

Anexo II

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

Departamento de Ciencias Clínicas / Facultad de Ciencias de la Salud

Programa de doctorado: Salud Pública (Epidemiología, Planificación y Nutrición)

Título de la Tesis

ACTUACIÓN DEL LABORATORIO CLÍNICO PARA LA MEJORA DEL MANEJO DEL DÉFICIT DE VITAMINA B12 EN ATENCIÓN PRIMARIA.

Tesis Doctoral presentada por D/D^a Yurena María Naranjo Santana

Dirigida por Dra. D^a. María Salinas La Casta
Dr. D. Emilio Flores Pardo
Dra. D^a. Almudena Sánchez Villegas

El/la Director/a, El/la Director/a, El/la Director/a, La Doctoranda,

Las Palmas de Gran Canaria, a 19 de noviembre de 2015

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS

PROGRAMA DE DOCTORADO: SALUD PÚBLICA (EPIDEMIOLOGÍA,
PLANIFICACIÓN Y NUTRICIÓN)

BIENIO: 2008/2010



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

TESIS DOCTORAL

**ACTUACIÓN DEL LABORATORIO PARA LA MEJORA
DEL MANEJO DEL DÉFICIT DE VITAMINA B12 EN
ATENCIÓN PRIMARIA**

Dña. Yurena María Naranjo Santana

Directores:

Dr. Emilio Flores Pardo Dra. María Salinas La Casta Dra. Almudena Sánchez Villegas

Las Palmas de Gran Canaria, Noviembre 2015

Agradecimientos

Con estas palabras me gustaría agradecer a todas las personas, que de una manera u otra, han colaborado o me han prestado su ayuda durante la elaboración de este trabajo.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores la confianza puesta en mí y el esfuerzo y dedicación en la elaboración de esta Tesis Doctoral.

A la Dra. Dña. María Salinas La Casta por haberme ofrecido la oportunidad de hacerla realidad y confiar en mí para su realización; por el tiempo y esfuerzo dedicado a esta tarea, aún teniendo muchas más. Por haberme abierto las puertas de su servicio hace años y haberme transmitido la energía e ilusión para seguir mejorando, la mejora continua.

Al Dr. D. Emilio Flores Pardo por su esfuerzo, paciencia, dedicación y ayuda. Por haberme guiado y aconsejado en este trabajo. Le agradezco igualmente, el tiempo dedicado, su gran atención ante mis continuas dudas y los ánimos que me ha transmitido durante el camino.

A la Dra. Dña. Almudena Sánchez Villegas por haberme recibido siempre con los brazos y oídos abiertos durante este camino, que empezó hace ya algunos años. Por su ayuda y su buena disposición. Gracias por su apoyo y confianza para dar este gran paso.

A Dña. Maite López Garrigós por haber formado también parte de este trabajo y por su preocupación durante este tiempo.

A la Dra. Dña. Eva Navarrete Muñoz por sus consejos sobre el tratamiento estadístico y ofrecerme su tiempo.

A mis padres por haberme dado la educación personal y formación profesional que tengo. Por su paciencia, cariño y apoyo. Por ser mi ejemplo de humildad y bondad. Porque todo, al fin y al cabo, es gracias a ellos.

A Lucas por su apoyo, ayuda, esfuerzo y cariño. Por sus sonrisas, sus ánimos incondicionales, su comprensión y estar a mi lado. Sin ti no hubiera sido posible.

A mis amigos por haber estado siempre ahí; por haberme dado fuerzas, ánimos, ayuda y sacarme una sonrisa cuando lo necesitaba.

A mis padres



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL

**ACTUACIÓN DEL LABORATORIO PARA LA MEJORA
DEL MANEJO DEL DÉFICIT DE VITAMINA B12 EN
ATENCIÓN PRIMARIA**

Dña. Yurena María Naranjo Santana

Las Palmas de Gran Canaria, Noviembre 2015

ÍNDICES Y ABREVIATURAS

I. INTRODUCCIÓN.....	1
1. VITAMINA B12.....	3
1.1. Aspectos generales	3
1.1.1. Estructura química	3
1.1.2. Requerimientos nutricionales	5
1.1.3. Fuentes de vitamina B12	5
1.1.4. Almacenamiento corporal	6
1.2. Liberación de la vitamina B12	7
1.3. Absorción de la vitamina B12.....	7
1.4. Transporte de la vitamina B12	8
1.5. Eliminación de la vitamina B12	9
1.6. Metabolismo de la vitamina B12	10
1.6.1. Síntesis de metionina a partir de homocisteína	10
1.6.2. Isomerización del metilmalonil-coa a succinil-coa	10
1.7. Funciones de la vitamina B12	11
2. DÉFICIT DE VITAMINA B12	13
2.1. Definición del déficit de vitamina B12	13
2.2. Causas del déficit de vitamina B12	14
2.2.1. Malabsorción de vitamina B12	16
2.2.1.1. Enfermedades del íleo terminal.....	17
2.2.1.2. Afectación por microorganismos	18
2.2.1.3. Inducidas por fármacos	18
2.2.1.4. Alteraciones genéticas	19
2.2.1.5. Anemia perniciosa	19
2.3. Consecuencias: síntomas y síndromes	20
2.3.1. Manifestaciones neurológicas	20
2.3.2. Manifestaciones hematológicas	23
2.3.3. Otras manifestaciones.....	23
2.4. Prevalencia	26
2.4.1. Grupos de riesgo de déficit de vitamina B12 y medidas preventivas.....	27
2.5. Fases y etapas del déficit de vitamina B12	27
2.5.1. Diagnóstico del déficit de vitamina B12	28
2.6. Determinación de la vitamina B12	28

2.7. Otros biomarcadores relacionados con la vitamina B12	31
2.7.1. Ácido metilmalónico.....	31
2.7.2. Homocisteína.....	31
2.7.3. Holotranscobalamina.....	32
2.7.4. Evaluación de los biomarcadores	33
2.8. Tratamiento del déficit de vitamina B12.....	36
3. EL PROCESO ANALÍTICO	38
3.1. Fases tradicionales del proceso analítico	38
3.1.1. Fase pre-analítica	40
3.1.2. Fase analítica.....	43
3.1.3. Fase post-analítica.....	44
3.2. Actualidad y futuro del laboratorio: nuevas fases	46
3.2.1. Fase “pre-pre” analítica	47
3.2.2. Fase “post-post” analítica	48
4. ERRORES EN EL LABORATORIO CLÍNICO	52
4.1. Tipo de errores	53
4.1.1. Errores fase “pre-pre” analítica.....	54
4.1.2. Errores fase pre-analítica	56
4.1.3. Errores fase analítica	58
4.1.4. Errores fase post-analítica.....	58
4.1.5. Errores fase “post-post” analítica	59
4.2. Estrategias de mejora.....	61
4.2.1. Estrategias en la fase “pre-pre” analítica	62
4.2.2. Estrategias en la fase pre-analítica	64
4.2.3. Estrategias en la fase analítica.....	65
4.2.4. Estrategias en la fase post-analítica.....	65
4.2.5. Estrategias en la fase “post-post” analítica	66
5. SEGURIDAD DEL PACIENTE	70
5.1. Seguridad del paciente en España	71
5.2. Seguridad del paciente en el laboratorio clínico	74
5.3. Guías de práctica clínica	76
5.4. Seguridad del paciente: caso de inhibidores de la bomba de protones y déficit de vitamina B12.....	78

II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	83
1. JUSTIFICACIÓN	85
2. HIPÓTESIS.....	87
3. OBJETIVOS	87
3.1. Objetivos generales.....	87
3.2. Objetivos específicos.....	87
III. MATERIAL Y MÉTODOS	89
1. TIPO DE ESTUDIO	91
2. ÁMBITO DEL ESTUDIO	91
3. ORGANIZACIÓN Y ACTIVIDAD DEL LABORATORIO.....	92
4. POBLACIÓN DE ESTUDIO	95
4.1. Criterios de inclusión.....	95
4.2. Criterios de exclusión.....	95
4.3. Aspectos éticos	96
5. VARIABLES DEL ESTUDIO	96
6. MATERIAL	98
6.1. Estudios analíticos	98
6.2. Tipos de tratamiento de vitamina B12	100
6.3. Fuentes de información.....	100
7. ESTRATEGIAS LLEVADAS A CABO	102
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	103
IV. RESULTADOS	105
1. RESULTADOS: ESTUDIO DESCRIPTIVO DE SERIES TEMPORALES.....	108
1.1. Tamaño de la muestra	108
1.2. Perfil de solicitud de vitamina B12 en nuestra población	110
1.3. Características demográficas y analíticas de la muestra	114
1.3.1. Perfil diagnóstico del déficit severo de vitamina B12	115
1.3.2. Evolución del déficit de vitamina B12	121

