referencia lo que indica y añadiendo una nueva referencia bibliográfica.

En introducción:

«Por último otro factor que puede incrementar la variabilidad es la baja adherencia de guías clínicas descrita en España [7].»

En discusión:

«Aunque la adherencia al seguimiento de las guías clínicas es muy baja y puede ser un factor importante de variabilidad [7].»

Referencia:

**7. Alcaraz A, Burgos FJ, Cózar JM, Gómez-Veiga F, Morote J, Solsona E, et al. Prostate cancer in Spain: from guidelines to clinical practice. BJU Int. 2011;108:61-6.*

4. «Material y método; En la mayoría de los casos, al menos en el ámbito asistencial que conozco, la determinación del fPSA no se solicita explícitamente, si no que automáticamente es determinado por el laboratorio dependiendo del rango de PSA total obtenido. Si esto ocurre de forma generalizada, invalida uno de los objetivos del trabajo».

Tal como indica, algunos laboratorios realizan la determinación de fPSA en función de los resultados de tPSA y en estos casos no sería evaluable la variabilidad en la solicitud. Por ello hemos introducido una nueva limitación en el estudio:

«Por último, en los centros que realizan la determinación de fPSA en función de los resultados de tPSA la demanda no sería evaluable, puesto que su determinación dependerá de los resultados del tPSA y no de la solicitud del médico».

5. «Resultados; Ya que los laboratorios tenían acceso a los datos de los pacientes habría sido interesante conocerlos perfiles de pacientes a los que se le solicita PSA».

Estamos totalmente de acuerdo con su observación, pero desgraciadamente no dispusimos de esos datos. La obtención de datos clínicos no se podía realizar de forma automatizada y debido a al elevado número de datos, resultó imposible realizar un estudio

pormenorizado de cada caso. Hemos completado la limitación principal del estudio con su apreciación:

«...los perfiles de los pacientes...».

6. «Hubiese sido interesante igualmente, conocer los protocolos de solicitud de PSA en AP al menos en las tres comunidades en las que fundamentalmente ha salido la población estudiada, así como protocolo de seguimiento. El comparar dichos protocolos podría haber justificado la variabilidad».

Siguiendo su interesante sugerencia, hemos solicitado el protocolo de solicitud de PSA a cada uno de los servicios de salud autonómicos y hemos introducido un nuevo párrafo en discusión y también dos nuevas referencias:

«Otra razón que podría explicar la variabilidad de la solicitud de tPSA entre regiones son las diferentes directrices autonómicas. De hecho, la región con menor número de solicitudes de tPSA (Andalucía), no recomienda el cribado poblacional sin factores de riesgo a ninguna edad. En cambio la autonomía que presenta el valor más alto (Castilla-León), recomienda la realización de tPSA a todo paciente que lo solicite a partir de los 50 años en pacientes sin factores de riesgo, siempre que tengan una esperanza de vida superior a los 10 años. Por último Comunidad Valenciana, que no dispone de ninguna directriz oficial, presenta un valor intermedio^(14, 15)».

14. Junta de Andalucía [Internet]. Proceso Asistencial del Cáncer de Próstata. [citado 2014 Dic 10] Disponible de:

http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_medica/comite_tumores/prostata_enero06.pdf.

15. Portal de salud de Castilla-León [Internet]. Cáncer de Próstata. [citado 2014 Dic 10] Disponible de:

<http://www.saludcastillayleon.es/institucion/es/bibliotecaonline/publicaciones-consejeria-sanidad/buscador/cancer-prostata-guia-gestion-integrada-procesos-asistencial>.

7. «Discusión. Se plantea el hecho diferencial de las solicitudes de fPSA entre comunidades. ¿No tendrá que ver en esta cuestión lo comentado?».

Se ha modificado el párrafo tal y como sugiere el revisor para que su redacción esté en línea con la limitación añadida:

«La solicitud de fPSA está influenciada por ser una prueba que en muchos centros se utiliza de forma reflexiva tras valores elevados de tPSA. Destaca una mayor solicitud en centros de gestión privados, probablemente debida a un menor rendimiento de las pruebas reflexivas⁽¹¹⁾».

8. Comentan los autores que el n.º de solicitudes de PSA total no es tan alto como para indicar un cribado pero tampoco correspondería al estudio únicamente de pacientes sintomáticos. ¿En qué datos del trabajo o en que información sustentan esta afirmación?».

Es una afirmación subjetiva, basada en una inferencia. Por ello hemos eliminado el párrafo del texto.

9. «En general en la discusión se alude a información arrojadas por trabajos en relación a causas de solicitud de PSA, que no tienen relación con el objetivo del trabajo. Si se hubiesen añadido estas variables al análisis, si hubiera estado

justificado este planteamiento de la discusión. Globalmente es una discusión general que no debate los resultados del propio estudio».

En referencia a su apreciación hemos eliminado y modificado varios párrafos de la discusión para que el debate se centre sobre los resultados del estudio, intentando simplificar el texto.

Revisor/a 2:

Modificaciones en el texto de color rojo.

1. «En primer lugar felicitarles por el trabajo, es un estudio bien diseñado sobre la utilización del PSA en varias aéreas geográficas, no obstante me gustaría realizar algunas aclaraciones».

Le agradecemos los comentarios tan positivos que nos animan a seguir en el camino de la investigación.

2. «Introducción: excesivamente larga».

Le agradecemos su observación. Tal y como sugiere, hemos reducido la introducción. Así, hemos agrupado y simplificado los conceptos introductorios referidos a las directrices de las distintas sociedades científicas.

3. «Material y métodos: Convendría aclarar que se utilizan test no paramétricos para el contraste de hipótesis, decir cual es el motivo y considerarlo una limitación».

Le agradecemos su comentario y siguiendo su oportuna sugerencia hemos completado los datos que nos propone.

En Material y método:

«Los indicadores respecto a las características de hospital y región no se aproximaron a distribuciones normales. Por tanto para analizar las diferencias entre indicadores solo pudimos realizar los contrastes de hipótesis no paramétricos de Kruskal-Wallis o Mann-Whitney, según correspondió».

4. «Así mismo creo que sería conveniente aclarar que se respeta la ley de protección de datos, puesto que puede parecer vulnerada en el modo en que los datos fueron recogidos».

Tal y como indica hemos incluido una frase para hacer referencia a lo que nos indica en material y métodos:

«En todos los datos obtenidos se respetó la ley vigente de protección de datos».

5. «Resultados: Correctamente expresados».

Le agradecemos su comentario.

6. «Discusión, correcta, pero algunos puntos de la introducción cabrían en este apartado, valorarlo a consideración de los autores».

Le agradecemos su comentario, hemos incluido dos párrafo de la introducción en la discusión, en los que se hace mención a dos estudios previos sobre variabilidad y el conocimiento de los médicos de atención primaria.

«La variabilidad entre regiones en la solicitud de tPSA está descrita en dos estudios anteriores que la compararon entre diferentes áreas de la salud y diferentes centros de

atención primaria. En estos estudios se observó una gran variabilidad y una inadecuada sobreutilización en pacientes por debajo de 40 y 50 años de edad^(12, 13)».

«Otro estudio mostró que los conocimientos médicos de atención primaria sobre tPSA eran insuficientes y que es necesario un programa de educación continua⁽¹⁷⁾».

7. «Conclusiones: Correctas, pero deberían ser mas robustas en relación a los resultados».

Le agradecemos todos los comentarios que nos ha realizado porque nos han ayudado a mejorar el trabajo. Hemos reformulado la conclusión final para que sea más robusta en relación a los resultados del trabajo:

«Este trabajo muestra que existe elevada variabilidad en la solicitud de tPSA. Por tanto indica la necesidad de realizar estrategias nacionales y regionales, diseñadas a través de la cooperación inter-departamental e inter-regional, con la finalidad de obtener uniformidad en el uso de las pruebas de laboratorio para la detección precoz del CaP».

María Teresa López Garrigós

Artículo 5. Request of laboratory liver tests in primary care in Spain: potential savings if appropriateness indicator targets were achieved.

From: María Salinas PhD.

Associate Professor of Clinical Biochemistry

Director, Laboratory

Hospital Universitario San Juan de Alicante, University Miguel Hernández

03550, San Juan de Alicante, Spain

Email: salinas_mar@gva.es

To: Dr Didier Lebrec

Editor European Journal of Gastroenterology & Hepatology.

Re: EJGH9751 Title: Request of laboratory liver tests in Primary Care in Spain: potential savings if appropriateness indicators targets were achieved

Dear Dr,

Thank you very much for your e-mail dated May 21st.

Please find attached the corrected version of the manuscript mentioned above. We include a point-by-point response to each of the reviewers' comments. We integrated all the reviewer's remarks in the manuscript. We prepared two copies of the revised manuscript: one "clean" version and one version where the changes are highlighted in yellow.

Please let me know if you need any additional information.

Thank you for your consideration,

Sincerely,

María Salinas, PhD

Response to Reviewers

Reviewer:

In the methods the Authors has to describe better although summarily the methodology to calculate the appropriateness indicators goals

Thank you very much for your interesting suggestion. Following your comment the methodology to calculate the appropriateness indicators goals, has been clarified. The next sentences have been added in the methods section:

“Spanish laboratories willing to participate in the study were invited to fill out an enrollment and submit their results online. A total of...”

After collecting data, two types of appropriateness indicators were calculated: (a) *“every test request...”*

“In order to explore the inter-practice variability, another indicator,.....follows”

“We calculated if the rate of test requests was different according to the setting (rural, urban, or rural-urban) of the hospital and whether the institution had a public or private management.”

also how the savings were generated.

It is a very interesting point. Thanks again. The following sentence has been added to try to clarify this important issue.

“The savings generated if each health-care department would have achieved every indicator target was also considered. To calculate these savings, the tests of AST, GGT, LD and TBIL that would have been saved and multiplied by the price of reagent (regardless of other laboratories fees)”



Artículo 6. Request of acute phase markers in primary care in Spain.

San Juan, December 2nd, 2014

From: María Salinas PhD.
Associate Professor of Clinical Biochemistry
Director, Laboratory
Hospital Universitario San Juan de Alicante, University Miguel Hernández
03550, San Juan de Alicante, Spain
Email: salinas_mar@gva.es

To: Nicole Beagin
Editor, the American Journal of Managed Care

Manuscript Number: AJMC-2014-10-0321
Manuscript Title: Request of acute phase markers in primary care in Spain

Dear Editor,

Thank you very much for your e-mail dated November 25th, 2014.

Please find attached the corrected version of the manuscript mentioned above. English has been reviewed and improved. We include a point-by-point response to each of the reviewers' comments. We integrated all the reviewer's remarks in the manuscript. We prepared two copies of the revised manuscript: one "clean" version and one version where the changes are highlighted in yellow.

Please let me know if you need any additional information.

Thank you for your consideration,

Sincerely,

María Salinas, PhD

Reviewer 1:

«This manuscript addressed an important theme for clinical practice: it investigates the variability in request of erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) tests. While the paper presents important findings there are issues that should be addressed in order to improve structure and readability of the paper».

Thank you very much for your nice comment.

1. «The introduction of the paper is mainly focused on a clinical value of ESR and CRP tests. The research question, that is to investigate the variability in test requesting, is not introduced. I suggest to shorten the description of the tests clinical value and to introduce a reader into the topic of the test requesting variability. What is known about the variability in test requesting in Spain and other countries? If not much is known or no studies are available the authors should state this in the introduction. Moreover, what does Spanish primary care guideline (if available) says about requesting the ESP and CRP tests?».

Thank you very much for your interesting comment. We have reduced the description of the ESR and CRP and completed the text to introduce the reader into the topic of the test requesting variability.

«The value of the ESR decreased, as new methods were developed to assess inflammatory diseases. CRP is a sensitive and non-specific inflammatory marker, which is synthesized in response to tissue damage. An elevated CRP increases the probability to correctly diagnose and manage infectious diseases, although they may reflect minor degrees of inflammation as well as other non-inflammatory conditions^{8,9}»

And we have added a paragraph about variability in test requesting in Spain

«Variation in healthcare utilization and medical practice has been observed for decades all around the world. Some level of variation is expected, particularly when explained by factors such as differences in population, health status or patient preferences. However, variations not related to patient needs or preferences, raises questions regarding the quality and appropriateness of care, as well as quality, efficiency and equity. The variability in overall laboratory test requesting by primary care in different regions in Spain has been studied showing great differences and high variability⁽¹⁰⁻¹²⁾».

Following your suggestion we have added a new reference (number 9), regarding a guideline widely used by general practitioners in Spain.

9. *Fisterra [Internet]. Pruebas de laboratorio en reumatología. [cited 2014 Dic 01]*

Available from <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/pruebas-laboratorio-reumatologia/>

2. «In the methods section the authors mentioned that 141 laboratories were invited to participate. However, the data were obtained for only 64 laboratories. Why other labs refused to participate? Are the included labs different in some way from others?».

We apologize. We have added the following sentence to the result section:

«We obtained production statistics from 64 laboratories at different hospitals from diverse regions across Spain. Other laboratories refused to participate because they had difficulties obtaining the requested data from their databases; they were not authorized to release the data by the hospital managers or they did not have the time to collaborate».

3. «In the results section the authors did not report the number of cell blood count (CBC). It could be useful when looking at the ratio of ESR/CBC and CPR/CBC».

We completely agree with your comment. We added that information to Table 2.

