



María Salinas



Maite López-Garrigós

## Variabilidad en la solicitud de pruebas a laboratorio por Atención Primaria: estudio piloto regional en la Comunidad Valenciana

<sup>1</sup>Salinas M, <sup>1</sup>López-Garrigós M, <sup>2</sup>Chinchilla V, <sup>3</sup>Ortuño M, <sup>4</sup>Aguado C, <sup>5</sup>Marcaida G, <sup>6</sup>Carratala A, <sup>7</sup>Díaz J, <sup>8</sup>Yago M, <sup>7</sup>Esteban A, <sup>5</sup>Laíz B, <sup>2</sup>Esteban A, <sup>6</sup>Rodríguez-Borja E, <sup>4</sup>Alba A, <sup>5</sup>Guaita M, <sup>9</sup>Lorente MA, <sup>10</sup>Uris J

<sup>1</sup>Departamento de Laboratorio Clínico. Hospital de San Juan. Alicante.

<sup>2</sup>Departamento de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario General. Alicante.

<sup>3</sup>Departamento de Laboratorio Clínico. Hospital Ribera. Alzira, Valencia.

<sup>4</sup>Departamento de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

<sup>5</sup>Departamento de Laboratorio Clínico. Hospital General. Valencia.

<sup>6</sup>Departamento de Laboratorio Clínico. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

<sup>7</sup>Departamento de Laboratorio Clínico. Hospital Francesc Borja. Gandía, Valencia.

<sup>8</sup>Departamento de Laboratorio Clínico. Hospital de Requena. Valencia.

<sup>9</sup>Roche Diagnostics. Madrid.

<sup>10</sup>Departamento de Salud Pública. Universidad de Alicante.

salinas\_mar@gva.es

### Resumen

**Objetivo:** Estudiar el patrón de solicitud al laboratorio desde Atención Primaria, mediante indicadores de adecuación de la demanda a lo largo del año 2009 en ocho Departamentos de Salud.

**Métodos:** Los indicadores de adecuación generales miden la ratio de solicitud entre las pruebas de bioquímicas más demandadas y la glucosa. El hierro, la ferritina y la transferrina solicitadas se relacionaron con la solicitud de hemograma. Los indicadores específicos miden la ratio entre pruebas relacionadas. Los registros (solicitud de las pruebas) y los indicadores se recogen y calculan automáticamente en cada laboratorio mediante una aplicación informática basada en Datawarehouse.

**Resultados:** La diferencia en la demanda de pruebas entre los distintos centros fue espectacular. Los indicadores generales muestran una elevación de cuatro veces o más en aspartato aminotransferasa, calcio, factor reumatoide, fosfato, proteína C reactiva, tiroxina libre, transferrina y urea, tres veces superior en gamma-glutamil transpeptidasa, HDL colesterol y hierro, o duplicada en bilirrubina y ferritina, en el departamento de mayor solicitud con respecto al menor demandante. En el resto de las pruebas, la solicitud fue como mínimo 1,7 veces superior en el departamento con mayor demanda. Los resultados de la ratio de pruebas relacionadas (aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa, hierro/

ferritina, tiroxina libre/tirotropina, transferrina/ferritina, urea/creatinina, velocidad de sedimentación globular/proteína C reactiva) también fueron muy dispares entre departamentos.

**Conclusiones:** Los indicadores de adecuación mostrados son útiles para la comparación. Existe una considerable variabilidad en la solicitud de las pruebas de laboratorio. Será necesario homogeneizar la demanda mediante la comunicación interdepartamental y la aplicación de la evidencia científica.

**Palabras clave:** Laboratorio, Indicadores de calidad, Adecuación, Evaluación de la calidad, Gestión de calidad.

## **Regional pilot study to evaluate variations in the test requesting patterns of general practitioners in Valencian Community (Spain)**

### **Abstract**

**Background:** Requesting patterns for a range of laboratory tests ordered in 2009 from eight laboratories were analyzed using appropriateness Key Performance Indicators (KPIs).

**Methods:** KPIs measured the ratio of requests for alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, C-reactive protein, calcium, cholesterol, creatinine, gamma-glutamyl transpeptidase, free thyroxine, HDL-cholesterol, phosphate, potassium, rheumatoid factor, thyrotropin, total bilirubin, triglycerides, urea and uric acid to requests for glucose by the general practitioner. Serum iron, ferritin and transferrin requested by the GPs were related to complete blood count requests.

**Results:** High-demand departments ordered four times or more measurements of aspartate aminotransferase, C-reactive protein, calcium, free thyroxine, phosphate, rheumatoid factor, transferrin, and urea; three times more gamma-glutamyl transpeptidase, HDL-cholesterol, and iron measurements, and two times more ferritin and total bilirubin measurements.

**Conclusions:** KPIs were useful for comparison. Considerable variability exists in GPs demand for laboratory tests.

**Key words:** Laboratories, Quality indicators, Appropriateness, Quality assessment, Total quality management.

### **Introducción**

La seguridad del paciente viene dada por la seguridad en cada uno de los pasos necesarios para concluir el proceso de prevención, diagnóstico o tratamiento de sus problemas de salud.