1.4. Características del proceso de manejo del déficit de vitamina B12.....	123
1.4.1 Tiempo desde la emisión del informe del laboratorio hasta la primera consulta con el médico de AP.....	124
1.4.2. Instauración del tratamiento de vitamina B12.....	126
1.4.3. Tipo de tratamiento.....	128
1.5. Control post tratamiento de los pacientes con déficit severo.....	132
2. RESULTADOS DEL GRUPO DE TRABAJO PARA LA MEJORA DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DÉFICIT SEVERO DE VITAMINA B12	133
2.1. Resultados de los criterios para considerar las acciones que se debían llevar a cabo ante el resultado de déficit severo de vitamina B12.....	133
2.2. Valoración de los resultados del estudio descriptivo de series temporales.....	134
3. RESULTADOS DEL ESTUDIO CUASI EXPERIMENTAL (GRUPO CONTROL Y GRUPO INTERVENIDO).....	138
3.1. Mejora del proceso “post-post” analítico.....	138
3.1.1. Estrategia de mejora	138
3.1.2. Tamaño de la muestra.....	138
3.1.3. Comparación del perfil de las muestras del grupo control y grupo intervenido	141
3.1.4. Resultados del periodo post-intervención y comparación con el grupo control.....	144
3.1.4.1. Tiempo desde la emisión del informe del laboratorio hasta la primera consulta con el médico de AP	145
3.1.4.2. Instauración de tratamiento de vitamina B12 en el grupo intervenido	147
3.1.4.3. Tipo de tratamiento en el grupo intervenido	149
3.2. Evaluación según los criterios propuestos	150
3.3. Mejora diagnóstica; mejora del proceso “pre-pre” analítico	151
3.3.1. Estrategia de mejora	151
3.3.2. Tamaño de la muestra.....	151
3.3.3. Resultados de la estrategia.....	152
4. PRINCIPALES RESULTADOS DEL ESTUDIO.....	156
4.1. Establecer el perfil de solicitud del proceso de diagnóstico y de manejo de los pacientes con déficit severo de vitamina B12.....	156

4.2. Establecer en consenso con la bibliografía existente y con los médicos de AP las pautas deseables de actuación en este proceso	157
4.3. Valorar la actuación según los objetivos establecidos del proceso en un Departamento de Salud	158
4.4. Implantar y valorar una acción de mejora sobre el manejo de los nuevos casos diagnosticados. Mejora del proceso “post-post” analítico.....	159
4.5. Implantar y valorar una acción de mejora sobre el diagnóstico de nuevos casos.....	160
V. DISCUSIÓN	163
1. DISCUSIÓN METODOLÓGICA	165
1.1. Tipo de estudio	165
1.2. Ámbito del estudio	166
1.3. Población del estudio	166
1.4. Variables del estudio	166
2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	168
2.1. Solicitud de vitamina B12.....	168
2.2. Prevalencia del déficit	170
2.3. Aumento de casos de déficit.....	171
2.4. Perfil analítico	173
2.5. Recomendaciones de grupo de consenso	174
2.6. Diagnóstico de nuevos casos	175
2.7. Correcto manejo del paciente	176
2.8. Rendimiento de la prueba	177
2.9. Implicaciones generales.....	178
2.10. Importancia del laboratorio en la Gestión “pre-pre” y “post-post” analítica	180
2.10.1. Seguridad en el laboratorio y errores en la fase de análisis “pre-pre”	180
2.10.1.1. Las ventajas de una adecuada solicitud	180
2.10.1.2. Los efectos adversos de una inadecuada solicitud	181
2.10.2. Seguridad en el laboratorio y errores en la fase de análisis “post-post”	182

2.10.2.1. Ventajas de la reducción de la tasa de solicitudes inapropiadas	183
2.10.3. El laboratorio en el sistema sanitario	185
2.11. Limitaciones del trabajo	186
VI. CONCLUSIONES	189
VII. BIBLIOGRAFÍA	193

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Derivados de la cobalamina.

Tabla 2. Alimentos según contenido en vitamina B12.

Tabla 3. Intervalos de referencia de la vitamina B12.

Tabla 4. Causas de déficit de vitamina B12.

Tabla 5. Manifestaciones del déficit de vitamina B12.

Tabla 6. Grupos de riesgo con alta frecuencia de déficit de vitamina B12.

Tabla 7. Causas de falsos resultados en la determinación de vitamina B12.

Tabla 8. Causas de niveles elevados de AMM y Hcy.

Tabla 9. Índices de evaluación técnica de las pruebas diagnósticas del déficit de vitamina B12.

Tabla 10. Ventajas e inconvenientes de los parámetros analíticos en el diagnóstico de déficit de vitamina B12.

Tabla 11. Tipo de errores “pre-pre” analíticos.

Tabla 12. Tipos de errores pre-analíticos.

Tabla 13. Parámetros analíticos del estudio.

Tabla 14. Número de peticiones, pruebas totales y vitamina B 12 en pacientes de AP.

Tabla 15. Solicitud de vitamina B12 en relación a la prueba de referencia (glucosa).

Tabla 16. Evolución del perfil de solicitud respecto al sexo y edad del solicitante.

Tabla 17. Casos de déficit de vitamina B 12 detectados a lo largo del estudio.

Tabla 18. Características demográficas de la muestra.

Tabla 19. Distribución según sexo y edad de la muestra.

Tabla 20. Distribución según sexo y características analíticas de la muestra.

Tabla 21. Comparación del perfil diagnóstico del déficit severo y muy severo de vitamina B12.

Tabla 22. Perfil diagnóstico del déficit severo de vitamina B12 por severidad y sexo.

Tabla 23. Distribución de la severidad del déficit por sexo y rango de edad.

Tabla 24. Presencia concomitante de características analíticas propias del déficit de vitamina B12.

Tabla 25. Casos nuevos anuales de déficit severo de vitamina B12 y sus características analíticas.

Tabla 26. Tiempo desde la emisión del informe hasta la recepción del resultado analítico por el médico.

Tabla 27. Tiempo desde la recepción del informe del déficit hasta el inicio del tratamiento.

Tabla 28. Tipo de tratamientos prescritos y tiempo medio hasta su instauración.

Tabla 29. Evolución de la edad de diagnóstico respecto al sexo en el estudio.

Tabla 30. Perfil diagnóstico de déficit severo de vitamina B12 en el grupo intervenido.

Tabla 31. Comparación de las variables analíticas del perfil diagnóstico de déficit severo de vitamina B12 entre el grupo control y grupo intervenido.

Tabla 32. Comparación de las variables analíticas del perfil diagnóstico de déficit severo de vitamina B12, de los dos grupos, por sexo.

Tabla 33. Percentiles del tiempo medio hasta la primera consulta médica.

Tabla 34. Percentiles del tiempo medio hasta la prescripción del tratamiento.

Tabla 35. Evolución de la solicitud de la vitamina B12 respecto a otras determinaciones.

Tabla 36. Evolución del número de nuevos casos diagnosticados de déficit de vitamina B12 a lo largo del estudio.

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1. Estructura química de la vitamina B12.

Figura 2. Absorción y transporte de la vitamina B12.

Figura 3. Metabolismo de la homocisteína.

Figura 4. Metabolismo de la homocisteína y muerte neuronal.

Figura 5. Proceso global del laboratorio.

Figura 6. El circuito “de cerebro a cerebro” tras 40 años de su publicación.

Figura 7. Líneas estratégicas de La Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud.

Figura 8. Departamentos de Salud de la Comunidad Valenciana.

Figura 9. Organización del laboratorio del Hospital de San Juan de Alicante.

Figura 10. Diagrama de Flujo de selección de pacientes del estudio descriptivo.

Figura 11. Evolución de la solicitud de vitamina B12.

Figura 12. Estados de los resultados emitidos por el laboratorio.

Figura 13. Diagrama de flujo de la selección del grupo intervenido.

Figura 14. Casos detectados a través de la estrategia diagnóstica.

INDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Tiempo medio desde la emisión del informe analítico hasta la primera consulta médica en AP.

Gráfica 2. Tiempo medio desde la emisión del informe analítico hasta la prescripción de tratamiento.

Gráfica 3. Distribución de tratamientos para el déficit de vitamina B12 por años de estudio.

Gráfica 4. Tiempo medio desde la emisión del informe analítico hasta la primera consulta médica en AP, en el grupo intervenido.

Gráfica 5. Esquema de la dispersión de los tiempos hasta la primera consulta médica en ambos grupos.

Gráfica 6. Tiempo medio desde la emisión del informe analítico hasta la prescripción del tratamiento, en el grupo intervenido.

Gráfica 7. Esquema de la dispersión de los tiempos hasta la prescripción del tratamiento, en ambos periodos del estudio.

Gráfico 8: Evolución de la solicitud de la determinación de vitamina B12 a lo largo del estudio.

Gráfico 9. Evolución del rendimiento y uso de la vitamina B12 a lo largo del estudio.

ABREVIATURAS

5-MTHF: 5-metil-tetrahidrofolato.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

AMM: ácido metilmalónico.

AP: atención primaria.

ARN: ácido ribonucleico.

Calcio: Ca⁺².

Co: cobalto

CV: Comunidad Valenciana.

DE: desviación estándar.

FI: factor intrínseco.

Hb: hemoglobina.

HCEP: historia clínica electrónica del paciente.

Hcy: homocisteína.

holoTC: holotranscobalamina.

IM: intramuscular.

ISO: Organización internacional para la estandarización.

LDL: low density lipoprotein (lipoproteína de baja densidad).

NCCLS: National Committee on Clinical Laboratory Standards.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PSA: antígeno prostático específico.

P25: percentil 25.

P75: percentil 75.

SAM: S-adenosil-metionina.

SIC: síndrome del intestino corto.

SIG: síndrome Imerslund-Gräsbeck.