4. «In the discussion (page 6, row 30) it is stated that there was high variability in test requesting between practices. This is however not clear what variability is high and what is low. What rate of variability would be considered as acceptable? Are the rates of test requesting in Spain comparable with those in the United States and other countries of European Union (with similar primary care system?). Are there any studies measuring variability in these test requesting in other countries?».

This is a very good point. Unfortunately we could not find, articles regarding ESR or CRP in countries with similar primary care system. So we have changed the sentence as follows:

«Overall, the variability in the request of ESR was higher than CRP».

5. «The next statement (page 6, rows 30-32) reports that three practice characteristics “influenced” the variability in test requesting. What is actually shown in the study is that the rates of test requesting are different between practices with different characteristics. These differences between practices, however, are not always significant and consistent for both tested indicators. Is the significant p-value on one indicator, but not on another sufficient to make a conclusion on the practices difference?».

We understand and completely agree with your comment. We have added «For some indicators» into the sentence.

«For some indicators,.....»

6. «Moreover, the part of the variability may probably be attributed to patient characteristics, whereas practice characteristics may be the proxies reflecting differences in underlying patient populations. For example, age may be the characteristic explaining differences in the test requesting between practices from different regions and locations. Socioeconomic status of patients can be the characteristic explaining differences in the test requesting between practices with different type of management. The authors, however, stated (page 6, rows 47-50) that it is difficult to explain the differences in test requesting by differences in patient characteristics. Generally, I agree that the differences may not be explained by patient characteristics only, but their role may be quite important».

Thank you very much for your interesting comment. We have added the following sentence to the discussion section:

...but the different patient's characteristics may have had an important influence. In any case, those...

7. «Page 7, rows 3-8. Is it the main implication for clinical practice? Too inexplicit in my point of view. Could the authors suggest some specific steps to optimize the management? For example, implementation of guideline recommendations or quality assessment framework».

We completely agree. We have added the following words into the sentence to the discussion section:

...strategies about implementation of guidelines recommendations or quality assessment framework for a ...

8. «Page 7, row 25. Where the value came from? Is it the same value as median in table 2, but not rounded? Or total ESR/CRP ratio of total number of tests?».

We apologize. There was a mistake in table. We have corrected the table 2 and the sentence.

«In our study, the average ESR/CRP ratio was 1.69, higher than in other studies»

9. «Page 7, rows 52-57. This should be reported in the results section, not in the discussion».

We have changed the text and it has been added in table 2.

«The CRP+ESR/CBC value close to 1 in certain area suggests that probably, every patient had one of the two tests. On the other hand, the extremely low ratios observed in other regions may reflect an inappropriate management of inflammatory and infectious diseases in primary care».

Reviewer #2:

«This paper looks at the prescribing patterns of primary care physicians in Spain, using the ordering of acute phase reactants ESR and CRP. They find significant differences in ordering patterns related to geographic location, hospital setting, and institutional management. The strengths of the paper are its large data set and its focus on ordering patterns of primary care physicians. However it has many shortcomings that need to be addressed».

Thank you very much for your comments.

1. «The English is very halting, and there are many grammatical errors and some typographical errors. The paper reads like a translation. It needs a thorough rewriting».

English has been reviewed and improved.

2. «The introductory review of acute-phase reactants (APR) is confusing. One needs to establish why ESR use is being compared with CRP use. Since there is no clear-cut consensus on the comparative merits of each test, it would be best to indicate strengths and shortcomings of each, e.g., ESR data are well established and well correlated with many conditions, but ESR is affected mostly by fibrinogen, which changes only slowly with change in clinical condition, and ESR increases with age, renal disease, anemia, and some red-cell morphologies. Once this is done, one can perhaps justify comparing ESR with CRP, with the former perhaps being a less reliable, less preferred study, which is implied by the authors and the basis for the study».

This is a very good point. We have changed a full paragraph in the introduction:

«The simultaneous request of ESR and CRP was relatively common in the past, since both are acute phase markers. Nowadays, it is very important to know their strengths and shortcomings for a correct use. ESR is well established and well correlated with many conditions, but is affected mostly by fibrinogen, which changes only slowly with change in certain clinical conditions, and increases with age, renal disease, anemia, and some red-cell morphologies. The value of the ESR decreased, as new methods were developed to assess inflammatory diseases. CRP is a sensitive and non-specific inflammatory marker, which is synthesized in response to tissue damage. An elevated CRP increases

the probability to correctly diagnose and manage infectious diseases, although they may reflect minor degrees of inflammation as well as other non-inflammatory conditions^(8,9)».

3. «There are no patient data, limiting any correlation between test ordering and clinical condition, a major omission acknowledged by the authors. The participating laboratories were required to have access to such data, but none were reported. It would be useful to have at least a subset of data that examines APR use by age and clinical condition. This would greatly strengthen the paper's findings and might account for some of the differences noted».

This is a very interesting suggestion. Unfortunately we do not have this data, and it will not be easy, if not impossible, to get it in an automatic manner by means of our laboratory information systems. We have added this limitation:

«Correlating test ordering and clinical condition would have greatly strengthened our findings, unfortunately we did not have access to clinical or patient data, which cannot be automatically retrieved our laboratory information systems. The main limitation...».

Artículo 7. Solicitud de pruebas de función tiroidea desde atención primaria en España.

De: María Salinas PhD.
Jefe de Servicio de Análisis Clínicos
Profesora asociada de Bioquímica Clínica
Hospital Universitario San Juan de Alicante, Universidad Miguel Hernández
03550, San Juan de Alicante, España
Email: salinas_mar@gva.es

Para: Editor de la Revista Endocrinología y Nutrición
"Solicitud de pruebas de función tiroidea desde atención primaria en España"
(Ref. ENDONU-D-15-00069)

Estimado Editor,

Gracias por revisar nuestro manuscrito (ENDONU-D-15-00069). Agradecemos a los revisores el haber considerado el artículo interesante y esperamos que tras esta revisión, el manuscrito sea aceptado para su publicación en la ENDOCRINOLOGÍA Y REVISIÓN.

A continuación presentamos nuestras respuestas a los comentarios específicos de los revisores. Pensamos que las sugerencias y observaciones de los revisores han mejorado significativamente el manuscrito.

Adjunto encontrará el manuscrito revisado. Gracias por la oportunidad al haber considerado el contenido del artículo adecuado a la línea editorial de ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN.

Esperamos tener noticias pronto.

Atentamente,

María Salinas

COMENTARIOS DEL COMITÉ EDITORIAL

«El manuscrito ha sido revisado por tres revisores externos, aunque uno de ellos recomienda rechazar el manuscrito. Se ofrece la posibilidad a los autores de revisar el manuscrito, responder a las cuestiones de los revisores, y realizar los cambios solicitados. Sin embargo, ello no implica la aceptación definitiva del manuscrito».

Muchas gracias por la posibilidad de revisar el manuscrito, respondiendo a las cuestiones de los revisores que sin lugar a dudas ayudarán a mejorar significativamente el manuscrito.

COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Reviewer 2:

«El artículo: Solicitud de pruebas de función tiroidea desde atención primaria en España, plantea una situación interesante y con repercusiones de cuál es el criterio al solicitar las pruebas de función tiroideas así como otras de índole económica relevantes. Dicha cuestión ya se había planteado previamente como así consta en la bibliografía pero es útil volver a incidir en lo mismo para mejorar las solicitudes y evitar pedir lo que es innecesario. El esfuerzo realizado ha sido importante con las dificultades que conlleva recoger tantos datos de tantos centros».

Muchísimas gracias por su comentario.

«La principal limitación es que visto el problema desde un solo ángulo no podemos saber el porqué de lo que se solicita, si es como cribado de población con otros problemas, como síntomas generales inespecíficos, amenorrea, obesidad, etc, si es por disfunción tiroideas clara o como seguimiento de la misma bajo el tratamiento

correspondiente. Tampoco se tabula a que llevan los resultados obtenidos, si es para iniciar tratamiento, enviar a un especialista o simplemente para tener los datos en la historia. Todo ello es difícil de obtener si bien sesga el resultado global y debería al menos comentarse».

Estamos totalmente de acuerdo con sus apreciaciones. En este sentido, y tratando de ahondar en tan importante punto, hemos ampliado las limitaciones del estudio con el siguiente párrafo:

«Se desconoce la causa de la solicitud; si se realiza para cribado de población con otros problemas, como síntomas generales inespecíficos, amenorrea, obesidad, etc; si por disfunción tiroidea clara o como seguimiento de la misma bajo el tratamiento correspondiente. Únicamente se puede presuponer que si las solicitudes son realizadas desde AP el motivo principal sea para el diagnóstico o seguimiento de hipotiroidismo primario. También se desconoce si los resultados obtenidos van a ser utilizados para iniciar tratamiento, enviar a un especialista o simplemente para tener los datos en la historia.»

«Tendría interés el considerar la T3 libre, que se solicita poco tal como se presenta. Creo que es una determinación casi superflua, ya que si la determinación de T3 total apenas si tiene interés salvo en el hipertiroidismo por su elevación exclusiva en algunos casos de bocio multinodular, o su aumento relativamente mayor que la T4 en la enfermedad de Graves Basedow o en el hipertiroidismo por amiodarona donde puede ser normal, la T3 libre con dificultades técnicas en su realización lo tendría menos. El que se solicite más en centros privados creo que es debido también a la ignorancia de los que diseñan los petitorios de mutuas, etc., donde ponen T4 libre y por mimetismo T3 libre seguida del de los que la solicitan».

Muchas gracias por su comentario. Para hacer hincapié en su sugerencia hemos añadido en el apartado de la discusión el siguiente párrafo y una nueva referencia bibliográfica:

«La determinación de FT3 tiene escasa aplicación clínica, aunque, en combinación con la medición de FT4, puede ser útil para situaciones infrecuentes o complejas de hipertiroidismo y otras situaciones raras. La evaluación de FT3 puede ser interesante en el diagnóstico de determinados hipertiroidismos por bocio multinodular, la tirotoxicosis por enfermedad de Graves-Basedow frente a otras causas de hipertiroidismo, en la evaluación de alteraciones tiroideas en el contexto de enfermedades graves, en situaciones que cursan con variaciones de las proteínas transportadoras de las hormonas tiroideas, trastornos genéticos del transporte intracelular de las hormonas tiroideas y en la monitorización de tratamientos con hipertiroidismo⁽²⁶⁾».

26. Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013;6:745–762.

«Hay algunos errores en el texto, alguno de concepto al considerar que los anticuerpos antitiroideos como pruebas de función tiroidea, que no lo son».

Siguiendo su acertado comentario hemos cambiado función por metabolismo

«Deberá ponerse puntos en las cifras de miles y comas en el resto como en todas las tablas así como $p < 0,05$ en la línea 17 de la página 7. Sobre utilizada que aparece dos veces en la página 8, debería juntarse. En la línea 22 de la página 10, poner autoinmunitaria en lugar de autoinmune. En la tabla 2, en el pie, desglosar TGAb y TPOAb».

Siguiendo sus sugerencias, todo ha sido modificado.

Reviewer #3:

«El control de las pruebas de laboratorio mediante el uso de protocolos pactados con los clínicos es muy importante de cara a garantizar un uso adecuado de dichas pruebas. La implementación de estos protocolos se ha facilitado enormemente con los sistemas informáticos actuales que permite ampliar o eliminar pruebas con test reflejos o mediante algoritmos automatizados. Sin embargo su aplicación no es homogénea existiendo grandes diferencias entre centros.

En este sentido el manuscrito tiene interés ya que aporta pautas de demanda de pruebas de función tiroidea en un número importante de laboratorios de diferentes comunidades del territorio español y encuentra diferencias.

Sin embargo hay varios aspectos que creemos no están suficientemente aclarados».

Muchísimas gracias por su comentario. Intentaremos aclarar todos los puntos que nos sugiere.

«El análisis de los datos se basa en la consecución de unos indicadores ideales entre FT4/TSH y FT3/TSH, pero no queda claro donde están publicados: pág. 6 línea 46-48 : citas 8 y 12, en página 8, línea 21-22: citas 7 y 11».

Las citas 8 y 12 son correctas. La primera vez que se estableció el target de 0.25 para FT4/TSH y de 0.1 para FT3/TSH fue en el artículo de Larsson *et al.*, *Large differences in laboratory utilisation between hospitals in Sweden. Clin Chem Lab Med.* 200;38:383-9.

En el trabajo de Salinas *et al.*, *Regional variations in test requiring patterns of general*

practitioners in Spain. Ups J Med Sci. 2011;116:247-51 estas metas fueron reproducidas y aplicadas a departamentos de salud españoles.

Sentimos el error cometido en la página 8, línea 21-22.

«¿En que se han basado para calcular los costes en el estudio económico?».

En el apartado PROCESAMIENTO DE LOS DATOS de MATERIAL Y MÉTODOS aparece el siguiente párrafo: «Este ahorro se calculó teniendo en cuenta únicamente el coste que supondría el reactivo, sin tener en cuenta otros costes de laboratorio (personal, fungibles...)» Tras su interesante sugerencia hemos añadido el coste por determinación.

«...que supondría el reactivo (1,9€por cada determinación de FT4), sin tener...»

Sentimos un error cometido al transcribir el número de pruebas que se ahorrarían. Son 493.295 FT4. Aparece en texto. Y supone un ahorro económico de 937.260,5€

«A menudo, la redacción es muy imprecisa... solicitada en algunas áreas... en algunos departamentos...».

Siguiendo su sugerencia hemos sustituido en el texto área por departamento de salud.