Dado que el Laboratorio Clínico interviene en un 70% de dichos procesos, la seguridad del laboratorio será clave en la seguridad del paciente<sup>1-3</sup>.

En la actualidad, se consideran cinco etapas en el proceso del laboratorio:

desde el momento en que el médico solicita las pruebas, denominada etapa pre-preanalítica, hasta que las interpreta también llamada etapa post-postanalítica, añadiéndose dichas dos etapas a las clásicas preanalítica, analítica y postanalítica.

Es en la fase pre-preanalítica, donde se comienza a tener en consideración este planteamiento anteriormente citado respecto a la seguridad del paciente. La inadecuación de la petición solicitando más pruebas de las necesarias puede provocar, además del obvio aumento del gasto, la generación de resultados falsos positivos.

Respecto a los resultados falsos positivos, se generan por solicitar pruebas en poblaciones en que la prevalencia de la enfermedad es baja y también por solicitar más pruebas de las necesarias, dada la naturaleza estadística de los valores de referencia. En consecuencia, por definición, el 5% de la población sana tiene resultados positivos falsos. La probabilidad de falsos positivos en una de las pruebas solicitadas aumenta exponencialmente a medida que se solicitan más pruebas, tal como expone matemáticamente la paradoja de Rao. Dichos resultados falsos positivos generan no solo la ansiedad del paciente, sino también una cadena de pruebas innecesarias, generalmente más caras que la prueba positiva, como puede ser una consulta médica, prueba radiológica, etc., con el consiguiente riesgo y gasto, para la mayoría de las veces, no desenmascarar ninguna enfermedad, tal como muestran estudios tras un seguimiento de cinco años. El resultado falso positivo al final se consolida en la generación del denominado "Síndrome de Ulises" quien volvió a Ítaca después de la guerra de Troya, tras muchos riesgos, y sin embargo en las mismas condiciones que la situación inicial. El enfermo, al igual que el hé-

roe de Ítaca, solo da vueltas y vueltas. Como en la guerra de Troya, los resultados falsos positivos solo generan ansiedad en el paciente, y gasto, trabajo y tiempo innecesarios tanto al paciente, como al sistema sanitario.

En relación al aumento del gasto, la prueba de laboratorio se denomina "little ticket test"<sup>4</sup>, pues cada una por separado "suele" costar muy poco dinero, sobre todo si se compara con otras pruebas diagnósticas, pero en conjunto generan un coste muy alto dada la gran cantidad que se solicitan. Además, si de la medicina pública se trata, debemos de pensar en el "coste-oportunidad", dada la limitación de los recursos.

La proporción de pruebas inapropiadas referidas en la literatura varía ampliamente de un 4,5% a un 95% según distintos estudios realizados tras revisión de la historia clínica tanto con criterios explícitos, como implícitos<sup>5-9</sup>. En lo que sí existe acuerdo es en que si el uso inadecuado existe debe corregirse por varios motivos<sup>5</sup>: en primer lugar, y como es lógico, por la disconformidad innecesaria que se produce en los pacientes, y la posibilidad de la generación de resultados falsos positivos. En segundo lugar, por el coste de la prueba en sí y, por último, porque cuando se investigan las causas del uso inadecuado de las pruebas del laboratorio, con vistas a establecer una estrategia de mejora y las medidas correctoras, se descubre otra serie de ineficiencias asociadas, en los procesos generales del hospital que concomitantemente pueden solucionarse<sup>3</sup>.

El objeto del estudio será analizar la demanda de Atención Primaria en ocho Departamentos de Salud de la Agencia Valenciana mediante un análisis comparativo de la petición de las pruebas de laboratorio más solicitadas, a través de la aplicación de indi-

cadadores de adecuación de la demanda con el fin de estudiar la pertinencia en su solicitud.

## Material y métodos

El estudio se realizó en la Agencia Valenciana de Salud que atiende a 5 263 811 habitantes en 23 Departamentos de Salud que disponen de un hospital de referencia y de un laboratorio, para comparar la solicitud de las pruebas de laboratorio por Atención Primaria en el año 2009. Para constituir la red fueron emitidas dos encuestas a 13 laboratorios (marzo de 2008). Los criterios de inclusión fueron disponer del mismo sistema informático de laboratorio (SIL, Omega, Roche Diagnostics®) y de una aplicación informática basada en "Datawarehouse" y cubos "OLAP" (On-line analytical processing), poder estratificar los resultados del SIL entre clientes (Ingresados, Atención Primaria, etc.) y manifestar disponibilidad para llevar a cabo el proyecto. Se incluyeron en el estudio ocho laboratorios que atienden pacientes ingresados, urgentes y de atención Primaria a los que se extraen las muestras en los centros de salud y que procesan pruebas de hematología y bioquímica.