SIL: sistema de información de laboratorio.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

TIC: tecnologías de la información y la comunicación .

TC: transcobalamina.

THF: tetrahidrofolato.

VB12: vitamina B12.

VCM: volumen corpuscular medio.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1. VITAMINA B12

1.1 Aspectos generales

La vitamina B12 es una vitamina hidrosoluble que forma parte del las vitaminas del complejo B y fue la última de dicho complejo en descubrirse. En 1926 Minot y Murphy demostraron la presencia de un factor, en el hígado de vacuno, que producía mejora en pacientes con anemia perniciosa (1). Fue en 1948 y como resultado de la colaboración entre el Dr. Folkers (químico de los Laboratorios Merck) y la Dra. Shorb (microbióloga de la Estación de Experimentos de Agricultura de Maryland) y a través de la cromatografía de columna de alúmina, donde se observaban bandas de color rosa y donde al final se obtuvo el aislamiento de cristales de color rojo de vitamina B12 (2). Pero no fue hasta 1959 cuando se descubrió su función como coenzima de la metilmalonil-CoA y en 1963 como cofactor de la metionina sintasa, que interviene en la metilación de la homocisteína (Hcy) a partir de la que se sintetiza la metionina, por acción de la N-5-metil-tetrahidrofolato (N-5-MTHF) (3).

1.1.1 Estructura química

Es la mayor de las vitaminas del complejo B con un peso molecular de 1.355,37 Da (4), que resulta de la unión asimétrica de cuatro anillos pirrólicos, formando un grupo macrocíclico casi planar (núcleo corrina) alrededor de un átomo central de cobalto (Co), razón por la que esta vitamina se conozca también como cobalamina. El Co tiene 6 valencias de coordinación, 4 de ellas están unidas a los respectivos nitrógenos de los grupos pirrólicos; la quinta se une siempre a un pseudonucleótido, 5,6-dimetilbencimidazol y la sexta valencia se une a diferentes radicales, lo que da lugar a los distintos derivados de la cobalamina (5, 6). (**Tabla 1**).

Tabla 1. Derivados de la cobalamina

Radical	Nombre del derivado
-CN (grupo ciano)	Cianocobalamina
-OH (grupo hidroxilo)	Hidroxicobalamina
-CH ₃ (grupo metilo)	Metilcobalamina
-5'-desoxiadenosil	Desoxiadenosilcobalamina

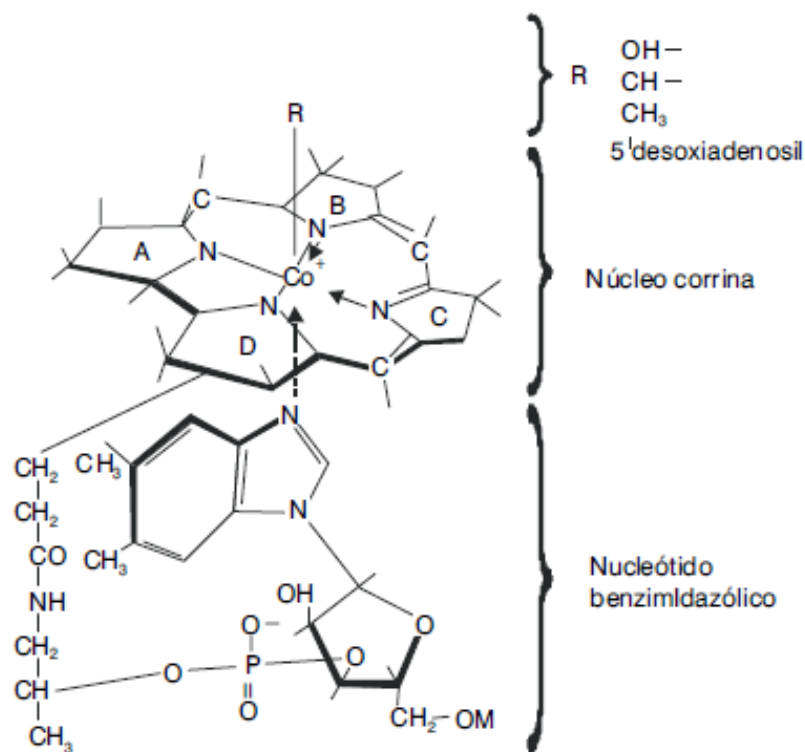
Fuente: Forrellat Barrios M, Gómis Hernández I, Gautier du Défaix Gómez H. vitamina b12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1999; 15(3):159-74

Las formas activas de la cobalamina que actúan como coenzimas en cuerpo humano son la adenosilcobalamina, como coenzima de la metilmalonil-CoA y la adenosilcobalmina, coenzima de la metionina sintetasa. Mientras que la cianocobalamina y la hidroxicobalamina son las formas sintéticas con fines terapéuticos.

En la **Figura 1** se aprecia la estructura química básica de la vitamina B12.

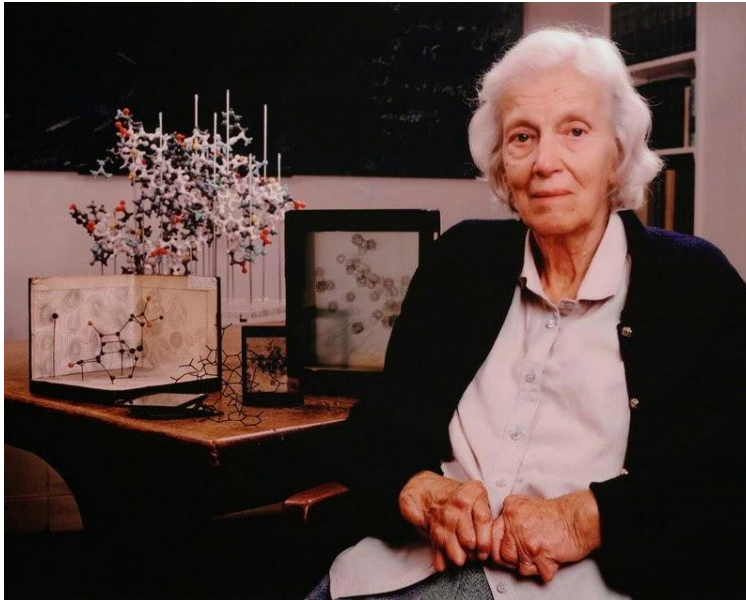
La estructura fue determinada en 1962 por la química Dorothy Crowfoot Hodgkin (**Foto 1**) a través de la difracción de rayos X, técnica que usó para descubrir otras moléculas, entre ellas la insulina. Recibió el premio Nobel en Química en 1964 (7).

Figura 1. Estructura química de la vitamina B12.



Fuente: Forrellat Barrios M, Gómis Hernández I, Gautier du Défaix Gómez H. vitamina b12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 1999; 15(3):159-74

Foto 1. Dorothy Crowfoot Hodgkin. Premio Nobel en Química 1964.



Fuente: <http://www.sciencephoto.com/set/2881/dorothy-crowfoot-hodgkin-12th-may-1910-29-july-1994>

1.1.2 Requerimientos nutricionales

Los hábitos nutricionales varían en función de las características geográficas, socioeconómicas, culturales, etc., pero las necesidades humanas son las mismas. Por ello es necesario, que se sigan unas recomendaciones de ingesta mínimas. Las necesidades individuales de un determinado nutriente se han establecido como la cantidad que previene la aparición de síntomas de deficiencia. El valor depende del criterio o criterios usados para definir la deficiencia: clínicos, fisiológicos, bioquímicos, etc. Los requerimientos diarios de vitamina B12 varían según período vital. En adultos, con indiferencia del sexo los requerimientos oscilan alrededor de 2 - 2.5 μg (5). Estas cantidades permiten mantener un estado hematológico normal.

Una dieta normocalórica contiene aproximadamente de 15 a 30 μg de vitamina B12 de los cuales se absorben entre 1 a 5 μg , lo que cubre las necesidades diarias (8).

1.1.3 Fuentes de vitamina B12

Debido a las amplias e importantes funciones que tiene la vitamina B12, su aporte es fundamental para nuestro organismo. En el intestino delgado se localizan al menos dos grupos de bacterias intestinales que producen una cantidad significativa de vitamina B12, son *Pseudomonas* y *Klebsiella* sp. (9). Sin embargo, la utilidad de dicha

vitamina B12 de producción bacteriana es mínima, ya que sólo son absorbidas cantidades insignificantes en el íleon, siendo la mayoría eliminada vía fecal. Por tanto, el aporte de la vitamina B12 a través de alimentos que la contienen de manera natural o suplementos se hace imprescindible. Sólo se encuentra de manera natural en alimentos de origen animal, ya que los animales la incorporan a sus tejidos, leche y huevos, siendo sintetizada previamente por microorganismos.

La biodisponibilidad de la vitamina B12 de la dieta depende de la alimentación pero está cerca de un 50% (10, 6).

Tabla 2. Alimentos según contenido en vitamina B12.