«Se menciona como causa de variabilidad en la demanda la diferente prevalencia de déficit de iodo. Se ha analizado si hay asociación entre las variaciones de la demanda y el déficit de iodo en las diferentes áreas estudiadas?».

Muy interesante observación. En esta línea se ha añadido a las limitaciones del estudio la siguiente frase «*pues no se ha analizado si hay asociación entre las variaciones de la demanda y el déficit de iodo en las diferentes áreas estudiadas*».

«Respecto a TgAb se menciona que existe controversia en su uso pero que parece que está solicitada en exceso. Se debería especificar y concretar más».

Nos parece una sugerencia muy interesante. Hemos añadido a la discusión el siguiente párrafo y una nueva referencia bibliográfica:

«La utilidad de la determinación de TgAb se restringe al seguimiento de pacientes de carcinoma diferenciado de tiroides intervenido. Si bien pueden hallarse elevaciones de los títulos de esta determinación en sujetos con tiroiditis autoinmune. Se halla presente en el 8-36 % de la población pero determinación únicamente es relevante en el paciente con carcinoma diferenciado de tiroides intervenido⁽²⁸⁾ por lo que parece que está solicitada en exceso, aunque serían necesarios más estudios».

28. Spencer C. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods – Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013;27:701-12.

Artículo 8. Strategy to improve the request of uric acid in primary care: preliminary results and evaluation through process and outcome appropriateness indicators.

De: "Robert Christenson" <RCHRISTENSON@umm.edu>

Fecha: 26 de diciembre de 2013 19:32:01 GMT+01:00

Para: salinas_mar@gva.es

Asunto: CLB-D-13-00879 - Final Decision

Ms. N.º: CLB-D-13-00879

Title: Strategy to Improve the Request of Uric Acid in Primary Care: Preliminary Results and Evaluation through Process and Outcome Appropriateness Indicators
Corresponding Author: Dr. Maria Salinas

Authors: Maria Salinas; Maite Lopez Garrigós, M.D.; Alberto Asencio; Enrique Batlle; Mauricio Minguez; Javier Lugo; Elias Salinas; Carlos Leiva-Salinas

Dear Dr. Salinas,

I am pleased to inform you that your manuscript referenced above has been accepted for publication in Clinical Biochemistry.

When your paper is published on ScienceDirect, you want to make sure it gets the attention it deserves. To help you get your message across, Elsevier has developed a new, free service called AudioSlides: brief, webcast-style presentations that are shown (publicly available) next to your published article. This format gives you the opportunity to explain your research in your own words and attract interest. You will receive an invitation email to create an AudioSlides presentation shortly. For more information and examples, please visit <http://www.elsevier.com/audioslides>.

Many thanks for submitting your interesting article to Clinical Biochemistry. We look forward to receiving additional manuscripts from your laboratory in the future.

With kind regards,

Robert Christenson,

Ph.D. Associate Editor Clinical Biochemistry



María Teresa López Garrigós

Artículo 9. Serum calcium (S-Ca), the forgotten test: preliminary results of an appropriateness strategy to detect primary hyperparathyroidism (pHPT).

April 30, 2013
María Salinas

Hospital Universitario de San Juan
Clinical Chemistry Department
Ctra Alicante-Valencia s/n
03550 San Juan de Alicante
Spain

Richard Eastell, MD
Associate Editor
Bone

Dear Prof. Eastell,

Ms. Ref. No.: BONE-D-13-00337 Title: Serum Calcium (S-Ca), the Forgotten Test: Preliminary Results of an Appropriateness Strategy to detect Primary Hyperparathyroidism (pHPT).

Thank you for the review of our manuscript (j BONE-D-13-00337). We are pleased that the referee consider the article interesting and hope that after this revision, the manuscript will be acceptable for publication in BONE.

Our responses to the specific comments of the referee with the itemized list of changes made in the manuscript are presented below. We think that the referee's criticisms have improved significantly the manuscript.

Thank you for the opportunity to consider our work potentially acceptable for publication in BONE.

We are looking forward to hearing from you soon.

Sincerely,

María Salinas, on behalf of the authors.

Reviewers' comments:

Reviewer #1:

<p>This study illustrates that if you do not measure total serum calcium you are unlikely to detect patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism.</p>	<p>Thank you very much for your comments. We think that the reviewer's criticisms have improved significantly the manuscript and we have tried to respond point by point to all his comments.</p>
<p>1) Page 3, first paragraph, last line "an increase risk of fractures and cardiovascular disease" should be sustained by appropriate references.</p>	<p>We agree with the reviewer. We have modified the sentence and we have added a four news references:</p> <p><i>«an increased risk of fractures, nephrolitiasis, cardiovascular disesase and neuropsychiatric disorders⁽⁸⁻¹¹⁾».</i></p>
<p>2) 3 Results:</p> <p>It is difficult to understand how many samples were really processed, is it 61674 or 14461?</p>	<p>Thanks for your comment. We have added the following sentences in the results section to try to clarify this point:</p>

	<p><i>«In the study period, we analysed a total of 61674 blood samples from primary care. Of these samples, 21942 included s-Ca, 7481 requested directly by the GPs and 14461 added automatically by LIS, resulting in 79 hypercalcemia results».</i></p>
<p>3) Normal values for calcium, phosphorus, PTH and 25(OH)D should be given in materials and methods.</p>	<p>We have added in M&M section: <i>«Normal values for s-Ca, P, 25-(OH)D and PTH are 2-2.5 mmol/L; 0.9-1.5 mmol/L; 30-90 ng/mL and 15-65 pg/mL respectively».</i></p>
<p>4) Patients with ignored abnormal results N= 24. Most of these patients appears to have pHPT based on hypercalcemia with unsupressed PTH levels. This should be stated.</p>	<p>We agree with the reviewer and we have added in the discussion section: <i>«...despite that these patients with ignored abnormal results appear to have pHPT based on hypercalcemia with unsupressed PTH levels».</i></p>
<p>5) The prevalence of hypercalcemia is usually expressed per thousand of population or 2,4/1000. Page 5, 4th line.</p>	<p>You are right and we agree with the reviewer. We have changed 0.24 % by 2.4/1000</p>
<p>6) It should be stated that patients with pHPT are 25(OH)D insufficient. This is</p>	<p>We have added in results section:</p>

<p>also the case for patients with ignored abnormal results N= 24.</p>	<p>- «14 diagnosed pHPT patients presented also 25(OH)D insufficiency (<20 ng/mL)».</p> <p>- «Of these ignored patients, 8 presented also 25(OH)D insufficiency».</p> <p>- «In all, the prevalence of pHPT in this population was 2.4/1000 and 25(OH)D insufficiency in diagnosed pHPT patients was 4.1/1000».</p>
---	---

Reviewer #2:

<p>While an interesting concept, I have several problems with this study design not least of which is ethical concerns. I have following concerns and comments for the authors to consider.</p>	<p>Thank you very much for your comments.</p>
<p>Why do you think your study is exempt from ethics committee approval? Do you consider it appropriate to perform a test without the consent of the subject</p>	<p>Thank you for this important comment. The study was indeed approved by the Hospital Research Committee.</p>

<p>providing a blood sample for some other reason? Surely such practice cannot be incorporated in other healthcare delivery systems.</p>	<p>We have added the following sentence in the methods section:</p> <p><i>«The study was indeed approved by the Hospital Research Committee».</i></p>
<p>Pg-3, ln-18: What is meant by "random access analysers"...were you referring to the instruments or the practice?</p>	<p>We were referring to the instruments. «Random» could be defined as an analyser where any analyte can be determined in any sequence on any specimen. We have added a new reference in text in order to clarify this issue.</p>
<p>Pg-3, ln-25: why is it “key” to continue to detect PHPT. What harm is there if mild or sub- clinical PHPT is not detected? Put it another way, what benefit is there for the patient to be diagnosed and treated at this stage of the disease?</p>	<p>We have added a new sentence: <i>«It is important to diagnose pHPT early in its clinical course as timely surgery avoids progression and complications and thus improves prognosis⁽¹¹⁻¹³⁾».</i></p>
<p>Pg-4, ln-24-29: Needless to say, the costs are grossly underestimated based on what I know about 25-OHD & PTH costs firsthand in my</p>	<p>We understand your concerns. Nevertheless, those are the real economic costs at our laboratory. Since ours is a Laboratory of the public hospital network of an area of more than</p>

<p>lab. In addition, these cost estimates may not apply to other healthcare delivery systems. Besides, if the costs are an important consideration why do you need to measure 25 OHD or serum P, which may not be necessary to understand the reason for high calcium?</p>	<p>5 million inhabitants, the cost of the reactivities is really low.</p> <p>The cost of processing 79 serum P is also certainly low, and those results are important to confirm a biochemistry pattern of pHPT. Regarding 25(OH)D, deficiency is common in patients with pHPT and is associated with higher concentrations of PTH, greater catabolic effects in cortical bone and greater anabolic effects in trabecular bone.</p> <p>We have added in discussion section: <i>«Adding P is important to confirm the biochemistry pattern of pHPT, and 25(OH)D is crucial to detect 25(OH)D deficiency. Patients with pHPT and low levels of 25(OH)D tend to have more severe bone disease and have a greater risk of developing complications after surgery such as hungry bone syndrome^(25, 26)».</i></p> <p>We have also added the following sentence to explain this potential limitation:</p> <p><i>«Another handicap is that the economic cost of our strategy may not apply to other countries or settings, since our laboratory belongs to the</i></p>
---	---

	<p><i>Public Health Network, where reactive prices are very low».</i></p>
<p>The discussion is too long and rambling with many style and syntax errors. Please consider having a colleague with proficiency in English proof read the MS.</p>	<p>We apologize. We tried to do our best.</p> <p>Despite the fact that we have added new information, we have not increased the text.</p> <p>The text has been reviewed by a colleague proficient in English.</p>
<p>Page 9-11: The citation style is not in conformity with the journal requirements; I do not think authors names should start with their initials.</p>	<p>We have carefully reviewed the guide for authors (http://www.elsevier.com/journals/bone/8756-3282/guide-for-authors#68000) in order to our citation fulfil the journal requirements.</p> <p>However, given the doubts raised, we have also included below bibliography in Vancouver Citation Style.</p>

May 13, 2013

María Salinas

Hospital Universitario de San Juan
Clinical Chemistry Department
Ctra Alicante-Valencia s/n
03550 San Juan de Alicante
Spain

Richard Eastell, MD
Associate Editor
Bone

Dear Prof. Eastell,

Ms. Ref. No.: BONE-D-13-00337R1. Title: Serum Calcium (S-Ca), the Forgotten Test: Preliminary Results of an Appropriateness Strategy to detect Primary Hyperparathyroidism (pHPT).

Thank you for the review of our manuscript (BONE-D-13-00337R1). We are pleased that the referee consider the article interesting and hope that after this revision, the manuscript will be acceptable for publication in BONE.

Our responses to the specific comments of the referee with the itemized list of changes made in the manuscript are presented below. We think that the referee's criticisms have improved significantly the manuscript.

Thank you for the opportunity to consider our work potentially acceptable for publication in BONE.

We are looking forward to hearing from you soon.

Sincerely,

María Salinas, on behalf of the authors.

Reviewers' comments:

Reviewer #1:

<p>I accept all the changes that have been done in the manuscript. However, some references are not exact:</p> <ul style="list-style-type: none">- ref. 8 should be J. Clin. Endocrinol. Metab. 94 (2009) 2306-2312.- ref. 29 should be Eur. J. Clin. Invest. 18 (1988) 39-46.	<p>Thanks for your comment. Regarding references, we sincerely apologize and we have corrected reference 8 and 29.</p>
---	--

Reviewer #2:

<p>The revised version of the MS is much improved as a result of heeding to other reviewer's and my comments. I am very relieved to know that you indeed had an IRB approval for the study. However, there are a few remaining concerns as follows.</p> <p>Pg-3; ln-33-38: I suggest as follows: «It is important to diagnose pHPT early to avoid</p>	<p>Thank you very much for your comments.</p>
---	---

<p>such potential complications⁽¹¹⁻¹³⁾». The previous sentence already lists these complications. The current tone sounds a bit «exaggeration».</p>	<p>We completely agree. We have changed the sentence.</p>
<p>Pg-5; ln-24 and Pg-8; ln-18-20: I am still unconvinced that «adding serum P». Is necessary. The original utility of serum P in the diagnosis/confirmation of PHPT was based on fasting rather than random sampled value in an era of prior to the wide availability of PTH assay. In addition, P is ubiquitous in the diet, which affects the results significantly. While I can be persuaded for adding serum 25-OHD, I am not about P. Of course, adding P adds to the cost, however small it may be. Finally, if it is a non-fasting sample the serum P result might even confuse the clinician. So, I still believe this should be deleted.</p>	<p>This is a very good comment. We have added in discussion section: «<i>However, if costs are an important consideration you do not need to measure serum P, which may not be necessary to understand the reason for high calcium</i>».</p>
<p>Pg-12; ln-48: Reference #25: perhaps a more appropriate citation would be one of the following.</p>	<p>Thanks for your comment. We have changed the reference 25 by one that suggests the reviewer.</p>

<p>* Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA, et al. Diagnosis of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. Journal of Clinical Endocrinology Metabolism. 2009;94:340-50.</p> <p>* Rao DS, Agarwal G, Talpos GB, Phillips ER, Bandeira F, Mishra SK, et al. Role of vitamin D and calcium nutrition in disease expression and parathyroid tumor growth in primary hyperparathyroidism: A global perspective. Journal of Bone and Mineral Research. 2002;17:N75-N80.</p>	
<p>Pg-13; ln-42: Acknowledgements: «contributed» instead of «contribute»</p> <p>Figure-1: «Cholecalciferol» instead of «Cholecalcipherol».</p>	<p>We are sorry. We have changed «contribute» by «contributed» in Acknowledgements section; and we have corrected the figure 1.</p>
<p>Minor Points:</p> <p>I still see several grammatical & syntax errors; please proof read again. A few examples:</p>	<p>We sincerely apologize. We have corrected all grammatical & syntax errors that have been suggested by the reviewer.</p>

<p>Pg-4; ln-39: delete «indeed»; this qualifier is not needed and superfluous.</p> <p>Pg-6; ln-36-39: «Our results agree» instead of «Our results agrees».</p> <p>Pg-7; ln-56-58: in the sentence «The fact that calcium processing is cheap (inexpensive instead) and the scarce low probability of false positive results, as shown in our study, suggest (suggests instead) the need». I suggest «inexpensive» instead of «cheap» and verb should be «suggests» instead of «suggest».</p> <p>Pg-8; ln-7: «fourth» instead of «forth».</p>	<p>We have attempted to review the grammar & syntax carefully, but it really is very difficult to write in non mother tongue language.</p>
--	--

17/01/14

El cribado poblacional de HPTP es coste-efectivo - DiarioMedico.com

enfermedad es mayor, y la periodicidad de tres años es arbitraria, pero permite que la estrategia se automodule y no se estén añadiendo determinaciones de calcio continuamente a todos los pacientes a los que se les soliciten exploraciones analíticas desde primaria*.