En una segunda etapa se definieron, consensaron y validaron los indicadores y se estableció una base de datos común. Se eligió un "hombre bueno" para recoger los registros y los indicadores de cada laboratorio y remitirlos a los coordinadores del estudio para su análisis. En una tercera etapa (marzo de 2010) se mostraron en una reunión los resultados confidencialmente a los hospitales participantes. Los integrantes de cada hospital conocían la sigla correspondiente a sus datos y desconocían el resto, siguiendo un periodo de análisis y debate de los resultados entre los diferentes participantes.

Los registros diarios del SIL (datos demográficos y pruebas solicitadas) fueron recogidos, y también fueron calculados los indicadores mensuales mediante una aplicación informática basada en "Datawarehouse" y "cubos OLAP" (Omnium, Roche Diagnostics®).

Los indicadores de adecuación miden el número de pruebas solicitadas, por prueba control solicitada (10). Los que denominamos indicadores de adecuación generales son la ratio entre la solicitud de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bilirrubina, calcio, colesterol, creatinina, gammaglutamil transpeptidasa, factor reumatoide, fosfatasa alcalina, fosfato, HDL colesterol, potasio, proteína C reactiva, tirotropina, tiroxina libre, triglicéridos, urea y urato y la solicitud de glucosa por los médicos de Atención Primaria. La ferritina, el hierro y la transferrina solicitada por los médicos de Atención Primaria se relacionan con la solicitud de hemogramas. También se calculan los que denominamos indicadores de adecuación específicos es decir la ratio entre pruebas relacionadas solicitadas por Atención Primaria (aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa, hierro/ferritina, tiroxina libre/tirotropina, transferrina/ferritina, urea/creatinina, velocidad sedimentación globular/proteína C reactiva). Los resultados de los indicadores se procesaron en SPSS 14.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL) para su análisis estadístico.

## Resultados

La tabla primera muestra la media de los resultados de los indicadores generales de adecuación de los 12 meses del 2009 agrupados en las pruebas más utilizadas en Atención Primaria, y relacionados con las enfermedades reumatoideas y tiroideas y con el diagnóstico de la anemia. La diferencia en la demanda de pruebas entre los de-

**Tabla 1. Valor medio (12 meses año 2009) de los KPI de adecuación de las pruebas más utilizadas y de las pruebas asociadas a patologías altamente prevalentes que se manejan desde Atención Primaria en los distintos departamentos de salud**

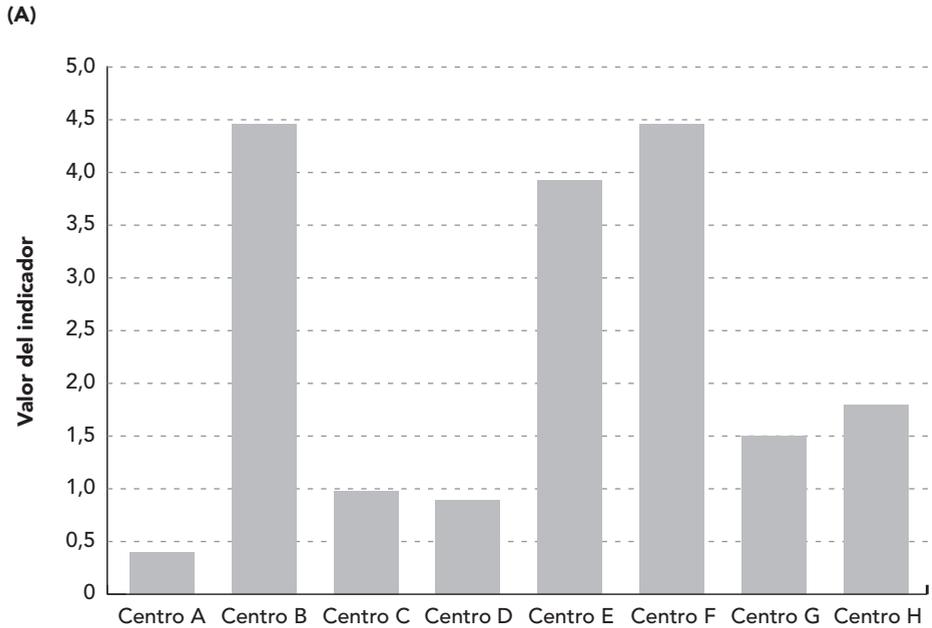
	Departamento de Salud							
	A	B	C	D	E	F	G	H
	197 029	254 233	274 233	271 218	55 282	372 138	357 267	233 075
<b>General</b>								
<b>Indicador (por glucosa)</b>								
Alanina aminotransferasa	0,727	0,976	0,983	0,840	0,928	0,876	0,810	1,005
Aspartato aminotransferasa	0,322	0,596	0,398	0,312	0,227	0,845	0,810	1,005
Bilirrubina total	0,295	0,376	0,293	0,272	0,348	0,396	0,283	0,203
Colesterol	0,599	0,966	0,943	0,968	1,034	0,898	0,954	0,990
Creatinina	0,974	0,944	0,962	0,926	0,948	0,915	0,846	0,991
Fosfatasa alcalina	0,157	0,402	0,164	0,335	0,177	0,312	0,308	0,357
Gamma-glutamil transpeptidasa	0,295	0,911	0,876	0,304	0,918	0,807	0,679	0,959
HDL colesterol	0,430	0,634	0,560	0,236	0,748	0,835	0,893	0,743
Potasio	0,655	0,441	0,442	0,885	0,498	0,402	0,448	0,485
Triglicéridos	0,598	0,962	0,933	0,965	1,036	0,835	0,946	0,987
Urato	0,589	0,909	0,916	0,495	0,887	0,761	0,795	0,954
Urea	0,725	0,283	0,271	0,417	0,283	0,887	0,775	0,199
<b>Perfil anemia</b>								
<b>Indicador (por hemograma)</b>								
Ferritina	0,168	0,416	0,237	0,242	0,284	0,195	0,342	0,379
Hierro	0,187	0,565	0,233	0,246	0,241	0,224	0,519	0,249
Transferrina	0,069	0,044	0,163	0,034	0,189	0,046	0,096	0,065
<b>Perfil reumático</b>								
<b>Indicador (por glucosa)</b>								
Proteína C reactiva	0,322	0,089	0,156	0,180	0,075	0,109	0,120	0,152
Calcio	0,298	0,121	0,798	0,285	0,315	0,184	0,183	0,135
Fosfato	0,161	0,103	0,689	0,270	0,209	0,122	0,108	0,115
Factor reumatoide	0,044	0,049	0,027	0,146	0,036	0,071	0,052	0,0820
<b>Perfil tiroideo</b>								
<b>Indicador (por glucosa)</b>								
Tirotropina	0,286	0,372	0,442	0,229	0,547	0,488	0,399	0,359
Tiroxina libre	0,177	0,268	0,119	0,054	0,167	0,488	0,202	0,151