>10 µg/ 100 g. de peso húmedo	3 - 10 µg/ 100 g. de peso húmedo	1 – 3 µg/ 100 g. de peso húmedo	< 1 µg/ 100 g. de peso húmedo
- Vísceras (hígado, riñones ovino y bovino) - Bivalvos (almejas, ostras)	- Leche desnatada - Pescados y mariscos (cangrejos, salmón, sardinas) - Yema de huevo	- Carne - Quesos fermentados	- Productos lácteos líquidos - Quesos cremosos

Fuente: Forrellat Barrios M, Gómis Hernández I, Gautier du Défaix Gómez H. vitamina b12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1999; 15(3):159-74

1.1.4 Almacenamiento corporal

La vitamina B12 se almacena en el hígado, donde se acumula entre 1000-3000 µg de vitamina B12. Esta gran concentración de vitamina permite al cuerpo usar las reservas por mucho tiempo, por lo que las manifestaciones de un déficit aparecen entre 3-6 años tras comenzar dicho estado, en sujetos que poseen una absorción normal sin ingesta de vitamina B12. En el caso de personas con una absorción reducida o alterada como aquellas que poseen atrofia gástrica el tiempo se acorta a 2-4 años. Las reservas hepáticas de vitamina B12 son de 3-7 mg y cuando disminuyen por debajo de unos 300 µg, comienzan las manifestaciones clínicas de déficit (10, 11).

Sin embargo en el 20% de las embarazadas, las concentraciones séricas disminuyen hasta valores menores de 125 pmol/L a pesar de presentar unas adecuadas reservas hepáticas.

1.2 Liberación de la vitamina B12

La vitamina B12 se encuentra en la dieta unida a proteínas y en el estómago el ambiente ácido, producido por el ácido clorhídrico y la pepsina, facilita su liberación; una vez libre en el estómago la cobalamina se une a las cobalofilinas, también llamadas haptocorrinas o proteínas R, glucoproteínas las cuales son secretadas por las glándulas salivares y gástricas al jugo gástrico, que se encargan de proteger a la cobalamina de la pepsina gástrica y la transporta al intestino. En el duodeno las proteasas pancreáticas a pH alcalino degradan las proteínas R dejando libre la cobalamina (5, 12, 13) y permitiendo así su unión al factor intrínseco (FI).

El FI es una glicoproteína, producida por las células parietales del *fundus* gástrico, de unión específica de la vitamina B12 que fue descubierta por William Bosworth Castle en 1929. Presenta un peso molecular de unos 45 KD y tiene alta afinidad por la vitamina B12 ($K_a = 10^{10}$ /mol) en el medio alcalino duodenal, por tanto es un proceso pH-dependiente (10).

La unión de la vitamina B12 al FI permite proteger a la vitamina de su degradación en el intestino delgado y facilita su posterior absorción receptor-dependiente en la mucosa. Tras una comida se libera suficiente FI como para unir de 2 a 4 μg de vitamina B12 (6).

1.3 Absorción de la vitamina B12

La absorción puede darse a través de dos mecanismos: un proceso activo que es responsable de la mayor parte de la absorción de la cobalamina (60-80%) y una difusión pasiva que es responsable del 1-5% de la cobalamina oral (11, 13). Este último mecanismo pasivo adquiere relevancia cuando existe déficit de FI, alteraciones gástricas o malabsorción de vitamina B12.

La absorción activa depende principalmente del FI al que se une la cobalamina liberada de las proteínas R a nivel del duodeno, para formar el complejo vitamina B12-FI que es reconocido por receptores específicos (cubilinas) que están en los enterocitos del íleon distal, proceso que requiere la presencia de cationes divalentes especialmente calcio (Ca^{+2}) (**Figura 3**). Posteriormente el receptor unido al complejo vitamina B12-FI es internalizado por endocitosis, el endosoma se funde con los lisosomas degradando el FI y liberándose la cobalamina en el citosol.

1.4 Transporte de la vitamina B12

La cobalamina liberada en el citosol celular se une a las transcobalaminas (TC), un sistema de transportadores donde se diferencian la TC I, TC II y TC III, que se encarga de la distribución a los tejidos y hematíes (5,10-13). Las transcobalaminas más importantes son la TC I, conocida como haptocorrina, que transporta el 80-70 % de la vitamina B12 y la TC II que lleva unida el 20-30 % restante.

Los niveles de TC II son el doble o triple de los de la TC I, pero el hecho de que la TC I esté saturada al 90% con vitamina B12 y la TC II sólo al 10%, hace que el recambio de la vitamina B12 con los tejidos sea mucho más rápido con la TC II, repartiendo unos 4-6 nmol/día de vitamina B12, mientras que la TC I, sólo un 0.1nmol/día (14). Parece que la TC I se encarga de transportar la vitamina B12 restante (superávit) al hígado, para su almacén, donde se encuentran unos 2-3 mg en forma de 5'-desoxiadenosilcobalamina.

La unión de la cobalamina a la TC II se conoce como holotranscobalamina (holoTC) o vitamina B12 metabólicamente activa, ya que su capacidad para entrar a las células es elevada (15), de hecho, es la proteína transportadora más específica para la vitamina B12 en el plasma (16).

El complejo vitamina B12-TC II va vía circulación portal al hígado y de ahí entra por endocitosis a los tejidos, a través de un receptor que reconoce a la TCII. Este complejo tiene una vida media en plasma de 6 minutos (6).

Las células de los tejidos toman la vitamina B12 de la TC II y allí al igual que en el hígado, la vitamina se encuentra en las mitocondrias en forma de 5'-desoxiadenosilcobalamina, mientras en plasma la metilcobalamina es la principal forma, aunque pequeñas cantidades de esta coenzima se pueden encontrar en las células (5,15).

Todo este proceso de absorción a lo largo del epitelio intestinal dura entre unas 3-4 horas (17).

1.6 Metabolismo de la vitamina B12

La vitamina B12 se metaboliza en el hígado dando lugar a las formas coenzimáticamente activas de 5'-desoxicobalamina y metilcobalamina. El metabolismo de la vitamina B12 está íntimamente ligado al del ácido fólico, el cual se encuentra en el citoplasma celular en su forma reducida de 5-MTHF. (**Figura 1**). Las reacciones enzimáticas en las que participa la vitamina B12 (**Figura 3**) como cofactor son:

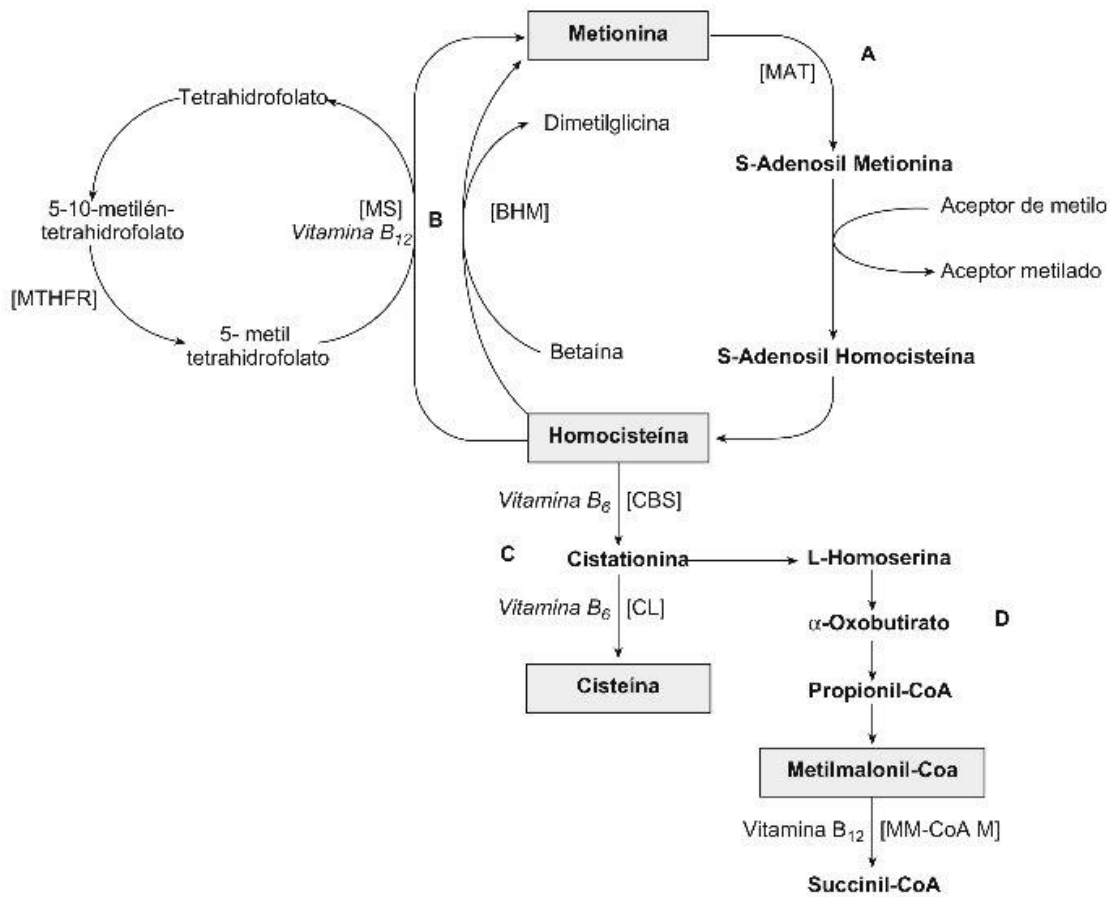
1.6.1 Síntesis de metionina a partir de homocisteína

Esta reacción tiene lugar en el citosol celular, donde la vitamina B12 entra en forma de hidroxicobalamina, es reducida a cobalamina y posteriormente es metilada. La reacción es llevada a cabo por la enzima metionina sintasa, cuyo cofactor es la vitamina B12 en forma de metilcobalamina. Esta reacción está acoplada a la transformación de N-5-MTHF en tetrahidrofolato (THF). El N-5-MTHF participa como dador de grupo metilo en la reacción, el cual es aceptado por la Hcy, transformándose así en el aminoácido metionina. Posteriormente la metionina generada se transforma en S-adenosil-metionina (SAM), que es considerado como el donante universal de un grupo metilo, necesario para la síntesis de creatina, fosfolípidos, proteínas, lípidos y metilar el ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN) (5, 6).