En el caso de que el valor de calcio fuera superior al de referencia (10.2 mg/dL), se procesaban de forma automática tres pruebas más en la misma muestra: fósforo, la hormona paratiroidea (PTH) y la 25-hidroxi-vitamina D.

Resultados

A los nueve meses de implantarse la estrategia se realizó un corte transversal para evaluar los resultados. El análisis mostró que el número de determinaciones de calcio generadas fue de 14.461 y, de ellas, 79 pacientes presentaban niveles elevados de calcio. Finalmente, un total de 34 fueron diagnosticados de HPTP.

Para comprobar si ese enfoque había sido coste-efectivo, se calculó el valor económico total del coste de los reactivos utilizados en las determinaciones bioquímicas, concluyendo que el gasto de añadir las determinaciones de calcio y las de fósforo, 25-hidroxi-vitamina D y hormona paratiroidea fue de 2.829,5 euros. Teniendo en cuenta que se obtuvieron 34 casos positivos, la conclusión es que la detección de cada caso de HPTP supuso un coste de 83,3 euros, frente al elevado coste de las complicaciones derivadas del retraso en el diagnóstico.

Una idea que se puede extender

Francisco Pomares, endocrinólogo y coautor del estudio sobre coste-efectividad del cribado de HPTP, afirma que, "en vista de los resultados que hemos obtenido, este cribado resulta una estrategia sencilla que no precisa hacer cambios en la dinámica de trabajo habitual, con un coste mínimo que además establece una normalización de la determinación de la calcemia. Por estos motivos, consideramos que sí es una idea que se puede generalizar".

☆ ☆ ☆ ☆ total | 0 comentarios | imprimir | tamaño

compartir | Like | Twitter 4

HAZ TU COMENTARIO

Escribe tu comentario

COMENTARIOS

Número de caracteres (500/500)

introduce tu comentario

Usuario logueado

ENVIAR

Condiciones de uso

- Esta es la opinión de los internautas, no de Diario Médico.
No está permitido verter comentarios contrarios a las leyes españolas o injuriantes.
Reservado el derecho a eliminar los comentarios que consideremos fuera de tema.
Para cualquier duda o sugerencia, o si encuentra mensajes inadecuados, puede escribirnos a...

Aviso Legal

En cumplimiento de lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, le comunicamos que los datos que nos facilite serán tratados e incorporados en un fichero propiedad de Unidad Editorial Revistas, S.L...

Elecciones Generales | Liga Fútbol | IBEX | Belleza - Telva | Belleza - YoDonna | Pisos Bancos | Apuestas - Jugando Voy | Ofertas Empleo | La Esfera De Los Libros | Información - Orbyt | Novedades De Tiendas Por El Mundo | Equipaciones Liga | Juegos Ps3 | Blogs De Viajes | Coches - Marcamotor.Com | Televisión - Veo Es | Revista Arte | Conferencias Y Formación | Ma Medio | Coches Segunda Mano | Lotería De Navidad | Correo Farmacéutico | DMedicina | Ippok | Orbyt Smart TV | Logintegral

Mapa Web | Contacto | Aviso Legal | Publicidad | Unidad Editorial | Web acreditada

©2014. Madrid. Unidad Editorial, Revistas

La información que figura en esta página web, está dirigida exclusivamente al profesional destinado a prescribir o dispensar medicamentos por lo que requiere una formación especializada para su interpretación. S.V.P. nº 712-L-CM concedida por la Comunidad de Madrid, autoridad competente en la materia, el 10 de junio de 1997.

Nosotros subscribimos los Principios del código HONcode. Compruébalo aquí

"Reunir a todos los interesados en las TIC y en la infancia, eso es @PediaTIC" por PediaTIC (@PediaTIC)
"Espero que el médico prescriba juegos que tengan demostrada la eficacia" por Luis Fernández Luque (@luisluque)

OPINIÓN EN DIARIOMEDICO.COM

- PANTALLAS ¿SALUDABLES? por Joan Carles March
"La Salud no se crea ni se destruye en los hospitales, sino donde vivimos, jugamos trabajamos"
POR PRESCRIPCIÓN LEGAL por Federico de Montalvo
Este aire que nos está matando
EN LOS PASILLOS DE LA BIOÉTICA por Rogelio Altisent
La medicina satisfactiva desafía al Sistema Nacional de Salud
LA GESTIÓN INCIERTA por Sergio Minué
La gestión homeopática
DIÁLOGOS DESDE PRIMARIA por Asensio López
Homeopatía: el poder de la pseudociencia
ENTRE HUMOS ANDA EL JUEGO por María Angeles Planchuelo
Para un roto y un descosido
MOTIVOS Y MOTIVACIONES por Antoni Gual
Y no pasa nada
EL ARTE DE LA CIRUGÍA por Iván Mañero
Para una buena gestión: prevención

1/9/2015

La demanda al laboratorio, incorrecta por exceso y defecto - DiarioMedico.com



DIARIO MEDICO.COM Descargar Diario Médico Orbyt BUSCA

DIARIO MEDICO Diario Médico Vademecum

INICIO | **ÁREA CIENTÍFICA** | ÁREA PROFESIONAL | OPINIÓN / PARTICIPACIÓN | MULTIMEDIA | FORMACIÓN | **DMEDICO JOVEN** | ARCHIVO | RSS |

Sanidad | Profesión | Normativa | Gestión | Entorno | La consulta | Bienvenido. [Salir] [Prefer]

Portada > Área Profesional > Sanidad

QUÉ PRUEBAS NO HACER

La demanda al laboratorio, incorrecta por exceso y defecto

Un estudio piloto de la Red de Gestión del Conocimiento en Laboratorios Clínicos de comparación de indicadores de adecuación a la demanda, realizado con 37 laboratorios de análisis clínicos de toda España ha planteado cuáles son las pruebas que no se deben realizar.

David Rodríguez Carenas | david.rodriguez@diariomedico.com | 17/06/2013 00:00

compartir Like

☆☆☆☆ | total | 0 comentarios



José Vicente García Lario, Begoña Pérez y Ippok la Comunidad para profesionales sanitarios de Madrid (Lenda)

Si la prueba de laboratorio más barata es la que no se hace, como suele decir Carmen Hernando de Larramendi, presidenta de la Sociedad Española de Dirección y Gestión de los Laboratorios Clínicos (Sediglac), ¿cuáles son las que no hay que hacer?

Eso es lo que se ha planteado un estudio piloto de la Red de Gestión del Conocimiento en Laboratorios Clínicos (Redconlab) de comparación de indicadores de adecuación a la demanda, realizado con 37 laboratorios de análisis clínicos de toda España -sobre todo de la Comunidad Valenciana- 20-. Los resultados señalan que hay una inadecuación de la demanda tanto por defecto como, sobre todo, por exceso. "El número de pruebas ha aumentado, y seguirá haciéndolo, pero los recursos se restringen", ha explicado Maite López Garrigós, del Hospital San Juan de Alicante, centro coordinador del estudio, durante la XVI Reunión Nacional de Sediglac, celebrada la semana pasada en Madrid.

A esa inadecuación "contribuyen muchos factores, como la sensación de que realizar las pruebas es fácil, la presión de algunos pacientes, la medicina defensiva y la falta de concienciación por parte del médico peticionario del coste de la autodeterminación". Y las consecuencias son bien conocidas, sobre todo el mayor riesgo para el paciente y el aumento del gasto.

Por eso, los adscritos al estudio reciben los resultados propios de esos indicadores y un informe con la media de todos los laboratorios. De ahí salen intervenciones como las que ha llevado a cabo el Hospital San Juan de Alicante, explicadas por López Garrigós. Dos botones como muestra, uno de cada color.

Intervención por exceso: las peticiones de ácido úrico desde atención primaria eran de 281,8 por cada 1.000 habitantes en el departamento alicantino. Tras consensuar con otros clínicos, se quitó este valor del análisis básico y al tiempo se evaluaron sus peticiones respecto a las solicitudes de glucosa. Tanto esto como la prescripción de alopurinol descendieron, evitando tratamientos innecesarios.

Intervención por defecto: desde atención primaria había 46,5 peticiones de calcio sérico por cada 1.000 habitantes. Tras consensuarlo con otros clínicos, se les pidió automáticamente a los pacientes mayores de 45 años a los que no se les había solicitado en los últimos tres años. Si los valores sobrepasaban los 10,2 miligramos por decilitro -hipercalcemia- se actuaba. "Los profesionales del laboratorio también debemos ayudar a identificar claves", ha concluido López Garrigós.

Extensión

TU ESPECIALIDAD AL MINUTO

- CARDIOLOGÍA
- MEDICINA DE FAMILIA
- NEUROLOGÍA
- SALUD MENTAL

MÁS SOBRE SANIDAD

Navarra y Gobierno abren diálogo sobre los 'sin papeles' por José A. Plaza | [japlaza@unidadeditorial.es](#)
Debatirán sobre la ley del Parlamento foral contra el Real Decreto 16/2012. Es un paso previo al posible recurso al TC por parte del Ejecutivo central.

Residuos acumulados paralizan los quirófanos en Arrixaca de Murcia por Redacción

ENCUENTROS DIGITALES

Leopoldo Guimaraens
Jueves, 10-9-2015 (11:00h)

Director del Servicio de Neuroangiografía Diagnóstica y Terapéutica del Hospital General de Cataluña (IDC). Envíe sus preguntas. [Ir a la i](#)

ENCUENTROS ANTERIORES

Manuel Sanchez Luna

"Reunir a todos los interesados en las TIC y en la infancia, eso es @PediaTIC" por PediaTIC (@PediaTIC)

"Espero que el médico prescriba juegos que tengan demostrada la eficacia" por Luis Fernández Luque (@luisluque)

OPINIÓN EN DIARIOMEDICO.COM

- PANTALLAS ¿SALUDABLES? por Joan Carles March Poesía para la salud
- TRIBUNAL CONSTITUCIONAL por Federico de Montalvo La objeción de conciencia, un debate que no cesa
- EN LOS PASILLOS DE LA BIOÉTICA por Rogelio Attisent David Sackett
- LA GESTIÓN INCIERTA por Sergio Minué Frankenstein en la consulta
- DIÁLOGOS DESDE PRIMARIA por Asensio López Una nueva etapa: ¿De la gran mentira a esperanza?

<http://www.diariomedico.com/2013/06/17/area-profesional/sanidad/demanda-laboratorio-incorrecta-exceso-defecto>

1/2

1/9/2015

La demanda al laboratorio, incorrecta por exceso y defecto - DiarioMedico.com

Intervenciones como éstas demuestran la utilidad del estudio, pero también piden a gritos más participación: "No tiene sentido si no se incrementa la participación en el estudio", ha comentado al respecto Amalia Andrade, del Complejo Hospitalario de Vigo. "Si se logra, se podrán hacer comparaciones entre comunidades autónomas y entre los centros de una misma comunidad". En la misma línea, María Salinas, jefa del Servicio de Análisis Clínicos de San Juan de Alicante, ha animado a participar a otros hospitales, pero también al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

En el capítulo de las soluciones a la inadecuación de la demanda, Begoña PérezRemón, del Hospital Arnau de Vilanova, en Lérida, ha planteado que hay que hacer una gestión integral de las peticiones, incluyendo a todos los niveles asistenciales. "Esto se logra si los protocolos de gestión se incorporan a los sistemas de información y si los profesionales del laboratorio, que debemos implicarnos, somos conocidos por el resto de compañeros".

El avance electrónico

En Andalucía los laboratorios emplean el módulo de pruebas analíticas (MPA) de Diraya (soporte de la historia clínica electrónica de la región), que permite la petición y el acceso de los análisis clínicos de forma electrónica, con lo que ello supone en rapidez, por ejemplo... Pero no es suficiente: "Debemos hacer benchmarking", explica José Vicente García Lario, del Hospital Virgen de las Nieves, de Granada. En el futuro "permitirá establecer carteras de servicios comunes por niveles asistenciales, obtener estadísticas centralizadas y desarrollar herramientas según el histórico de resultados analíticos".