**Análisis de medias:** para todos los indicadores, la diferencia entre el valor del indicador para cada uno de los centros con el valor medio del indicador para todos los centros es estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

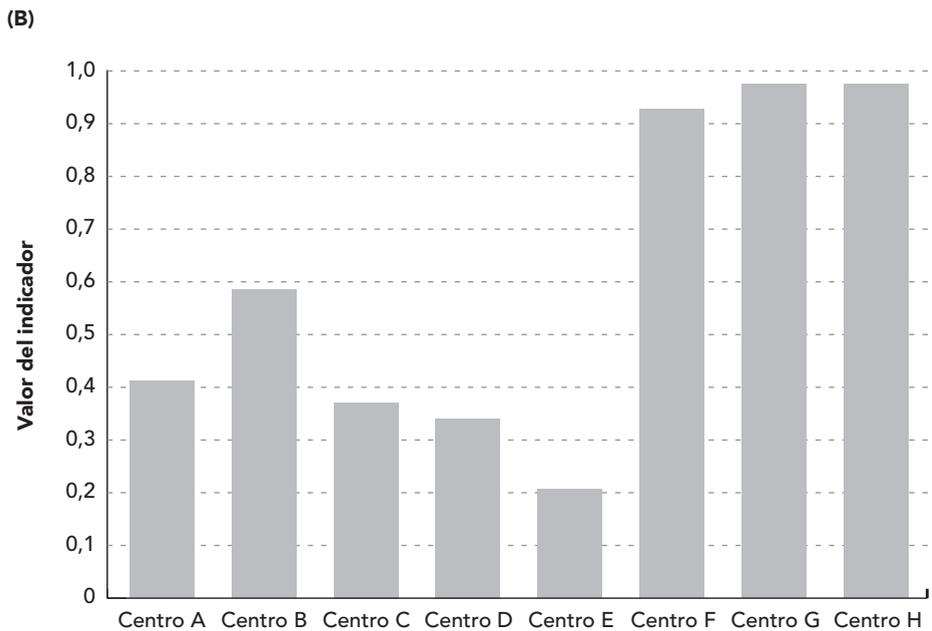
partamentos de salud fue espectacular. Desde cuatro o más veces superior en aspartato aminotransferasa, calcio, factor reumatoide, fosfato, tiroxina libre, transferrina y urea, hasta tres veces superior en gamma-glutamil transpeptidasa, HDL colesterol, hierro, o duplicada como en bilirrubina, ferritina y proteína C reactiva en el departamento de mayor solicitud con respecto al menor demandante. En el resto de las pruebas la demanda fue como

mínimo 1,7 veces superior en el departamento con más demanda respecto al que la tenía menor.

Las figuras 1 a 6 muestran gráficamente la media de los resultados mensuales del año 2009 de los indicadores de adecuación específicos. La variabilidad mostrada es también muy elevada, mereciendo especial atención el indicador referente a la velocidad de sedimentación globular.