1.6.2 Isomerización del metilmalonil-CoA a succinil-CoA

La reacción se lleva a cabo por la enzima mitocondrial L-metilmalonil-CoA-mutasa que requiere la presencia de vitamina B12 como cofactor, para transformar el metilmalonil-CoA en succinil-CoA por isomerización. El metilmalonil-CoA se deriva de la reutilización del propionil-CoA procedente de la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena impar a través del ciclo de Krebs (5). Aquí la vitamina B12 actúa en forma de 5'-desoxicobalamina, como transportador de hidrógeno. El succinil-CoA formado puede entrar en el ciclo del ácido cítrico y en la biosíntesis del grupo hemo. En el hígado la conversión del propionil-CoA a succinil-CoA permite que los carbonos de algunos aminoácidos sean usados para la gluconeogénesis.

En el metabolismo citoplasmático de ambas vitaminas participan de manera secundaria la riboflavina y piridoxina.

Figura 3. Metabolismo de la homocisteína.

A: síntesis de homocisteína a partir de metionina. **B:** vías de remetilación. **C:** vía de transulfuración. **D:** síntesis de metilmalonil-CoA a partir de homocisteína.

Fuente: Aguirre Errasti C, Egurbide Arberas MV, Martínez Berriotxo A. Homocisteína en la clínica humana. *Med Clin.* 2009; 133(12):472–478

1.7 Funciones de la vitamina B12

La vitamina B12 en sus formas de 5'-desoxicobalamina y metilcobalamina, es necesaria para la síntesis de las bases de purina y pirimidina del ADN, la maduración total de los glóbulos rojos, la formación y mantenimiento de las vainas de mielina del sistema nervioso, la síntesis de metionina a partir de Hcy y regeneración del 5-MTHF (16).

La vitamina B12 al igual que el ácido fólico es necesaria para la síntesis de ADN y por tanto en los procesos de división celular y crecimiento. Transforma al 5-MTHF en

tetrahidrofolato, el cual puede ser convertido en una coenzima activa. También en otras vías metabólicas, tal como el ácido propiónico.

La función principal de las coenzimas de folato en el cuerpo es la transferencia de unidades monocarbonadas en varias reacciones fundamentales para la síntesis del ADN, el ARN y los aminoácidos, está implicado en la síntesis de ADN y metionina a partir de Hcy por la metionina sintasa y conversión de propionil a succinil-CoA a partir del metilmalonato por la metilmalonil-CoA mutasa (11, 12). La base bioquímica de la interrelación entre folato y cobalamina es el mantenimiento de 2 funciones: la síntesis de ácidos nucleicos y las reacciones de metilación.

La cobalamina participa en el metabolismo de las grasas y aminoácidos actuando como cofactor de las dos enzimas cobalamin-dependientes: metil-malonato CoA mutasa y Hcy metiltransferasa.

Frente a una deficiencia de cobalamina, las reacciones metabólicas están inhibidas, resultando en la acumulación de ácido metilmalónico (AMM) y Hcy en la sangre, esta última está asociada a vasculopatía periférica, arteriopatías coronarias e ictus. Concentraciones elevadas de Hcy en plasma constituyen un factor de riesgo independiente para aterosclerosis.

2. DÉFICIT DE VITAMINA B12

La deficiencia de cobalamina es bastante común sin embargo, su investigación y/o tratamiento no parece serlo tanto, tal vez se debe a que, al comienzo, sus manifestaciones clínicas son poco perceptibles.

2.1 Definición del déficit de vitamina B12

El establecimiento de unos niveles para definir el déficit de vitamina B12, es controvertido, ya que depende del método utilizado. Los puntos de corte pueden variar según la población estudiada y la sensibilidad y especificidad de los test que se usan para su determinación. Tradicionalmente y bajo recomendaciones de un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se establece como punto de corte sugestivo de déficit valores por debajo de 200 pg/mL (150 pmol/L) (18). En la **Tabla 3** se observan los intervalos de referencia aceptados (19):

Tabla 3. Intervalos de referencia de la vitamina B12.

Estado	Niveles de vitamina B12
Rango normal	200-900 pg/ml† (150-700 pmol/L)
Déficit	< 200* pg/ml (< 150 pmol/L)
* Este es un rango inseguro, ya que bastante población presentan síntomas neurológicos del déficit, a concentraciones mucho más altas. † pmol/L = 0.738 x pg/ml	

Fuente: Vorvick LaM, J. Vitamin B12 levels-Results. 2010; Disponible en: <http://www.umm.edu/ency/article/003705res.htm>.

La deficiencia de cobalamina se define directamente en base a los valores séricos de vitamina B12 (<150 pmol/L o < 200 pg/mL). Aunque *Andrés et al.* definieron también dicho déficit en personas mayores, con la valoración de niveles de vitamina B12 e indirectamente a través de los valores de Hcy (>13 µmol/L) y AMM (>0.4 µmol/L), siempre y cuando el paciente no padezca insuficiencia renal, deficiencia de ácido fólico o de vitamina B6. (11, 13). La Hcy y el AMM son componentes de la ruta metabólica de la cobalamina, siendo el AMM específico de la deficiencia de la cobalamina, ya que el aumento de Hcy se puede observar también en la deficiencia de ácido fólico y vitamina B6.

El estado marginal se define como una concentración de vitamina B12 de 200-299 pg/mL (20).

No existe un “gold standard” para establecer un diagnóstico del déficit, aunque la determinación de vitamina B12 sérica es el método diagnóstico disponible actualmente en España.

2.2 Causas del déficit de vitamina B12

Las causas del déficit de vitamina B12 son variadas y se recogen en la tabla 3, según su origen.

A priori puede sospecharse que el insuficiente aporte nutricional, es causa de un gran número de casos, sin embargo solo justifica de un bajo número de déficits, que engloba a pacientes mayores malnutridos que suelen vivir en instituciones o personas vegetarianas; recordemos que el aporte a través de la dieta, de esta vitamina, es exclusivamente con alimentos de origen animal. Esta situación de déficit debido a la dieta, se manifiesta tras años de mantener la restricción dietética, cuando ya se han agotado las reservas hepáticas.

Tabla 4. Causas de déficit de vitamina B12.

a) Déficit nutricional
Vegetarianos e hijos de madres vegetarianas Síndrome de Kwashiorkor Alcohólicos Pacientes psiquiátricos o institucionalizados
b) Desórdenes gástricos (déficit de FI)
Anemia perniciosa Gastroectomía Congénita Fallo pancreático exocrino
c) Enfermedades del íleo terminal
Esprue Enfermedad de Crohn Resecciones extensivas Linfomas /Sdr. Zollinger-Ellison Tuberculosis Amiloidosis
d) Afectación por microorganismos
Tenia de los peces Bacterias Helicobacter pylori Enfermedad de Whipple
e) Alteraciones genéticas
Síndrome de Imerslund-Gräsbeck Polimorfismos de TC I, TC II, FI y enzimas
f) Inducidas por fármacos
Neomicina PAS: ácido para-aminosalicílico Metformina Inhibidores de la bomba de protones
g) Requerimientos aumentados
Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) Enfermedades neoplásicas

Fuente: Wick M, Pinggera W, Lehmann P. *Clinical Aspects and Laboratory Iron Metabolism, Anemias.* Austria: Springer-Verlag Wien New York; 2003.

El complejo proceso de absorción de la vitamina B12 que transcurre hasta que es asimilada a nivel celular, hace que un fallo en esta vía o sus componentes, desencadene una potencial deficiencia de cobalamina.

En la población mayor, el déficit de vitamina B12 es debido principalmente a dos situaciones:

- La malabsorción de la cobalamina alimentaria.
- La anemia perniciosa.

2.2.1. Malabsorción de cobalamina

La principal causa del déficit es el síndrome de malabsorción de la cobalamina alimentaria, definido por primera vez en 1995 por Carmel (21) y cuya manifestación clínica más importante es la anemia perniciosa (sobre todo en personas mayores, siendo la causa clásica). Alrededor de un 60-70% de los casos de déficit de cobalamina en población mayor, son debidos a una malabsorción (22). No existe un aporte nutricional deficiente, sino una incapacidad de liberar la vitamina B12 de los alimentos o de las proteínas transportadoras intestinales. Esto se debe a que la cobalamina de la dieta, que normalmente se divide por las enzimas en presencia de ácido clorhídrico y la pepsina en el estómago, no se libera en los pacientes de edad avanzada, debido a la situación de hipo- o aclorhidria, generalmente (23). Aunque el cuerpo sea incapaz de liberar la cobalamina de los alimentos, puede absorber la cobalamina no unida a proteínas, por tanto, conserva la capacidad de absorber la vitamina B12 en su forma cristalina, presente en los preparados multivitamínicos.