☆☆☆☆ |votal | 0 comentarios

imprimir | tamaño

HAZ TU COMENTARIO

Escribe tu comentario

COMENTARIOS

Número de caracteres (500/500)

introduce tu comentario

Usuario logueado

ENVIAR

Aviso Legal

En cumplimiento de lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, le comunicamos que los datos que nos facilite serán tratados e incorporados en un fichero propiedad de Unidad Editorial Revistas, S.L., empresa editora de Diario Médico y Diariomedico.com con domicilio en Madrid, Avenida de San Luis 25, (28033), a los efectos de poder proporcionarle nuestros servicios. El usuario podrá ejercitar sus derechos de acceso, rectificación y cancelación de datos personales mediante el correo electrónico dminternet@unidadeditorial.es.

Elecciones Generales | Liga Fútbol | IBEX | Belleza - Telva | Belleza - YoDona | Pisos Bancos | Apuestas - Jugando Voy | Ofertas Empleo | La Esfera De Los Libros | Información - Orbyt | Novedades De Tiendas Por El Mundo | Equipaciones Liga | Juegos Pa3 | Blogs De Viajes | Coches - Marcamotor.Com | Televisión - Veo.Es | Revista Arte | Conferencias Y Formación | Mast Medió | Coches Segunda Mano | Lotería De Navidad | Corno Farmacéutico | DMedicina | Ippok | Orbyt Smart TV | Logintegral

Mapa Web | Contacto | Política De Privacidad | Publicidad | Unidad Editorial | Términos Y Condiciones De Uso | Política De Cookies Web acreditada por la AENOR

© Septiembre 2015 Unidad Editorial Revistas, S.L.U. Todos los derechos reservados.

La información que figura en esta página web, está dirigida exclusivamente al profesional destinado a prescribir o dispensar medicamentos por lo que requiere una formación especializada para su correcta interpretación. S.V.P. nº 712-L-CM concedida por la Comunidad de Madrid, autoridad competente en la materia, el 10 de junio de 1997.

Nosotros subscribimos los Principios del código HONcode. Compruébelo aquí.

ENTRE HUMOS ANDA EL JUEGO por María Ángeles Planchuelo La rentabilidad de los impuestos del tabaco
MOTIVOS Y MOTIVACIONES por Antoni Gual Desconectar o no desconectar. Esa es la cuestión
EL ARTE DE LA CIRUGÍA por Iván Mañero ¿Estamos perdiendo nuestra sanidad?

9/1/2015

Optimizar la petición de análisis ahorra costes - DiarioMedico.com

Descargar Diario Médico Gratis!

DIARIO MEDICO.COM

DIARIO MEDICO Diario Médico Vademecum

[INICIO](#) | [ÁREA CIENTÍFICA](#) | [ÁREA PROFESIONAL](#) | [OPINIÓN / PARTICIPACIÓN](#) | [MULTIMEDIA](#) | [FORMACIÓN](#) | [CORREO MEDICO](#) | [ARCHIVO](#) | [RSS](#) | [f](#)

Bienvenido/
[\[Salir\]](#) | [Prefer](#)

Portada > Área Profesional > Gestión

[Imprimir](#) | [tamaño](#)

GASTO SANITARIO

Optimizar la petición de análisis ahorra costes

El San Juan de Alicante reduce su gasto en reactivos más de 15.000 euros al año colaborando con primaria.

Enrique Mezquita. Alicante | dmredaccion@diariomedico.com | 09/01/2015 00:00

[compartir](#) [in](#) [+](#) [Compartir](#) Like < 0 [Seguir a @ppokC](#)

[Imprimir](#) | [tamaño](#)

☆☆☆☆ [votar](#) | 0 [comentarios](#)

Maite López y María Salinas, del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital San Juan de Alicante. (DM)

En un contexto de racionalización del gasto sanitario, las medidas enfocadas a adecuar la demanda de pruebas diagnósticas a las necesidades reales de los pacientes y sin perder calidad y servicio, son un objetivo de gran calado. Además, esta búsqueda reclama la coordinación y colaboración entre profesionales y niveles asistenciales. Un buen ejemplo lo representa el Hospital Universitario San Juan de Alicante, que ha desarrollado una intervención para adecuar la solicitud de pruebas de laboratorio en colaboración con atención primaria. Según los resultados, ha permitido lograr esa adecuación y, además, un importante ahorro económico.

[VISTA:](#)
[MÁS TEXTO](#) | [MÁS VISUAL](#)

Así, se ha realizado una comparación entre los dos años previos a la estrategia (2010 y 2011) y los resultados obtenidos.

Ippok la Comunidad para profesionales sanitario de dos años, participa aquí.

teniendo en cuenta únicamente el gasto en reactivo, que es lo que más fácilmente se puede cuantificar", según María Salinas, jefa del Servicio de Análisis Clínicos. Además, tras la implantación de la estrategia los resultados de los indicadores se aproximan a las recomendaciones.

Se comparó la demanda de pruebas al Laboratorio de San Juan con de otros departamentos y la evidencia científica disponible para adecuar las solicitudes

Proceso

Mediante reuniones entre los profesionales implicados, en las que se comparó la demanda de pruebas al Laboratorio de San Juan con la demanda a otros departamentos y consultando la evidencia científica disponible, se decidió adecuar la solicitud de una serie de determinaciones, entre las que se encuentran la aspartato aminotransferasa (AST), la gamma-glutamil transpeptidasa y el hierro.

Maite López, facultativo del Servicio de Análisis Clínicos, ha señalado a Diario Médico: "La adecuación de la demanda de pruebas es una necesidad en el momento actual, debido a que las solicitudes de análisis innecesarios hacen que los costes aumenten sin que los resultados en salud mejoren. Para esta tarea de adecuación es imprescindible que los profesionales clínicos y los de laboratorio trabajen conjuntamente".

Por ejemplo, "la ratio AST/ALT (alanina aminotransferasa) en nuestro departamento era 1, la mayor de los ocho departamentos de la Comunidad Valenciana y muy superior a la meta indicada en la literatura (0,25)". A partir de ahí, se decidió rediseñar los perfiles de solicitud de pruebas al laboratorio desde primaria, eliminando aquéllas

MÁS SOBRE GESTIÓN

Seguros da luz verde a la compra de AMIC por PSN
por Redacción

PSN ha materializado la compra de la totalidad de AMIC anunciada en julio de 2014 tras recibir el visto bueno de la Dirección General de Seguros.

La fusión de Medtronic y Covidien, un negocio más cerca
por Redacción [Seguir a @](#)

ENCUENTROS DIGITALES

Laureano Molins Jueves, 15-1-2015 (11:00h)

El jefe de Servicio de Cirugía Torácica IDOSalud Sagrado Corazón y del Clínico de Barcelona, hablará sobre el uso de videotoracoscopia en el tratamiento del cáncer de pulmón y otras enfermedades, así como sobre el tratamiento de exceso de sudoración. [Envíe sus preguntas.](#)

[Ir a la l](#)

ENCUENTROS ANTERIORES

Óscar Fernández

http://www.diariomedico.com/2015/01/09/area-profesional/gestion/optimizar-la-peticion-de-analisis-ahorra-costes

1/2

9/1/2015

Optimizar la petición de análisis ahorra costes - DiarioMedico.com

cuya demanda era innecesaria. Salinas detalla que "se eliminó del perfil básico de salud la AST, dejando únicamente la ALT, que es la prueba recomendada para el cribado de enfermedad hepática. Si la ALT está por encima del valor de referencia, la AST se añade de nuevo".

☆☆☆☆ total | 0 comentarios

imprimir tamaño

HAZ TU COMENTARIO

Escribe tu comentario

COMENTARIOS

Número de caracteres (500/500)

introduce tu comentario

Usuario logueado

ENVIAR

Condiciones de uso

- Esta es la opinión de los internautas, no de Diario Médico.
- No está permitido verter comentarios contrarios a las leyes españolas o injuriantes.
- Reservado el derecho a eliminar los comentarios que consideremos fuera de tema.
- Para cualquier duda o sugerencia, o si encuentra mensajes inadecuados, puede escribirnos a dminternet@unidadeditorial.es

Aviso Legal

En cumplimiento de lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, le comunicamos que los datos que nos facilite serán tratados e incorporados en un fichero propiedad de Unidad Editorial Revistas, S.L., empresa editora de Diario Médico y Diariomedico.com con domicilio en Madrid, Avenida de San Luis 25, (28033), a los efectos de poder proporcionarles nuestros servicios. El usuario podrá ejercitar sus derechos de acceso, rectificación y cancelación de datos personales mediante el correo electrónico dminternet@unidadeditorial.es.

"Reunir a todos los interesados en las TIC y en la infancia, eso es @PediaTIC" por [PediaTIC \(@PediaTIC\)](#)

"Espero que el médico prescriba juegos que tengan demostrada la eficacia" por [Luis Fernández Luque \(@luisluque\)](#)

OPINIÓN EN DIARIOMEDICO.COM



PANTALLAS ¿SALUDABLES? por [Joan Carles March](#)
Pacientes expertos, ¿sueño o pesadilla?



TRIBUNAL CONSTITUCIONAL por [Federico de Montalvo](#)
La objeción de conciencia, un debate que no cesa



EN LOS PASILLOS DE LA BIOÉTICA por [Rogelio Altisent](#)
¿Puedo ser el médico de mi suegra?



LA GESTIÓN INCIERTA por [Sergio Minué](#)
Frankenstein en la consulta



DIÁLOGOS DESDE PRIMARIA por [Asensio López](#)
Bienvenido Señor Alonso



ENTRE HUMOS ANDA EL JUEGO por [María Ángeles Planchuelo](#)
La rentabilidad de los impuestos del tabaco



MOTIVOS Y MOTIVACIONES por [Antoni Gual](#)
Desconectar o no desconectar. Esa es la cuestión



EL ARTE DE LA CIRUGÍA por [Iván Mañero](#)
¿Estamos perdiendo nuestra sanidad?

Elecciones Generales | Liga Fútbol | IBEX | Belleza - Telva | Belleza - YoDona | Pisos Bancos | Apuestas - Jugando Voy | Ofertas Empleo | La Esfera De Los Libros | Información - Orbyt | Novedades De Tiendas Por El Mundo | Equipaciones Liga | Juegos Pa3 | Blogs De Viajes | Coches - Marcamotor.Com | Televisión - Veo.Es | Revista Arte | Conferencias Y Formación | Ma Medio | Coches Segunda Mano | Lotería De Navidad | Correo Farmacéutico | DMedicina | Ippok | Orbyt Smart TV | Logintegral

Mapa Web | Contacto | Aviso Legal | Publicidad | Unidad Editorial

©2015. Madrid. Unidad Editorial, Revistas

La información que figura en esta página web, está dirigida exclusivamente al profesional destinado a prescribir o dispensar medicamentos por lo que requiere una formación especializada para su interpretación. S.V.P. nº 712-L-CM concedida por la Comunidad de Madrid, autoridad competente en la materia, el 10 de junio de 1997.

Nosotros subscribimos los Principios del código HONcode. Compruébelo aquí.

17/01/14

Sant Joan analiza el calcio de sus pacientes - Informacion.es

¿Quieres mejorar tu calidad de vida? Te cuidamos

Hemeroteca | Suscríbete | Clasificados | Miércoles, 15 enero 2014 | Cartelera | TV | Tráfico | Identifícate o Regístrate

www.informacion.es

INFORMACIÓN

Alicante | Actualidad | Deportes | Economía | Opinión | Ocio | Vida y estilo | Comunidad | Multimedia | Servicios

Alicante 17 / 10° | Elche 18 / 9° | Benidorm 14 / 10°

Alicante Elche Vega Baja Benidorm/Marina Baixa Alcoy/Comtat/Foia Elda/Vinalopó L'Alacantí Baix Vinalopó Marina Alta Titulares

Información » Alicante

VOTE ESTA NOTICIA ★★★★★

Tweet 3 | Recomendar 68

Sant Joan analiza el calcio de sus pacientes

El hospital implanta un programa para detectar una enfermedad que degenera en osteoporosis y cálculos renales

PINO ALBEROLA | 15.01.2014 | 09:51

Con una sencilla prueba se evitan males mayores. El Hospital de Sant Joan ha puesto en marcha en todos los centros del salud del departamento un plan para detectar el hiperparatiroidismo primario (Hptp), una enfermedad endocrina que si no es tratada a tiempo deriva en patologías tan frecuentes como la osteoporosis, los cálculos renales o en complicaciones cardiovasculares y psiquiátricas, entre otras.

Lo más llamativo de este sistema de cribado es su sencillez y bajo coste. Y es que el diagnóstico precoz de esta dolencia se puede determinar a partir de unas elevadas concentraciones de calcio en sangre. «Lo que hemos hecho es añadir el calcio a todas las peticiones de analíticas de sangre que generan los médicos de familia en personas mayores de 45 años a quienes no se les ha realizado esta determinación en los tres años previos», explican Maite López, adjunta del servicio de Análisis Clínicos del Hospital de Sant Joan y Francisco Pomares, endocrinólogo en el centro sanitario.