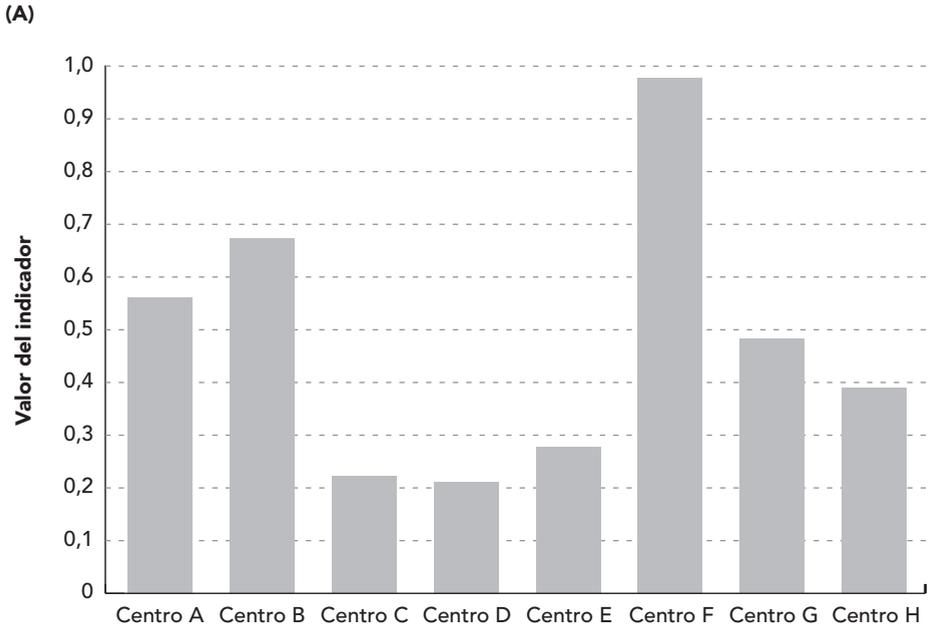


**VSG:** Velocidad de sedimentación globular; **PCR:** Proteína C reactiva



**AST:** Aspartato aminotransferasa; **ALT:** Alanina aminotransferasa

Figura 1. Valores del indicador VSG/PCR (a) y AST/ALT (b) en los distintos centros



FT4: Tiroxina libre; TSH: Tirotropina

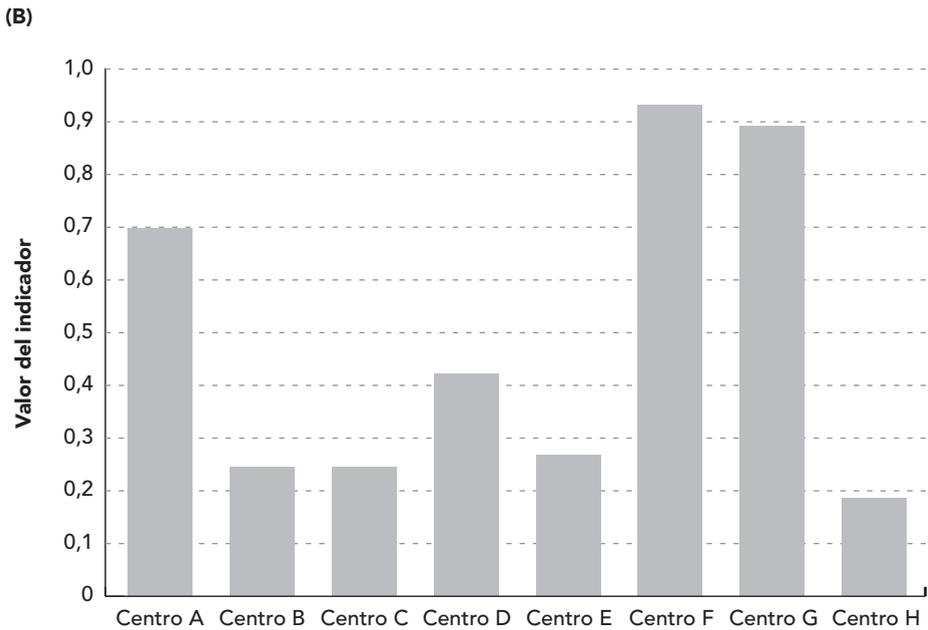


Figura 2. Valores del indicador FT4/TSH (a) y UREA/CREATININA (b) en los distintos centros