Este síndrome está causado principalmente por atrofia gástrica, situación cuya prevalencia en sujetos mayores de 50 años se estima entre un 10-30% (6).

En caso de no existir causa alguna de malabsorción, habría que pensar en la existencia de anemia perniciosa.

A continuación se expondrán algunas de las causas concretas de malabsorción, que producen déficit de cobalamina.

2.2.1.1. Enfermedades del íleo terminal

Existen distintas afectaciones del íleo terminal que puede impedir la adecuada absorción de la vitamina B12:

a) Esprue

La palabra "esprue" se empleó desde hace muchos años para describir una enfermedad crónica de etiología desconocida la cual se manifestaba clínicamente por diarrea, desnutrición y se acompañaba de absorción defectuosa de nutrientes. Fue descrita mayoritariamente en distintos países de origen tropical, incluso la padecían personas que habían estado de viaje en países tropicales y remitían al volver a sus a países de origen. *A posteriori* se identificó dicho cuadro en países no tropicales, diferenciándose esprue tropical y no tropical siendo entidades completamente diferentes (24). El "esprue tropical" se asocia a desnutrición severa y es producido probablemente por la colonización de flora coliforme en el intestino proximal dando lugar a un aplanamiento y atrofia anormal de las vellosidades intestinales e inflamación del revestimiento del intestino delgado.

Fue ya en el s. XX cuando el "esprue no tropical", se definió como la actual celiacía, cuyo origen es autoinmune, de afectación sistémica y en la que se produce una atrofia severa de las vellosidades intestinales, causando mala absorción, debido a una intolerancia al gluten (25).

b) Enfermedad de Crohn

Se trata de una enfermedad autoinmune, inflamatoria y crónica, que afecta a cualquier parte del tubo digestivo desde la boca hasta el recto. Se manifiesta por brotes (fase activa) de intensidad y duración variable, alternando con remisiones (fase inactiva) también variable. La clínica varía dependiendo del segmento intestinal afecto; el íleon terminal es la porción digestiva más afectada. La forma de presentación es diarrea crónica, dolor abdominal, fiebre, anorexia, pérdida de peso y una sensación de plenitud en el cuadrante inferior derecho del abdomen (26).

c) Resecciones intestivas del intestino

Es el caso del síndrome del intestino corto (SIC), el cual se caracteriza por un cuadro clínico de graves alteraciones metabólicas y nutricionales, debidas a la pérdida anatómica o funcional de una parte del intestino delgado. La etiología se basa en enfermedades que inducen la pérdida de la función intestinal o de

la superficie del área de la misma, después de resecciones quirúrgicas de la zona. La causa más frecuente es el compromiso de los vasos mesentéricos, bien de origen trombótico, embólico o secundario a situaciones de hipoperfusión (shock). Causas menos frecuentes son enteritis actínica por pérdida de superficie tras resección, traumatismos abdominales o neoplasias intestinales. La resección intestinal produce cambios en la motilidad y en la absorción digestiva. Se produce hipergastrinemia, hipersecreción gástrica, aumento de la velocidad de vaciado gástrico o disminución del tiempo de tránsito intestinal (27).

Las principales manifestaciones clínicas y complicaciones del SIC son: diarrea severa, esteatorrea, deshidratación, pérdida de peso (malnutrición energético-proteica), déficits vitamínicos (vitamina B12, ácido fólico, vitaminas A, D, E y K), disminución de elementos minerales (calcio, magnesio, zinc, cobre, selenio, hierro), colelitiasis y acidosis láctica.

2.2.1.2. Afectación por microorganismos

- La infestación por el parásito *Dyphyllobotrium latum* o tenia de los peces se produce una deficiencia por competencia del parásito con el hospedador por la vitamina B12 ingerida. El cuadro clínico es asintomático hasta aparición de anemia megaloblástica con alteraciones neurológicas (5).
- El síndrome del asa ciega ocurre cuando el alimento digerido se demora o deja de moverse a través de los intestinos. Esto causa proliferación bacteriana excesiva en los intestinos y también lleva a que se presenten problemas en la absorción de nutrientes.
- *Helicobacter pylori*: La infección por *Helicobacter pylori* es una de las infecciones más frecuentes del mundo, padeciéndola aproximadamente el 50% de la población. No obstante, tan sólo el 15% de las personas infectadas desarrolla una enfermedad en relación con esta infección (28). Dicha infección puede conducir a una atrofia gástrica y a su vez en una malabsorción de vitamina B12, debido a una producción errática de ácido clorhídrico. Según un estudio, el 56% de pacientes que presentaban déficit de vitamina B12, estaban infectados por *Helicobacter pylori* (29).

2.2.1.3. Inducidas por fármacos

Hay determinados fármacos que suprimen la producción de ácido, si se consumen de forma crónica, lo que conlleva una malabsorción de cobalamina; entre ellos se

encuentra el ácido para-aminosalicílico (tuberculosis), colchicina (gota), neomicina (antibiótico), metformina (diabetes), óxido nítrico (anestesia). Además se ha observado en estudios recientes la asociación de un incremento del riesgo de deficiencia de vitamina B12 debida al consumo crónico de inhibidores de la bomba de protones (como omeprazol y cimetidina), principalmente en población anciana (20).

2.2.1.4. Alteraciones genéticas

- Malabsorción selectiva: se manifiesta en el síndrome Imerslund-Gräsbeck (SIG) que se trata de una enfermedad hereditaria autosómica recesiva caracterizada por una malabsorción selectiva de vitamina B12. Comienza durante la primera infancia, entre el año y los 5 años de edad, aunque puede diagnosticarse a edades más avanzadas. Se manifiesta generalmente como anemia megaloblástica que responde a tratamiento con vitamina B12. Otras manifestaciones posibles son infecciones, daño neurológico, y algunos casos asocian proteinuria sin afectación de la función renal. Se debe considerar el diagnóstico de SIG cuando las 3 características típicas están presentes: la anemia macrocítica, los niveles bajos de vitamina B12 en suero y la proteinuria en ausencia de enfermedad renal (30).
- Existen polimorfismos de ciertas TCs y enzimas que son causantes del déficit de vitamina B12, como es el déficit hereditario de TC II (31).

Estas alteraciones aparecen en recién nacidos, por tanto no compromete la población mayor

2.2.1.5. Anemia Perniciosa

La anemia perniciosa o enfermedad de Biermer es una enfermedad autoinmune donde se produce la destrucción de las células de la mucosa gástrica, especialmente del *fundus*. Es causa de alrededor el 15-20% de los casos de déficit de cobalamina en la población mayor (32). La producción de anticuerpos dirigidos contra las células parietales y/o contra el FI, produce una gastritis crónica atrófica (autoinmune o tipo A) en el cuerpo y *fundus* del estómago. Estos anticuerpos están presentes sólo en el 50% de los pacientes que la padecen (sensibilidad 50%) pero no están presentes en pacientes que no la padecen (especificidad del 98%). No suele presentar síntomas y produce aclorhidria, que implica una absorción insuficiente de cobalamina (33)

La anemia perniciosa, se asocia a otras enfermedades autoinmunes (tiroiditis, diabetes mellitus tipo II, vitíligo, etc.).

2.3 Consecuencias: síntomas y síndromes

Clínicamente la deficiencia de vitamina B12 está asociada a enfermedades neurológicas y/o hematológicas, debido a las reacciones en las que participa como cofactor y su implicación en la hematopoyesis (producción de glóbulos rojos por la médula ósea) y en la formación de la mielina de las neuronas y del tubo neural durante el periodo embrionario:

- a) El déficit de la metilcobalamina condiciona el déficit del THF, sobre todo del n-5-N-10-metilenTHF, cofactor de la síntesis del DNA, por ello un déficit de vitamina B12 produce acúmulo de N-5-MTHF. Esto produce un defecto en la síntesis de ADN que afecta a la división celular en la médula. El resultado es la producción de eritrocitos de gran tamaño. La interrupción de esta vía metabólica también impide la producción de SAM, que parece ser crucial para la función del sistema nervioso (34). Del mismo modo se acumula Hcy en sangre y apareciendo en orina, con el consiguiente aumento de riesgo trombótico.
- b) Produce una acidosis metabólica por elevación del AMM y por consiguiente, también del propiónico en sangre y en orina (5).

Aunque las manifestaciones son muy variadas respecto a origen y severidad, la triada clásica de presentación se corresponde con palidez, glositis y parestesias, aunque no es constante (5). Las condiciones neurológicas suelen preceder a las hematológicas, aunque en la media de los pacientes son las hematológicas las que predominan.