Equipo responsable del nuevo sistema de cribado en el Hospital de Sant Joan. ISABEL RAMÓN

Hasta el momento no existía una rutina para pedir esta prueba, que por otro lado es muy económica. «Su coste es de apenas 10 céntimos», señalan los especialistas. Un programa informático detecta automáticamente a qué pacientes se les tiene que medir el calcio, por lo que tampoco resta tiempo a las agendas de los médicos de familia. Si un enfermo tiene altos niveles de calcio en sangre el servicio de Endocrinología, dirigido por José Ramón Domínguez, realiza un estudio más amplio para confirmar el diagnóstico de esta enfermedad.

Desde que se implantó el programa, «34 pacientes han sido diagnosticados de Hptp gracias a estas pruebas», explica María Salinas, responsable del servicio de Análisis Clínicos del Hospital de Sant Joan. El tratamiento de esta dolencia, una vez diagnosticada, es sencillo y consiste en extirpar quirúrgicamente la glándula endocrina que está afectada. Si el paciente no puede ser operado por algún tipo de contraindicación «puede ser tratado a través de fármacos», señala Salinas. Lo importante es detectar cuanto antes esta dolencia. Y es que, el mayor problema de la Hptp, «es que durante años puede pasar desapercibida, ya que no da síntomas evidentes». Los responsables de este protocolo, destacan el ahorro de costes que supone, ya que en total el gasto por cada uno de los pacientes diagnosticados ha sido de cien euros, frente al enorme gasto que hubiera generado, por ejemplo, una rotura de cadera.

Para la implantación de este sistema de cribado, Maite López y Francisco Pomares han realizado un estudio que acaba de ser publicado en la revista americana Bone bajo el título «El calcio en suero (S-Ca), la prueba olvidada: resultados preliminares de una estrategia de adecuación para detectar hiperparatiroidismo primario».

Comentarios

Para comentar debes [iniciar sesión](#) o [registrarte](#) si aún no tienes una cuenta.

Los comentarios están sujetos a moderación previa y deben cumplir las [Normas de Participación](#)

HEMEROTECA

[Volver a la Edición Actual](#)

Publicidad

Lo último | Lo más leído | Lo más votado

1. Crece un 13,7% el número de pasajeros "low cost" en El Alet
2. El juzgado reactiva la investigación por tráfico de influencias a Hernández Mateo
3. Cientos de vecinos piden al alcalde de Burgos que dimita
4. Google diseña unas lentillas inteligentes para diabéticos
5. Miles de personas evacuadas en California por un incendio
6. Adelgazar sin cirugía: el láser lipolítico
7. Días en blanco
8. Hollande y Gayet iniciaron su idilio en 2011, según 'Closer'
9. Una enfermera detenida por el robo de carteras y joyas
10. Un nuevo año en Finestrat

¿Qué hacer hoy?

Alicante - Venta de pisos

44 000 € Ver

Alicante - Alquiler de pisos

450 € Ver

bi
POPIA
EA



Bibliografía

1. Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Rubboli F. Errors in laboratory medicine. *Clin Chem.* 2002; 48(5): 691-698.
2. Forsman RW. Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations? *Clin Chem.* 1996; 42(5): 813-816.
3. Young DS, Sachais BS, Jefferies LC. Laboratory costs in the context of disease. *Clin Chem.* 2000; 46(7): 967-975.
4. Rodríguez Espinosa J. El laboratorio clínico: uso y abuso, modelos de gestión y gasto sanitario. *Med Clin (Barc).* 2005; 125(16): 622-625.
5. Larsson A, Palmer M, Hulten G, Tryding N. Large differences in laboratory utilisation between hospitals in Sweden. *Clin Chem Lab Med.* 2000; 38(5): 383-389.
6. Bates DW, Boyle D, Rittenberg E, Kuperman G, Luf NM, Menkin V, et al. What proportion of common diagnostic tests appear redundant? *Am J Med.* 1998; 104(4): 361-368.
7. Smellie WSA. Appropriateness of test use in pathology: a new era or reinventing the wheel? *Ann Clin Biochem.* 2003; 40(6): 585-592.
8. Smellie WSA. Demand management and test request rationalization. *Ann Clin Biochem.* 2012; 49(Pt 4): 323-336.
9. Van Walraven C, Naylor D. Do we know what inappropriate laboratory utilisation is? *JAMA.* 1998; 280(6): 550-558.

10. Jackson BR. Managing laboratory test use: principles and tools. *Clin Lab Med.* 2007; 27(4): 733-748.
11. Salinas M, López-Garrigós M, Pormares 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(1): 73-76.
12. Meneu R. Variabilidad en las decisiones médicas y su repercusión sobre las poblaciones. Barcelona: Masson; 2002. ISBN 84-458-1217-3.
13. Marion J, Peiro S, Marquez S, Meneu R. Variaciones en la práctica médica: importancia, causas e implicaciones. *Med Clin (Barc).* 1998; 110(10): 382-390.
14. Mcpherson K. Cómo debería modificarse la política sanitaria ante la evidencia de variaciones en la práctica médica. *Var Pract Med.* 1995; 7: 9-17.
15. Librero J, Rivas F, Peiró S, Allepuz A, Montes Y, Bernal-Delgado E, et al. por el grupo VPC-IRYSS. Metodología en el Atlas VPC. *Atlas Var Pract Med Sist Nac Salud.* 2005; 1(1): 43-48.
16. Rengel Díaz G, García González J, Ramírez Arroyo JA. Variaciones en la práctica médica y sus implicaciones en la clínica. *Enfermería Docente.* 2011; 93: 31-35.
17. Glover JA. The incidence of tonsillectomy in school children. *Proc R Soc Med.* 1938; 31(10): 1219-1236.
18. Wennberg JE, Blowers L, Parker R, Gittelsohn AM. Changes in tonsillectomy rates associated with feedback and review. *Pediatrics.* 1977; 59(6): 821-826.

19. Wennberg JE, Gittelsohn A. Small area variations in health care delivery; a population-based health information system can guide planning and regulatory decision making. *Science*. 1973; 182: 1102-1108.
20. The Dartmouth Atlas of Health Care. The Dartmouth Institute for Health Policy and Clinical Practice. Dartmouth Medical School [en línea]. Disponible en: <<http://www.dartmouthatlas.org>>. [Fecha de consulta: 20-1-2015].
21. NHS Atlas of Variation in Healthcare Series [en línea]. Disponible en: <<http://www.rightcare.nhs.uk/index.php/nhs-atlas>>. [Fecha de consulta: 20-1-2015]
22. Sirovich BE, Gottlieb DJ, Welch HG, Fisher ES. Regional variations in health care intensity and physician perceptions of quality of care. *Ann Intern Med*. 2006; 144(9): 641-649.
23. Song Y, Skinner J, Bynum J, Sutherland J, Wennberg JE, Fisher ES. Regional variations in diagnostic practices. *N Engl J Med*. 2010; 363(1): 45-53.
24. McPherson K, Wennberg JE, Hovind OB, Clifford P. Small area variation in the use of common surgical procedures: an international comparison of New England, England and Norway. *N Engl J Med*. 1982; 307(21): 1310-1314.
25. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de morbilidad hospitalaria [en línea]. Disponible en: <<http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p414&file=inebase>>.
26. Sarría Santamera A. ¿Por qué se hospitalizan los niños en España? *An Esp Pediatr*. 1996; 45: 264-268.

27. Compañ L, Peiró S, Meneu R. Variaciones geográficas en hospitalizaciones quirúrgicas en ancianos (1985-1989). *Rev Gerontol.* 1995; 5: 166-170.
28. Jané E, Barba G, Salvador X, Salas T, Sánchez E, Bustins M. Variaciones en la tasa de hospitalización por procedimientos quirúrgicos seleccionados. Aplicación del análisis de áreas pequeñas. *Gac Sanit.* 1996; 135(10): 211-219.
29. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud [en línea]. Disponible en: <<http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/home.htm>>.
30. Atlas de Variaciones en la Práctica Médica en el Sistema Nacional de Salud [en línea]. Disponible en: <<http://www.atlasVPC.org>>. [Fecha de consulta: 20-1-2015].
31. Wennberg JE, Gittelsohn AM. Variations in medical care among small areas. *Sci Am.* 1982; 264: 100-111.
32. Wennberg JE. Variation in surgical practice: a proposal for action. En: Frenkel ML, editor. *Surgical care in the United States: a policy perspective*. Baltimore: The John Hopkins University Press; 1988, pp. 58-79.
33. McPherson, Strong PM, Jones L. Do cholecystectomy rates correlate with geographic variations in prevalence of gallstones? *Lancet.* 1984; 2(8411): 1092-1093.
34. Wennberg JE. Population illness rates do no explain population hospitalization rates. A comment on Mark Blumberg's thesis that morbidity adjusters are need to interpret small área variations. *Med Care.* 1987; 25: 354-359.
35. Wilson P, Tedeschi P. Community correlates of hospital use. *Health Serv Res.* 1984; 19(3): 333-355.

36. Bernard AM, Hayward RA, Rosevear JS, Anderson JE, McMahon L. Gender and hospital resource use. *Evaluation Health Profession*. 1993; 16(2): 177-189.
37. Yergan J, Flood AB, Logerfo JP. Relationship between patient race and the intensity of hospital services. *Med Care*. 1987; 25(7): 592-603.
38. Bunker JP, Brown BW. The physician patient as informed consumer of surgical services. *N Engl J Med*. 1974; 290(19): 1051-1055.
39. Hart JT. The inverse care law. *Lancet*. 1971; 297(7696): 405-412.
40. Roemer R, Shain M. Hospital costs related to the supply of beds. *Modern Hospital*. 1959; 92(4): 71-73.
41. Flood AB, Scott WR, Ewy W. Does practice make perfect? Part I: the relation between hospital volume and outcomes for selected diagnostic categories. *Med Care*. 1984; 22(2): 98-114.
42. Hughes RG, Hunt SS, Luft HS. Effects of surgeon volume and hospital volume on quality of care in hospitals. *Med Care*. 1987; 25(6): 489-503.
43. Delgado Vila R. Variación en la práctica de atención sanitaria. En: Libro de Ponencias: XII Congreso Nacional de la Sociedad española de Calidad Asistencial. Valencia; 1995. p. 123.
44. McPherson K. The best and the enemy of the good: randomized controlled trials, uncertainty, and assessing the role of patient choice in medical decision making. *J Epidemiol Community Health*. 1994; 48(1): 6-15.

45. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996; 312(7023): 71-72.

46. Appleby J, Raleigh V, Frosini F, Bevan G, Gao H, Lyscom T. Variations in health care. The good, the bad and the inexplicable. Londres: King's Fund; 2011.

47. Verstappen WH, ter Riet G, Dubois WI, Winkens R, Grol RP, van der Weijden T. Variation in test ordering behaviour of GPs: professional or context-related factors? *Fam Pract*. 2004; 21(4): 387-395.

48. Leurquin P, van Casteren V, de Maeseneer J, Eurosentinel Study Group. Use of blood tests in general practice: a collaborative study in eight European countries. *Br J Gen Pract*. 1995; 45(390): 21-25.

49. Smellie WSA, Galloway MJ, Chinn D. Benchmarking general practice use of pathology services: a model for monitoring change. *J Clin Pathol*. 2000; 53(6): 476-480.

50. Smellie WSA, Clark G, McNulty CAM. Inequalities of primary care microbiology testing between hospital catchment areas. *J Clin Pathol* 2003; 56(12): 933-936.

51. Ortolá Devesa JB, Huguet Ballester J, Gómez Gómez AE, Egea Caparrós JM, Benedito Rodríguez JE, Arcas García F. Variabilidad en la solicitud de exploraciones analíticas entre zonas básicas de salud [comunicación]. En: Libro de Ponencias:II Congreso Regional de Calidad Asistencial. Murcia; 1999. pp. 22-24

52. 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(4): 247-251.

53. Larsson A. What can we learn from studies on regional differences in the utilization of laboratory tests? *Ups J Med Sci.* 2011; 116(4): 225-226.
54. Salinas M, López Garrigós M, Tormo C, Uris J. Primary care use of laboratory tests in Spain: measurement through appropriateness indicators. *Clin Lab.* 2014; 60(3): 483-490.
55. Salinas M, López Garrigós M, Uris J; 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; 50(Pt 4): 353-359.
56. Chassin MR, Kosecoff J, Park RE, Winslow CM, Kahn KL, Merrick NJ, Keeseey J, Fink A, Solomon DH, Brook RH. Does Inappropriate Use Explain Geographic Variations in the Use of Health Care Services? A Study of Three Procedures. *JAMA.* 1987; 258(18): 2533-2537.
57. Wennberg J. Time to tackle unwarranted variations in practice. *BMJ.* 2011; 342: d1513.
58. Rang M. The Ulysses syndrome. *Can Med Assoc J.* 1972; 106(9): 122-123.
59. 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(12): 1481-1483.
60. Salinas M, López Garrigós M, Uris J, Leiva-Salinas C. La seguridad del laboratorio clave en la seguridad del paciente. *Rev Calid Asist.* 2013; 28(1): 63-64.