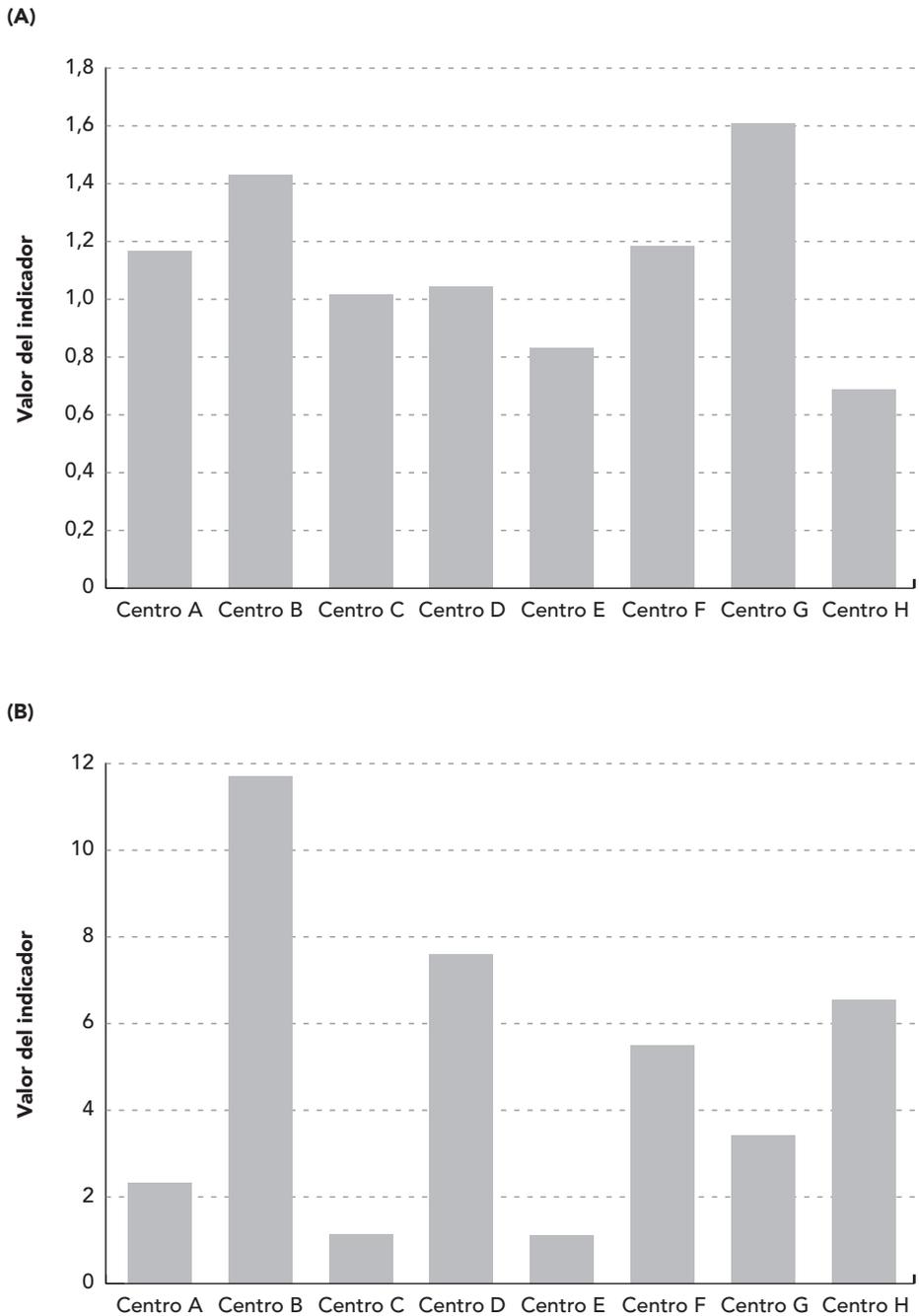


Figura 3. Valores del indicador HIERRO/FERRITINA (a) y FERRITINA/TRANSFERRINA (b) en los distintos centros

## Discusión

La variabilidad en la demanda de las diferentes pruebas entre los diferentes Departamentos de Salud es muy grande, haciendo necesaria la evaluación en la solicitud de cada una de ellas, con vistas a según se considere un uso adecuado, o inadecuado por exceso o por defecto, establecer las medidas correctoras conducentes a una utilización relacionada con la sospecha diagnóstica, de tratamiento o de prevención, y no a su utilización "por costumbre", o cualquier otra causa que induzca su solicitud<sup>10</sup>.

Existen pruebas que de por sí poseen escasa utilidad clínica como es el hierro<sup>11</sup>, por su elevadísima variabilidad biológica intraindividual, o la velocidad de sedimentación globular<sup>12</sup>. En caso de necesidad, cuando no existe redundancia con fiebre, leucocitosis o neutrofilia, es claramente más útil la solicitud de la proteína C reactiva<sup>12</sup>.

Por otro lado, hay pruebas cuya utilidad en Atención Primaria es escasa por ser redundantes, como es el caso de la urea respecto a la creatinina<sup>13</sup>, o de la aspartato aminotransferasa respecto a la alanina aminotransferasa<sup>14,15</sup>, y otras son de escasa utilidad por existir otras más adecuadas para su solicitud cuando se trata de pacientes de Atención Primaria, como es la transferrina respecto a la ferritina<sup>16</sup>.

Existen otras pruebas cuya utilidad en el cribaje no se ha demostrado, al no disponer de medidas correctoras claras ante resultados patológicos, como es el caso del ácido úrico<sup>17</sup>. Y otras pruebas en que se prefieren otras, como es el caso de los marcadores hepáticos, como son la alanina aminotransferasa y la fosfatasa alcalina, en detrimento de la solicitud de bilirrubina total y la gamma-glutamil transpeptidasa<sup>18</sup>. En otros casos, como el de la tiroxina libre, siem-

pre deben ser generadas ante resultados patológicos de tirotropina<sup>19</sup>.