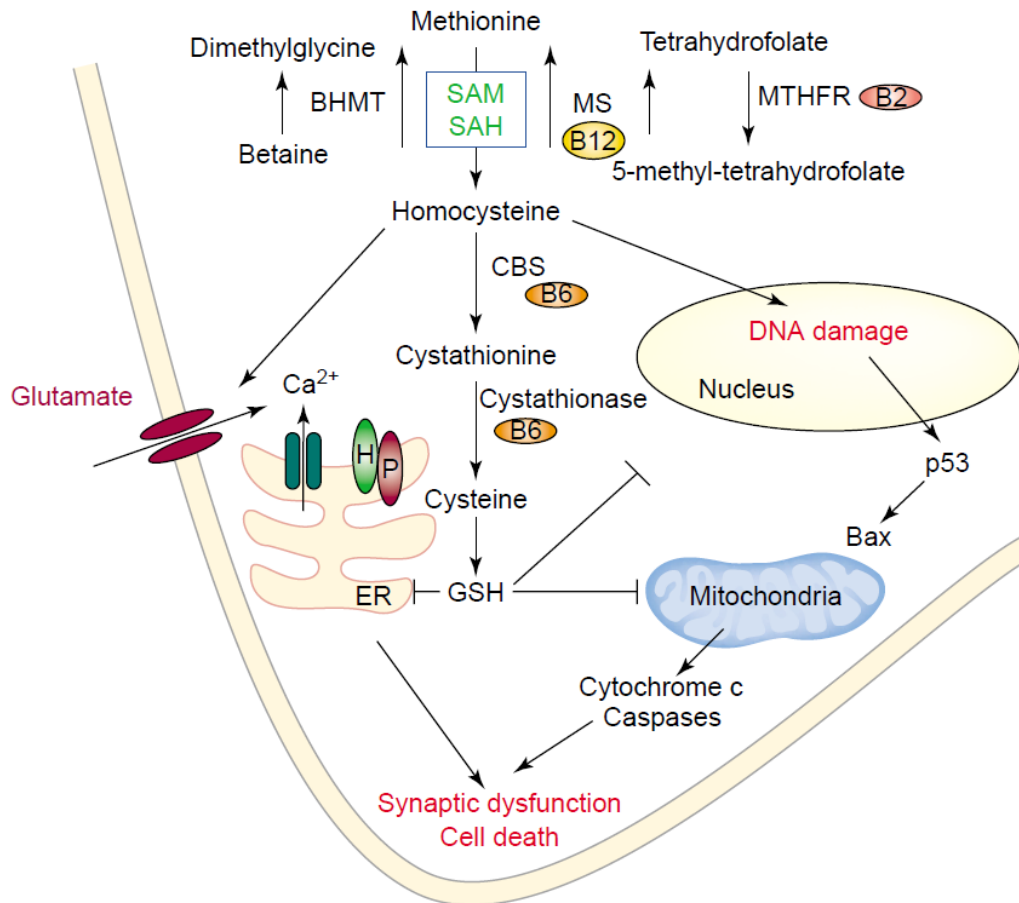
2.3.1 Manifestaciones neurológicas

Las manifestaciones más tempranas de afectación neurológica suelen ser la parestesia, entumecimiento, pérdida de sensibilidad y debilidad; otros síntomas frecuentes son la polineuritis, pérdida de la marcha, incluso ataxia y alteraciones de la coordinación fina, con Romberg y Babinski positivos (5, 16). Estas manifestaciones pueden deberse a la falta de SAM, donante universal de un grupo metilo, anteriormente comentado, que es crucial para la síntesis de distintos componentes, entre ellos fosfolípidos, ADN y ARN, lo que podría explicar los efectos neuropáticos de la deficiencia de cobalamina (35).

Los efectos desmielinizantes progresivos de los cordones dorsales y laterales de la médula espinal y corteza cerebral pueden llegar a provocar la degeneración de la médula espinal, lo que resulta en alteraciones sensoriales profundas y trastornos

motores piramidales (resultante de las formas avanzadas de la ataxia espástica) que están, posiblemente, asociados a trastornos cerebelosos o de esfínter (33). En estadios más avanzados, pueden llegar a afectar al cerebro (35). Se han sugerido distintos mecanismos que produzcan esta desmielinización, como la alteración de la actividad metionina sintasa y/o metilmalonil-CoA mutasa, alteraciones en la regulación de citoquinas y del factor de crecimiento. Aunque clásicamente se ha aceptado como base patogénica de las manifestaciones neurológicas del déficit de vitamina B12, el aumento de metilmalonil-CoA (33). La metilmalonil-CoA es un inhibidor competitivo del malonil-CoA en la biosíntesis de ácidos grasos siendo capaz de sustituirla en cualquier biosíntesis de ácidos grasos. Debido a que la vaina de mielina se recambia de manera continua, cualquier inhibición grave de la biosíntesis de ácidos grasos dará lugar a su degeneración final.

El aumento de niveles de Hcy puede provocar disfunción sináptica e incluso muerte neuronal. Este proceso se produce por daño en el ADN celular y la activación de cascadas de señales apoptóticas que incluyen el p53, alteraciones mitocondriales, la liberación del citocromo C y la activación de caspasas (36). Además la hiperhomocisteinemia tiene propiedades neurotóxicas ya que sobre estimula los receptores de la N-metil-D-aspartato, provocando un aumento del flujo de calcio hacia el interior de las células nerviosas que provoca la muerte neuronal (37,38).

Figura 4. Metabolismo de la homocisteína y muerte neuronal.

Fuente: Mattson MP, Haberman F. Folate and homocysteine metabolism: therapeutic targets in cardiovascular and neurodegenerative disorders. *Curr Med Chem.* 2003; 10:1923-1929.

Las alteraciones mentales del déficit de vitamina B12 van desde somnolencia, irritabilidad hasta demencia, pasando por psicosis. Aparecen disfunciones ópticas, olfativas, vesicales y alteraciones de la sensibilidad posicional y vibratoria. Parece que el déficit de vitamina B12 es más común en pacientes con enfermedades neurológicas crónicas como la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, demencia, ataque isquémico, pero no se ha demostrado una relación causal (5, 10, 13).

La importancia que comporta estas manifestaciones es debida a su gravedad y a la posibilidad de que una vez instauradas, puedan ser irreversibles, incluso con tratamiento.

2.3.2 Manifestaciones hematológicas

La anemia es la principal manifestación hematológica, aunque su aparición hace que sea considerado como un indicador tardío. Se presenta con un cuadro clínico clásico: palidez, debilidad, mareos, disnea de esfuerzo, insuficiencia miocárdica.

Las alteraciones morfológicas de este tipo de anemia afectan a todas las líneas celulares. Los hematíes presentan una forma variada en forma y tamaño, pero principalmente mayor de lo normal. Respecto a la serie blanca, se evidencia una neutropenia con hipersegmentación de neutrófilos, signo temprano de megaloblastosis. Las plaquetas pueden aparecer disminuidas y con variabilidad respecto al tamaño, aunque es menos frecuente (5, 10, 11).

La causa más frecuente de anemia megaloblástica es la carencia de vitamina B12 o de ácido fólico. La asincronía de la maduración nuclear (interrupción de la síntesis del ADN) provoca este aumento de tamaño de los hematíes, que es uno de los criterios por los que se puede clasificar las anemias. Las anemias con hematíes de mayor tamaño al normal se denominan macrocíticas y presentan un volumen corpuscular medio (VCM) mayor de 100 fL. Las anemias megaloblásticas son anemias macrocíticas en las que los progenitores de los hematíes de la médula ósea presentan alteración en la síntesis de ADN.

En personas mayores, sobre todo, pueden asociarse distintos déficit por malabsorción, como vitamina B12 y hierro, lo que puede provocar una anemia multifactorial o mixta, con un VCM normal o disminuido, donde puede ser pasado por alto el componente megaloblástico debido a una microcitosis severa. Además la deficiencia de vitamina B12 puede causar provocar pérdida adicional de hierro como efecto secundario, por parte de los enterocitos. El déficit de hierro sería tratado y una vez los depósitos de hierro se encuentren saturados, se desenmascararía el déficit de vitamina B12 (5, 35).

2.3.3 Otras manifestaciones

Las evidencias que pueden indicar afectación del sistema digestivo son: fisura en la membrana de la mucosa, anorexia, pérdida de peso y diarrea, junto a un ligero agrandamiento del hígado y bazo.

La glositis de Hunter o glositis atrófica es otro síntoma asociado al déficit que provoca la atrofia de las papilas linguales, dando una apariencia a la lengua brillante y lisa.

Estas manifestaciones se observan con independencia de la duración del déficit de la vitamina y son complicadas de clasificar. La **Tabla 5** muestra las distintas manifestaciones que se han documentado, en función de su frecuencia.

Tabla 5. Manifestaciones del déficit de vitamina B12.