61. Salinas M, López-Garrigós M, Leiva-Salinas C. Resultados Falsos Positivos: El Síndrome del Enfermo Imaginario. *Aten Primaria*. 2013; 45(10): 542.
62. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. *Overdiagnosed: Making People Sick in the Pursuit of Health*. Boston: Beacon Press; 2011.
63. Goodlee F. Preventing overdiagnosis. *BMJ*. 2012; 344: e3783.
64. Elmore JG, Fletcher SW. Overdiagnosis in Breast Cancer Screening: Time to Tackle an Underappreciated Harm. *Ann Intern Med*. 2012; 156(7): 536-537.
65. Schwartz LM, Woloshin S. Changing disease definitions: implications for disease prevalence: analysis of the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Effect Clin Pract*. 1999; 2(2): 76-85.
66. Jørgensen K, Gøtzsche P. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ*. 2009; 339: b2587.
67. Woolfe S, Harris R. The harms of screening. *JAMA*. 2012; 307(6): 565-566.
68. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med*. 2012; 125(12): 1205-1213.
69. Welch G, Black W. Overdiagnosis in cancer. *JNCI*. 2010; 102(9): 605-613.
70. Bishop TF, Fedman AD, Keyhani S. Physician's views on defensive medicine: a national survey. *Arch Intern Med*. 2010; 170(12): 1081-1083.
71. Moloney TW, Rogers DE. Medical technology: a different view of the contentious debate over costs. *N Engl J Med*. 1979; 301(26): 1413-1419.

72. Lundberg GD. Acting on significant laboratory results. *JAMA*. 1981; 245(17): 1762-1763.
73. Lundberg GD. How clinicians should use the diagnostic laboratory in a changing medical world. *Clin Chim Acta*. 1999; 280(1-2): 3-11.
74. Laposata M, Dighe A. «Pre-pre» and «post-post» analytical error: high-incidence patient safety hazards involving the clinical laboratory. *Clin Chem Lab Med*. 2007; 45(6): 712-719.
75. Stroobants AK, Goldschmidt HM, Plebani M. Error budget calculations in laboratory medicine: linking the concepts of biological variation and allowable medical errors. *Clin Chim Acta*. 2003; 333(2): 169-176.
76. Gandhi TK, Kachalia A, Thomas EJ, Puopolo AL, Yoon C, Brennan TA, et al. Missed and delayed diagnoses in the ambulatory setting: a study of closed malpractice claims. *Ann Intern Med*. 2006; 145(7): 488-496.
77. Hickner J, Graham DG, Elder NC, Brandt E, Emsermann CB, Dovey S, 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(3): 194-200.
78. Kachalia A, Gandhi TK, Puopolo AL, Yoon C, Thomas EJ, Griffey R, et al. Missed and delayed diagnoses in the emergency department: a study of closed malpractice claims from 4 liability insurers. *Ann Emerg Med*. 2007; 49(2): 196-205.

79. 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.

80. Rachna A. Measurement of Errors in Clinical Laboratories. *Indian J Clin Biochem.* 2013; 28(3): 227-234.

81. Plebani M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine. *Ann Clin Biochem.* 2010; 47(Pt 2): 101-110.

82. O'Kaine M. The reporting, classification and grading of quality failures in the medical laboratory. *Clin Chim Acta.* 2009; 404: 28-31.

83. Sciacovelli L, Plebani M. The IFCC Working Group on laboratory errors and patient safety. *Clin Chim Acta.* 2009; 404(1): 79-85.

84. Carraro P, Plebani M. Errors in a stat laboratory: Types and frequencies 10 years later. *Clin Chem.* 2007; 53(7): 1338-1342.

85. Miyakis S, Karamanof G, Lontos M, Mountokalakis TD. Factors contributing to inappropriate ordering of tests in an academic medical department and the effect of an educational feedback strategy. *Postgrad Med J.* 2006; 82(974): 823-829.

86. Castellví-Boada JM, Castells-Oliveres X. Appropriateness of physicians' requests of laboratory examinations in primary health care: an over- and under-utilization study. *Clin Chem Lab Med.* 1999; 37(1): 65-69.

87. Fryer AA, Fahmy WH. Managing demand for pathology test: financial imperative or duty of care? *Ann Clin Biochem.* 2009; 46: 435-437.

88. Horvath AR. From Evidence to Best Practice in Laboratory Medicine. *Clin Biochem Rev.* 2013; 34(2): 47-60.
89. Fryer AA, Smellie WSA. Managing demand for laboratory tests: a laboratory toolkit. *J Clin Pathol.* 2013; 66(1): 62-72.
90. Hampton JR, Harrison MJ, Mitchell JR, et al. Relative contributions of history-taking, physical examination, and laboratory investigation to diagnosis and management of medical outpatients. *Br Med J.* 1975; 2(5969): 486-489.
91. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 1 diabetes (CG15) [en línea]. Disponible en: <<http://guidance.nice.org.uk/CG15>>. [Fecha de acceso: agosto de 2012].
92. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes (CG66) [en línea]. Disponible en: <<http://guidance.nice.org.uk/CG66>>. [Fecha de acceso: agosto de 2012].
93. Smellie WS, Finnigan DI, Wilson D, et al. Methodology for constructing guidance. *J Clin Pathol.* 2005; 58(3): 249-253.
94. Whiting P, Toerien M, de Salis I, Sterne JAC, Dieppe P, Egger M. A review identifies and classifies reasons for ordering diagnostic tests. *J Clin Epidemiol.* 2007; 60(10): 981-989.
95. García-Raja A et al. Uso adecuado del laboratorio clínico: necesidad y tendencias *Rev Lab Clin.* 2008; 1(2): 75-82.

96. Caballé I, Ibern P. Estrategia empresarial en el laboratorio clínico. En: Caballé I, editor. Gestión del laboratorio clínico. Barcelona: Elsevier Masson; 2007.

97. Stair TO. Reduction of redundant laboratory orders by access to computerized patient records. *J Emerg Med.* 1998; 16(6): 895-897.

98. Howanitz JH, Howanitz PJ. Laboratory results. Timeliness as a quality attribute and strategy. *Am J Clin Pathol.* 2001; 116(3): 311-315.

99. Manor PG. Turnaround times in the laboratory: a review of the literature. *Clin Lab Sci.* 1999; 12(2): 85-89.

100. Weydert JA, Nobbs ND, Feld R, Kemp JD, Neilson EG, Johnson KB, et al. A simple, focused, computerized query to detect overutilization of laboratory tests. *Arch Pathol Lab Med.* 2005; 129: 1141-1143.

101. Van Walraven C, Raymond M. Population-based study of repeat laboratory testing. *Clin Chem* 2003; 49(12): 1997-2005.

102. Fraser FG. The nature of BV. En: Fraser CG. Biological variation: from principles to practice. Washington: AACC Press Washington; 2001, pp. 1-28.

103. Flores E, Leiva M, Leivas-Salinas C, Salinas M. The degree of knowledge shown by physicians in relation to the variability of laboratory test results. *Clin Chem Lab Med.* 2009; 47: 381-382.

104. Jones G, Barker A. Reference Intervals. *Clin Biochem Rev.* 2008; 29: S93-S97.

105. Siest G, Henny J, Gräsbeck R, Wilding P, Petittlerc C, Queraltó JM, Hyltoft Petersen P. The theory of reference values: an unfinished symphony. *Clin Chem Lab Med.* 2013; 51(1): 47-64.
106. Fraser CG. Reference change values: the way forward in monitoring. *Ann Clin Biochem.* 2009; 46(Pt 3): 264-265.
107. Panteghini M. The future of laboratory medicine: understanding the new pressures. *Clin Biochem Rev.* 2004; 25(4): 207-215.
108. Hindmarsh JT, Lyon AW. Strategies to promote rational clinical chemistry test utilization. *Clin Biochem.* 1996; 29(4): 291-299.
109. Reynolds RA, Rizzo JA, González ML. The cost of medical professional liability. *JAMA* 1987; 257(20): 2776-2781.
110. Rao GG, Crook M, Tillyer ML. Pathology tests: is the time for demand management ripe at last? *J Clin Pathol.* 2003; 56(4): 243-248.
111. Janssens PM. Managing the demand for laboratory testing: options and opportunities. *Clin Chim Acta.* 2010; 411(21-22): 1596-1602.
112. Zhi M, Ding EL, Theisen-Toupal J et al. The Landscape of Inappropriate Laboratory Testing: A 15-Year Meta-Analysis. *PlosOne.* 2013; 8(11): e78962.
113. Hauser RG, Shirts BM. Do we now know what inappropriate laboratory utilization is? *Am J Clin Pathol.* 2014; 141(6): 774-783.

114. Diamandis EP. Duties and responsibilities of laboratory scientists. *Clin Chim Acta*. 2002; 319(2): 111-115.

115. Athena Society. The future of clinical chemistry and its role in healthcare: a report of the Athena Society. *Clin Chem*. 1996; 42(1): 96-101.

116. Alonso-Cerezo MC, Martín JS, García Montes MA, de la Iglesia VM. Appropriate utilization of clinical laboratory tests. *Clin Chem Lab Med*. 2009; 47(12): 1461-1465.

117. Lewandrowski K. Managing utilization of new diagnostic tests. *Clin Leadersh Manag Rev*. 2003; 17(6): 318-324.

118. Healy MJR. Rao's Paradox Concerning Multivariate Tests of Significance. *Biometrics*. 1969; 25(2): 411-413.

119. Salinas M, López 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(9): e199-200.

120. 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(6): 829-833.

121. Beasall GH. Adding value to laboratory medicine: a professional responsibility. *Clin Chem Lab Med*. 2013; 51(1): 221-227.

122. Wu AH, Lewandrowski K, Gronowski AM, Grenache DG, Sokoll LJ, Magnani B. Antiquated tests within the clinical pathology laboratory. *Am J Manag Care*. 2010; 16(9): e220-227.

123. Solomon DH, Hashimoto H, Daltroy L, Liang MH. Techniques to improve physicians' use of diagnostic tests: a new conceptual framework. *JAMA*. 1998; 280(23): 2020-2027.
124. Axt-Adam P, Van der Wouden JC, Van der Does E. Influencing behavior of physicians ordering laboratory tests: a literature study. *Med Care*. 1993; 31(9): 784-794.
125. 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(1): 57-61.
126. Barth JH, Balen AH, Jennings A. Appropriate design of biochemistry request cards can promote the use of protocols and reduce unnecessary investigations. *Ann Clin Biochem*. 2001; 38(Pt 6): 714-716.
127. Bailey J, Jennings A, Parapia L. Change of pathology request forms can reduce unwanted requests and tests. *J Clin Pathol*. 2005; 58(8): 853-855.
128. Van Wijk MA, Van der Lei J, Mosseveld M, et al. Assessment of decision support for blood test ordering in primary care. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001; 134(4): 274-281.
129. Salinas M, Flores E, Lugo J, Uris J. Disminución de la demanda de laboratorio tras la modificación del formato de solicitud. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131(18): 716.
130. Broughton PM, Worthington DJ. Laboratories respond differently to the same clinical request. *Ann Clin Biochem*. 1989; 26(Pt 2): 119-121.

131. Smellie WSA. Time to harmonise common laboratory test profiles. *BMJ*. 2012; 344: e1169.

132. Cook S. Experts' guide to saving money. *BMJ*. 2010; 340: c1281.

133. Venta Obaya R, Bedini Chesa JL, Fusté Ventosa M, Benítez Estévez A, Caballé Martín I, Estrategias para la gestión de la demanda analítica en el laboratorio clínico. Consideraciones sobre la implantación de sistemas automatizados. Recomendación (2013). Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular.

134. Baron JM, Dighe AS. The role of informatics and decision support in utilization management. *Clinica Chimica Acta*. 2014; 427: 196-201.

135. Neilson EG, Johnson KB, Rosenbloom ST, Dupont WD, Talbert D, Giuse DA, Kaiser A, Miller RA. The impact of peer management on test-ordering behavior. *Ann Intern Med*. 2004; 141(3): 196-204.

136. Poley MJ, Edelenbos KI, Mosseveld M, Wijk MAM, Bakker DH, Lei J, et al. Cost consequences of implementing an electronic decision support system for ordering laboratory tests in primary care: evidence from a controlled prospective study in the Netherlands. *Clin Chem*. 2007; 53(2): 213-219.

137. Bindels R, Hasman A, Wersch JWJ, Talmon J, Winkens RAG. Evaluation of an automated test ordering and feedback system for general practitioners in daily practice. *Int J Med Informatics*. 2004; 73(9-10): 705-712.

138. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2013; 36(Supl. 1): S11-S66.

139. Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, et al. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol*. 2013; 64(3): 347-54.
140. Lyon AW, Greenway DC, Hindmarsh JT. A strategy to promote rational clinical chemistry test utilization. *Am J Clin Pathol*. 1995; 103(6): 718-724.
141. Larsson A, Tryding N. Is it necessary to order aspartate aminotransferase with alanin aminotransferase in clinical practice? *Clin Chem*. 2001; 47(6): 1133-1135.
142. 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(10): 928-933.
143. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem*. 2000; 46(12): 2050-2068.
144. Moreno-Millán E, García-Torrecillas JM, Prieto-Valderrey F, Lea Pereira MC, Carvajal-Guerrero J, Jiménez-Pérez E, et al. Prevalence of processes and pathologies in emergency hospital care. *An Sist Sanit Navar*. 2010; 33(Supl. 1): 47-54.
145. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(9): 1400-1415.
146. Apple FS, Wu AH. Myocardial infarction redefined: role of cardiac troponin testing. *Clin Chem*. 2001; 47(3): 377-379.

147. Blich M, Sebbag A, Attias J, Aronson D, Markiewicz W. Cardiac troponin I elevation in hospitalized patients without acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2008; 101(10): 1384-1388.

148. Infusino I, Panteghini M. Serum albumin: accuracy and clinical use. *Clin Chim Acta.* 2013; 419: 15-18.

149. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J.* 2012; 33(16): 2001-2006.

150. Tudela P, Prat C, Lacoma A, Maria Mòdol J, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emergencias.* 2012; 24(5): 348-356.