Es clara la utilidad de la solicitud de los parámetros lipídicos, como diagnóstico, prevención y control de las hiperlipidemias, y del sodio y potasio por su relación con la hipertensión. No se ha expuesto en el estudio el indicador de sodio debido a que su solicitud es idéntica a la de potasio en todos los departamentos. La adecuación en la solicitud de las últimas pruebas enumeradas, habrá que relacionarla con parámetros demográficos. De las estudiadas, la magnitud bioquímica que probablemente esté claramente escasamente utilizada, dado el claro diagnóstico temprano de enfermedades ocultas que supone unos resultados por encima del rango de referencia, y los valores tan bajos en los resultados del indicador de adecuación en todos los departamentos, es el calcio<sup>20</sup>, del que probablemente habría que promocionar su solicitud.

Cada vez es mayor la carga asistencial de los médicos de Atención Primaria. La afluencia de pacientes es mayor, pero también lo es el número de patologías cuyo cuidado recae directamente en esta<sup>21</sup>. El aumento en la carga asistencial repercute directamente en el aumento de la solicitud de pruebas al laboratorio<sup>22-24</sup>, que además en este caso en particular, puede incrementarse aún más por el aumento del protagonismo del laboratorio en los últimos años en el diagnóstico, tratamiento o prevención de las enfermedades<sup>1</sup>, y también por el hecho en paralelo de los enormes avances tecnológicos e informáticos que han elevado la productividad de los laboratorios generando muchos resultados en corto espacio de tiempo, es decir, una mayor accesibilidad a las pruebas<sup>25</sup>.

Los recursos disponibles son escasos, también cuando se comparan con los

de otros países<sup>26</sup>, siendo cada vez más imprescindible el establecimiento de protocolos y de guías clínicas, y la implicación de todos los que intervienen en el proceso médico. El primer paso será estudiar en qué medida la solicitud de las pruebas se realiza de forma adecuada<sup>27,28</sup>. Los estudios relacionados con la revisión de la historia clínica son tediosos y difíciles de efectuar y generalmente tampoco son coste-efectivos por el habitual bajo coste de las pruebas de laboratorio. En este contexto parece útil establecer estudios de comparabilidad<sup>29</sup>, que son menos costosos y que permiten, mediante el análisis de sus resultados, extraer conclusiones conducentes a una mejor utilización de las pruebas del laboratorio. En este caso, fueron necesarios dos años para establecer la red de laboratorios, el proceso de recogida de datos y la elección de los indicadores necesarios y adecuados para la realización del estudio de comparabilidad.

Es de destacar en el estudio la utilización de los indicadores. Los generales, siendo muy simples, proporcionan una gran información. Indican la demanda de la prueba y complementados con los específicos serán claves para la monitorización tras la implantación de estrategias para adecuar la demanda<sup>30</sup> mediante el establecimiento de metas. Los indicadores de adecuación generales elegidos constan en su diseño del denominador glucosa o hemograma en lugar de solicitud pues si utilizáramos este último denominador el resultado del indicador disminuiría los meses con amplia solicitud de pruebas aisladas diferentes a una prueba de bioquímica sérica (aumentan las solicitudes) y no por menor solicitud de la prueba a evaluar, y por el diferente concepto de solicitud que puede existir entre los diferentes laboratorios.

La variabilidad observada en los resultados de los indicadores de adecua-

ción específicos en los ocho Departamentos de Salud es también muy elevada. Las grandes diferencias observadas en el estudio en la solicitud de todos los parámetros estudiados, y en una población tan grande, parece indicar que pueden ser debidas a variaciones individuales en la práctica clínica<sup>18</sup> y que pueden ser modificadas, haciendo necesario el establecimiento de medidas correctoras. Existen estrategias muy fáciles y sencillas de adecuación de la demanda que se pueden realizar desde el laboratorio y que no solo son beneficiosas por el ahorro producido, sino también por las molestias e incomodidades que pueden evitar al paciente. Sin embargo, la clave será la monitorización tras intervención para controlar el resultado y el mantenimiento de la acción correctora. El estudio no solo muestra la variabilidad en la solicitud de las pruebas que existe en ocho departamentos de salud, que incluyen una población total de 2 014 475 habitantes, sino que también muestra una serie de indicadores de adecuación que serán clave, sobre todo los específicos, para vigilar en el tiempo el mantenimiento en la adecuación en la solicitud. Solo será necesario el establecimiento de reuniones de consenso entre todos los implicados<sup>31,32</sup>, para diseñar las guías y los algoritmos necesarios para su puesta en marcha, pues la comunicación interdepartamental es la clave para la seguridad del paciente en el laboratorio<sup>33</sup>.

## Bibliografía

1. Forsman RW. Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations? *Clin Chem.* 1996;42: 813-6.
2. Plebani M. Laboratory medicine: value for patients is the goal. *Clin Chem.* 2007;53:1873-4.