151. Julián Jiménez A, Palomo De Los Reyes MJ, Ortiz Díaz-Miguel R, Pedrosa Guerrero A, Parejo Míguez R, Salcedo Martínez R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias.* 2009; 21: 23-27.

152. Araújo JP, Azevedo A, Lourenço P, Rocha-Gonçalves F, Ferreira A, Bettencourt P. Intraindividual variation of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with stable heart failure. *Am J Cardiol.* 2006; 98(9): 1248-1250.

153. Calderon-Margalit R, Mor-Yosef S, Mayer M, Adler B, Shapira SC. An administrative intervention to improve the utilization of laboratory tests within a university hospital. *Int J Qual Health Care.* 2005; 17(3): 243-248.

154. Chu KH, Waghlikar AS, Greenslade JH, O'Dwyer JA, Brown AF. Sustained reductions in emergency department laboratory test orders: impact of a simple intervention. *Postgrad Med J*. 2013; 89(1056): 566-571.
155. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2004; 53(8): 1190-1197.
156. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med*. 1992; 7(2): 145-153.
157. Kis AM, Carnes M. Detecting iron deficiency in anemic patients with concomitant medical problems. *J Gen Intern Med*. 1998; 13(7): 455-461.
158. Galloway MJ, Smellie WS. Investigating iron status in microcytic anaemia. *BMJ*. 2006; 333(7572): 791-793.
159. Fisterra. Anemia ferropénica [en línea]. Disponible en: <<http://www.fisterra.com/guias-clinicas/anemia-ferropenica>>. [Fecha de consulta 15 de octubre de 2014].
160. Romslo I, Lamvik J, Kahn R. Anemia in general practice. Which laboratory tests are requested--how are the results interpreted and what are the consequences to patient care. *J Clin Lab Invest Suppl*. 1990; 200: 46-54.
161. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the

Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001; 56: 1143-1153.

162. Vinker S, Krantman E, Shani M, Nakar S. Low clinical utility of folate determinations in primary care setting. *Am J Manag Care*. 2013; 19: e100-e105.

163. Darby D, Kelly AM. Reflective testing--what do our service users think? *Ann Clin Biochem*. 2006; 43(pt 5): 361-368.

164. Salinas M, López Garrigós M, Miralles F, Chinchilla V, Ortuño M, Aguado C, et al. Evaluation of PSA testing by general practitioners: regional study in the autonomic Community of Valencia. *Arch Esp Urol*. 2011; 64(5): 435-440.

165. 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(5-6): 573-577.

166. Junta de Andalucía. Proceso Asistencial del Cáncer de Próstata [en línea].

Disponible en:

<http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_medica/comite_tumores/prostata_enero06.pdf>. [Fecha de consulta 10 de diciembre de 2014].

167. Portal de salud de Castilla-León. Cáncer de Próstata [en línea]. Disponible en:

<<http://www.saludcastillayleon.es/institucion/es/bibliotecaonline/publicaciones-consejeria-sanidad/buscador/cancer-prostata-guia-gestion-integrada-procesos-asistencial>>. [Fecha de consulta 10 de diciembre de 2014].

168. Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS). Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). Barcelona; 1999.
169. Oller Colom M, Jiménez Navarrete S, Hidalgo García A, Calvo Rosa E, Pérez Herrera MM, Castellanos Duarte RM, et al. Attitude of primary care physicians to early detection of prostatic cancer through prostate-specific antigen). *Aten Primaria*. 2000; 26(5): 323-326.
170. Chesa Ponce N, Orengo Valverde JC. Knowledge about PSA among primary care physicians. *Arch Esp Urol*. 2002; 55(2): 113-116.
171. Little B, Ho KJ, Gormley G, Young M. PSA testing in general practice. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2003; 6(2): 154-158.
172. Jessen K, Søndergaard J, Larsen PV, Thomsen JL. Danish General Practitioners' Use of Prostate-Specific Antigen in Opportunistic Screening for Prostate Cancer: A Survey Comprising 174 GPs. *J Family Med*. 2013; 2013: 540707.
173. Alcaraz A, Burgos FJ, Cózar JM, Gómez-Veiga F, Morote J, Solsona E, et al. Prostate cancer in Spain: from guidelines to clinical practice. *BJU Int*. 2011; 108(1): 61-66.
174. Hayat Roshanai A, Nordin K, Berglund G. Factors influencing primary care physicians' decision to order prostate-specific antigen (PSA) test for men without prostate cancer. *Acta Oncol*. 2013; 52(8): 1602-1608.

175. Curran V, Solberg S, Mathews M, Church J, Buehler S, Wells J, et al. Prostate cancer screening attitudes and continuing education needs of primary care physicians. *J Cancer Educ.* 2005; 20(3): 162-166.

176. Tasian GE, Cooperberg MR, Cowan JE, Keyashian K, Greene KL, Daniels NA, et al. Prostate specific antigen screening for prostate cancer: knowledge of, attitudes towards, and utilization among primary care physicians. *Urol Oncol.* 2012; 30(2): 155-160.

177. Berglund G, Nilsson S, Nordin K. Intention to test for prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2005; 41(7): 990-997.

178. Braun KP, May M, Grassmel Y, Führer S, Hoschke B, Braun V. The general practitioner's part in the initiation of diagnostic procedures in prostate cancer. *Aktuelle Urol.* 2008; 39(2): 141-146.

179. Gopal DV, Rosen HR. Abnormal findings on liver function tests. Interpreting results to narrow the diagnosis and establish a prognosis. *Postgrad Med.* 2000; 107(2): 100-14.

180. Scheig R. Evaluation of tests used to screen patients with liver disorders. *Prim Care.* 1996; 23(5): 551-560.

181. Lepper PM, Dufour JF. Elevated transaminases - what to do if everything was done? *Praxis (Bern 1994).* 2009; 98(6): 330-334.

182. Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J* 2003; 79(932): 307-312.

183. Kazemi-Shirazi L, Endler G, Winkler S, Schickbauer T, Wagner O, Marsik C. Gamma glutamyltransferase and long-term survival: is it just the liver? *Clin Chem*. 2007; 53(5): 940-946.
184. Sheehan M, Haythorn P. Predictive values of various liver function tests with respect to the diagnosis of liver disease. *Clin Biochem*. 1979; 12(8): 262-263.
185. Smellie WS, Forth J, Ryder S, et al. Best practice in primary care pathology: review 5. *J Clin Pathol*. 2006; 59(12): 1229-1237.
186. Lum G. Efficacy of using total bilirubin values as a guide for screening direct bilirubin requests. *Am J Clin Pathol*. 1988; 89(2): 242-246.
187. Aranda-Michel J, Sherman KE. Tests of the liver: use and misuse. *Gastroenterologist*. 1998; 6(1): 34-43.
188. 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(1): 3-9.
189. Mahl TC. Approach to the patient with abnormal liver tests. *Lippincotts Prim Care Pract*. 1998; 2(4): 379-389.
190. Lee TH, Kim WR, Poterucha JJ. Evaluation of elevated liver enzymes. *Clin Liver*. 2012; 16(2): 183-98.
191. Maier KP. The patient with slightly increased liver function tests. *Praxis (Bern 1994)*. 2005; 94(5): 139-143.

192. Krier M, Ahmed A. The asymptomatic outpatient with abnormal liver function tests. *Clin Liver Dis.* 2009; 13(2): 167-177.

193. Brigden ML. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. *Am Fam Physician.* 1999; 60(5): 1443-1450.

194. Reinhart WH. Erythrocyte sedimentation rate--more than an old fashion? *Ther Umsch.* 2006; 63(1): 108-112.

195. Tomlin A, Dovey S, Gauld R, Tilyard M. Better use of primary care laboratory services following interventions to 'market' clinical guidelines in New Zealand: a controlled before-and-after study. *BMJ Qual Saf.* 2011; 20(3): 282-290.

196. Takemura Y, Ishida H, Inoue Y. Utilization of common inflammatory markers in new, symptomatic, primary care outpatients based on their cost-effectiveness. *Clin Chem Lab Med.* 2003; 41(5): 668-674.

197. Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Munck AP. C-reactive protein measurement in general practice may lead to lower antibiotic prescribing for sinusitis. *Br J Gen Pract.* 2004; 54(506): 659-662.

198. Lindbaek M, Hjortdahl P. The clinical diagnosis of acute purulent sinusitis in general practice--a review. *Br J Gen Pract.* 2002; 52(479): 491-495.

199. Young J, Bucher H, Tschudi P, Périat P, Hugenschmidt C, Welge-Lüssen A. The clinical diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis in general practice and its therapeutic consequences. *J Clin Epidemiol.* 2003; 56(4): 377-384.

200. Smellie WS, Vanderpump MP, Fraser WD, Bowley R, Shaw N. Best practice in primary care pathology: review 11. *J Clin Pathol.* 2008; 61(4): 410-418.

201. Díaz-Cadorniga FJ, Delgado-Álvarez E. Déficit de yodo en España: situación actual. *Endocrinol Nutr.* 2004; 51(1): 2-13.
202. World Health Organization, editor. Progress toward the elimination of Iodine Deficiency Disorders. 1999; WHO/NHD/99,4.
203. Delange F. Iodine deficiency in Europe anno 2002. *Thyroid International* 2002; 5.
204. Guimarães JM, de Souza Lopes C, Baima J, Sichieri R. Depression symptoms and hypothyroidism in a population-based study of middle-aged Brazilian women. *J Affect Disord.* 2009; 117(1-2): 120-123.
205. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Laillaf JM et al. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal. *Endocrinol Nutr.* 2012; 59: 547-60.
206. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med.* 2000; 160(11): 1573-1575.
207. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995; 43(1): 55-68.
208. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991; 34(1): 77-83.

209. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 58(2): 138-140.
210. Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y, Izumi M. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid*. 1991; 1(2): 129-35.
211. Becker DV, Bigos ST, Gaitan E, Morris JC 3rd, Rallison ML, Spencer CA, et al. Optimal use of blood tests for assessment of thyroid function. *JAMA*. 1993; 269(21): 2736-2737.
212. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem*. 1996; 42(1): 140-145.
213. Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013; 27(6): 745-762.
214. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 71(3): 661-669.
215. Spencer C. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods – Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013; 27(5): 701-12.
216. Instituto Nacional de Estadística [portal en internet]. Disponible en <www.ine.es>.

217. Hickner J, Thompson PJ, Wilkinson T, Epner P, Sheehan M, Pollock AM, et al. Primary care physicians' challenges in ordering clinical laboratory tests and interpreting results. *J Am Board Fam Med.* 2014; 27(2): 268-274.
218. Chao J, Terkeltaub R. A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout. *Curr Rheumatol Rep.* 2009; 11(2): 135-140.
219. Kim SJ, Shiba E, Maeda I, Yoshioka T, Amino N, Noguchi S. Screening for primary hyperparathyroidism (PHPT) in clinic patients: differential diagnosis between PHPT and malignancy-associated hypercalcemia by routine blood tests. *Clin Chim Acta.* 2001; 305(1-2): 35-40.
220. Arnott RD, Melick RA. Hypercalcaemia in adult hospital population: comparison of inpatients of 1966 with those of 1976. *Med J Aust.* 1979; 1(6): 206-207.
221. Howanitz PJ, Cembrowski GS. Postanalytical quality improvement: a College of American Pathologists Q-Probes study of elevated calcium results in 525 institutions. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124: 504-510.
222. Lundgren E, Rastad J, Thrufjell E, Akerström G, Ljunghall S. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery.* 1997; 121(3): 287-294.
223. Frolich A, McNair P, Transbol I. Awareness of hypercalcemia in a hospital population. *Scand J Clin Lab Invest.* 1991; 51: 37-41.
224. Williamson JW, Alexander M, Miller GE. Continuing education and patient care research: physician response to screening test results. *JAMA.* 1967; 201(12): 938-942.

225. Boonstra CE, Jackson CE. Serum calcium survey for hyperparathyroidism: results in 50,000 clinic patients. *Am J Clin Pathol.* 1971; 55(5): 523-526.
226. Schneiderman LJ, DeSalvo L, Baylor S, Wolf PL. The «abnormal» screening laboratory results: its effect on physician and patient. *Arch Intern Med.* 1972; 129(1): 88-90.
227. Fisker RA, Heath DA, Bold AM. Hypercalcaemia: a hospital survey. *Q J Med.* 1980; 49(196): 405-418.
228. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(2): 340-350.
229. Bollerslev J, Marcocci C, Sosa M, Nordenström J, Bouillon R, Mosekilde L. Current evidence for recommendation of surgery, medical treatment and vitaminD repletion in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2011; 165(6): 851-864.
230. Jorde R, Bönaa K, Sundsfjord J. Primary hyperparathyroidism detected in a health screening: the Tromsø study. *J Clin Epidemiol.* 2000; 53: 1164-1169.
231. Palmer M, Jakobsson S, Akerström G, Ljunghall S. Prevalence of hypercalcaemia in a health survey: a 14-year follow-up study of serum calcium values. *Eur J Clin Invest.* 1988; 18(1): 39-46.
232. Christensson T, Hellström K, Wengle B, Alveryd A, Wikland B. Prevalence of hypercalcaemia in a health screening in Stockholm. *Acta Med Scand.* 1976; 200(1-2): 131-137.

233. Lindstedt G, Nyström E, Lundberg PA, Johansson E, Eggertsen R. Screening of an elderly population in primary care for primary hyperparathyroidism. *Scand J Prim Health Care*. 1992; 10(3): 192-197.