3. Kwok J, Jones B. Unnecessary repeat requesting of tests: an audit in a government hospital immunology laboratory. *J Clin Pathol.* 2005; 58:457-62.
4. Molones TW, Rogers DE. Medical Technology: a different view of the contentious debate over costs. *N Engl J Med.* 1979;301:1413-9.
5. 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.
6. García Pérez A, Viejo A, Salinas M, Almenar MV. Inappropriate use of emergency coagulation tests in a regional hospital. *Sangre (Barc).* 1994;39:495.
7. Axt-Adam P, Van der Wouden JC, Van der Does E. Influencing behaviour of physicians ordering laboratory tests. *Med Care.* 1998;31:784-94.
8. Davidoff F, Goodspeed R, Clive J. Changing test ordering behaviour. *Med Care.* 1989;27:45-58.
9. Van Walraven C, Goel V, Chan B. Effect of population-based interventions on laboratory utilization: a time-series analysis. *JAMA.* 1998; 280(23):2028-33.
10. 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.
11. Carter CJ. Ferritin levels and iron deficiency. *Transfusion.* 1994;34: 452-3.
12. Hansson LO, Carlsson I, Hansson E, Hovelius B, Svensson P, Tryding N. Measurement of C-reactive protein and the erythrocyte sedimentation rate in general practice. *Scand J Prim Health Care.* 1995; 13:39-45.
13. Winkens RA, Pop P, Grol RP, Kester AD, Knottnerus JA. Effect of feedback on test ordering behaviour of general practitioners. *Br Med J.* 1992;304:1093-6.
14. Gerhardt MF, Guéchet J, Imbert-Bismut F, Jazecuel-Cuer M, Lasnier E, Myara A et al. Biological examination in the diagnosis and monitoring of liver disease. Algorithms to aid the decision. *Pathol Biol.* 1999; 47:1016-32.
15. Larsson A, Tryding N. Is It Necessary to Order Aspartate Aminotransferase with Alanine Aminotransferase in Clinical Practice? *Clin Chem.*, 2001;47:1133-5.
16. Wheeler LA, Brecher G, Sheiner LB. Clinical laboratory use in the evaluation of anemia. *JAMA.* 1977;238: 2709-14.
17. Lohsoonthorn V, Dhanamum B, Williams MA. Prevalence of hyperuricemia and its relationship with metabolic syndrome in Thai adults receiving annual health exams. *Arch Med Res.* 2006;37:883-9.
18. 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.
19. Bauer CD, Brown AN. Sensitive thyrotropin and free T4 testing in outpatients. Are both necessary? *Arch Intern Med.* 1996;156:2333-7.
20. Bäck SE, Nilsson JE, Fex G, Jeppson JO, Rosén U, Tryding N et al. Towards common reference intervals in

- clinical chemistry. An attempt at harmonization between three hospital laboratories in Skane, Sweden. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37:573-92.
21. Villalbi JR. Evaluación en Atención Primaria. *Aten Primaria.* 2009;41: 659-60.
  22. De Gracia Gomis MC, Pérez Royo A, Hernández Aguado I, Berbegal J, Arrese R. An analysis of the demand for laboratory tests from primary care in a health area. *Aten Primaria.* 1999;23:26-31.
  23. Ripoll Lozano MA, Alda C, Pérez Fernández M, Gervas J. Study of the demand for laboratory tests in primary care. *Aten Primaria.* 1995; 16:73-8.
  24. Vilaseca Llobet JM, Costas Caudet L, Martí-Recober M, Trilla García. Use of blood analyses in 2 primary care health centres: excessive or insufficient? *Aten Primaria.* 2010;42: 348-9.
  25. Bossuyt X, Verweire K, Blanckaert N. Laboratory medicine: challenges and opportunities. *Clin Chem.* 2007;53:1730-3.
  26. Ayerbe García-Monzón L, Milazzo Loma-Osorio J, Pérez-Piñar López M, González Martínez S, González López E. Atención primaria en España e Inglaterra; aprender de las diferencias. Opinión de médicos de familia españoles con experiencia en ambos países. *Aten Primaria.* 2010;42:109-11.
  27. Castellví-Boada JM, Castells-Oliveres X. Appropriateness of physicians' requests of laboratory examinations in primary health care: an over-and under-utilisation study. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37:65-9.
  28. Smellie WSA, Galloway MJ, Chinn D, Gedling P. Is clinical practice variability the major reason for differences in pathology requesting patterns in general practice? *J Clin Pathol.* 2002;55:312-4.
  29. Heatherley SS. Benchmarking laboratory operations. *Clin Lab Sci.* 2000;13:187-9.
  30. Salinas M, López-Garrigós M, Gutiérrez M, Lugo J, Sirvent JV, Uris J. Achieving continuous improvement in laboratory organization through performance measurements: a seven-year experience. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48:57-61.
  31. Pagni A, Plebani M. The laboratory and the general practitioner. *Clin Chim Acta.* 1999;280:13-24.
  32. Plebani M. The future of clinical laboratories: more testing or knowledge services? *Clin Chem Lab Med.* 2005;43:893-6.
  33. Plebani M. Errors in laboratory medicine and patient safety: The road ahead. *Clin Chem Lab Med.* 2007; 45:700-7.