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS	MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS	MANIFESTACIONES DIGESTIVAS	OTRAS MANIFESTACIONES
Frecuentes: Macrocitosis Hipersegmentación de neutrófilos Anemia macrocítica arregenerativa Megaloblastosis medular (médula espinal azul)	Frecuentes: Polineuritis (especialmente sensitiva) Ataxia Signo de Babinski Clásicas: Esclerosis combinada de la médula espinal	Clásicas: Glositis idiopática Ictericia Elevación de LDH y Bilirrubina (destrucción intramedular)	Frecuentes: Fatiga Pérdida de apetito
Raras: Trombocitopenia y Neutropenia aislada Pancitopenia		Raras: Úlceras mucocutáneas recurrentes y resistentes	
Muy Raras: Anemia hemolítica Microangiopatía trombótica (presencia de esquistocitos)			
	Bajo estudio: Cambio en las funciones superiores Demencia Derrame cerebral y arterioesclerosis (hiperhomocisteinemia) Parkinson Depresión Esclerosis múltiple	En debate: Dolor abdominal Dispepsia Náuseas Vómitos Diarrea Alteración de las funciones intestinales	Bajo estudio: Atrofia de la mucosa vaginal Infecciones urinarias y vaginales crónicas (micosis especialmente) Hipofertilidad y abortos de repetición Enfermedad tromboembólica venosa Angina (hiperhomocisteinemia)

Fuente: Dali-Youcef N, Andrés E. An update on cobalamin deficiency in adults. Q JMed. 2009; 102:17-28

2.4 Prevalencia

La prevalencia de la deficiencia aumenta con la edad. El estudio Framingham encontró una prevalencia de la deficiencia de cobalamina, de un 12% en la población mayor considerando déficit los niveles de vitamina B12 <258 pmol/L, aunque dicho porcentaje disminuye a 5,3% cuando se toman en cuenta valores menores de 148 pmol/L (11, 33). En la población joven se ha reportado alrededor de un 5-7% (39).

La deficiencia de vitamina B12 es mayor en países asiáticos y africanos, particularmente en ancianos y pobres (4), siendo la prevalencia alrededor del 20% (de 5% a 60% según la definición usada) (11).

La vitamina B12 se almacena en el hígado (1000 – 3000 μ g), por esta razón, las manifestaciones de deficiencia se producen 3 a 6 años después de iniciada la deficiencia (10).

En países desarrollados el déficit es raro, excepto en aquellas personas que siguen dietas vegetarianas, ya que la cobalamina se encuentra en gran cantidad en productos de origen animal (carne, pescado, huevos).

En el estudio SENECA, un estudio europeo de población anciana (70-75 años), la concentración media de cobalamina en suero osciló entre países entre 212,4 y 377,5 pmol/L, siendo el valor más alto el observado en Betanzos (España). La prevalencia media de déficit ($<110,7$ pmol/L) del estudio fue del 2,7%, siendo nula en Betanzos (40). En otro estudio holandés, con una muestra de 207 donantes de sangre (18-64 años), la concentración media fue de 306,2 (113,0) pmol/L y la mediana fue de 382,2 pmol/L, con un 3% de individuos con $< 147,6$ pmol/L (41). En relación con otros estudios poblacionales en España, destacaron en Canarias con una prevalencia del déficit del 8,5% con $<147,6$ pmol/L (42) y también en el País Vasco, donde la prevalencia de déficit fue superior (12% de la muestra con $< 147,6$ pmol/L) (43).

2.4.1. Grupos de riesgo de déficit de vitamina B12 y medidas preventivas

El déficit de vitamina B12 tiene implicaciones vitales y de calidad de vida, generando un aumento de la morbilidad y un incremento del gasto sanitario. Se trata de un problema de salud pública mundial

Tabla 6. Grupos de riesgo con alta frecuencia de déficit de vitamina B12

Grupos de riesgo	Causas del déficit
Vegetarianos, veganos, dieta macrobiótica	Bajo consumo de vitamina B12
Neonatos y lactantes de madres vegetarianas	Baja absorción de vitamina B12 a través de la leche materna
Población mayor	Anemia perniciosa, aclorhidria, malabsorción debido a desórdenes gastrointestinales (atrofia, cirugía, gastritis, infecciones, etc.)
Desórdenes neurodegenerativos y neuropsiquiátricos	Neuropatías, demencia, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia
Alcoholismo crónico	Absorción disminuida o alterada absorción de la vitamina B12
Medicación	Inhibidores de la bomba de protones, agonistas del receptor H2, óxido nítrico
Anemia macrocítica	Baja absorción de vitamina B12 o anemia perniciosa

Fuente: Herrmann W, Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(40):680-685.

La población susceptible es bastante amplia, pero no se ha estimado la tasa de población que puede llegar a desarrollar síntomas; así la prevalencia de deficiencia funcional subclínica de vitamina B12 es mayor de lo que se pueda esperar.

2.5 Fases y etapas del déficit de vitamina B12

La aparición del déficit de vitamina B12 está condicionada a la depleción de las reservas hepáticas, las cuales pueden mantenerse durante años hasta su agotamiento (13, 33).

En los años 90 Herbert et al. propusieron que la deficiencia de cobalamina se desarrollaba en 4 etapas: I, II, III y IV. Diferenciamos las siguientes características:

- Estadios iniciales I y II: las reservas celulares y plasmáticas se deplecionan, la aparición del déficit cursa de manera asintomática, y la concentración de holoTC está reducida.
- Estadio III: existen desequilibrios funcionales señalados bioquímicamente por la elevada concentración de Hcy y AMM en plasma, siendo necesaria la vitamina B12 para la conversión de dichos compuestos.
- Estadio IV: emergen los signos y síntomas clínicos del déficit (44).

2.5.1. Diagnóstico del déficit de vitamina B12

El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos, semiológicos y marcadores bioquímicos.

Podemos diferenciar:

- Diagnóstico de la deficiencia clínica: se observa la anemia megaloblástica y síntomas neurológicos.
- Diagnóstico de la deficiencia subclínica: no se manifiesta la anemia megaloblástica ni las alteraciones neurológicas, pero los indicadores bioquímicos se encuentran alterados. En caso de ser tratado el déficit, se observaría la respuesta de estos indicadores.

Vale la pena mencionar que en casos de déficit severo espera encontrarse valores de ácido fólico elevado, aunque ello no significa una suficiencia de ácido fólico subcelular (45).

2.6 Determinación de la vitamina b12

La determinación sérica de vitamina B12 ha pasado por distintas metodologías en estos últimos sesenta años.

En 1950, debido al conocimiento de la producción bacteriana de la vitamina B12, se medía su actividad a través del crecimiento de distintos microorganismos, siendo los más utilizados: *Englena Gracilis*, *Lactobacillus Leichmaniii* y *Escherichia Coli*. La especificidad de la técnica es baja, además de no ser apta para un gran número de muestras (46).

En 1961 la metodología que se realizaba, era el radioinmunoanálisis, basado en un principio de unión competitiva de una sustancia receptora de la vitamina B12. Actualmente se usa el FI porcino purificado, que elimina posibles interferencias de la Proteína R. Es una técnica muy sensible y los isótopos más utilizados son el ⁵⁷Co y el ⁵⁸Co.

En 1980 la National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) recomendó como método de referencia la determinación microbiológica (47).

En 1986 se estableció el inmunoensayo que son actualmente los más usados en los laboratorios como método de campo, es decir, los que se emplean habitualmente en los laboratorios de rutina y se seleccionan en base a su la relación coste/calidad.

La innovación tecnológica más reciente para la cuantificación sérica de vitamina B12 es la técnica de quimioluminiscencia (método de lectura que se basa en el principio de emisión luminosa a través de una reacción enzima-sustrato). Es de fácil manejo y cada vez más rápido en emitir los resultados (48).

La determinación de vitamina B12 sirve para:

- Evaluación de anemia perniciosa en pacientes con síndromes hematológicos (anemia, macrocitos, neutrófilos hipersegmentados, leucopenia, trombopenia) ó neurológicos (neuropatías, manifestaciones psiquiátricas).
- Evaluación de gastritis atrófica crónica del corpus del estómago.
- Evaluación de enfermedades del íleon terminal (enfermedad de Crohn, resección del íleon).
- Evaluación de pacientes con: alcoholismo crónico, vegetarianos prolongados, ancianos con gastritis atrófica crónica, pacientes con VIH.

Aunque existan valores de vitamina B12 en el rango de normalidad, no podemos descartar una deficiencia funcional, ya que pueden presentar valores anormales de los marcadores comentados (AMM, Hcy, holoTC), que sugieren una deficiencia intracelular metabólica (49).

Además diversas situaciones clínicas pueden alterar la veracidad de los resultados de la prueba (**Tabla 7**).

Tabla 7. Causas de falsos resultados en la determinación de vitamina B12

Falsos positivos	Falsos negativos
Déficit de folato	Hepatopatía activa
Embarazo	Enfermedad autoinmune
Mieloma múltiple	Linfoma
Consumo excesivo de vitamina C	Síndromes mieloproliferativos
	Fármacos: anticonceptivos orales, antibióticos, estrógenos, metotrexate.

Fuente: Mariño Suárez JE, Monedero Recuero I, Peláez Laguno C. Deficiencia de vitamina B12 y tratamiento por vía oral. Una opción tan eficaz como (todavía) poco utilizada. *Aten Primaria* 2003; 32(6):382-7

La determinación de vitamina B12 es el parámetro de elección al ser una prueba con buena relación coste-efectividad. Sin embargo, tiene ciertas limitaciones para evaluar su estado funcional, ya que puede no reflejar el grado real de deficiencia.

Actualmente no existe un consenso sobre el mejor método (“gold standard”) para estimar la deficiencia de vitamina B12 y el estado de la vitamina B12, para poder detectar el déficit antes de que pueda desarrollarse los signos neurológicos y hematológicos. En los últimos años se han publicado otros biomarcadores para determinar la deficiencia subclínica de vitamina B12, que están involucrados en las vías metabólicas en las que participa la vitamina B12 como cofactor: AMM, Hcy y holoTC. Aparecen como productos acumulativos del déficit de vitamina B12. Pero debido a las limitaciones de su valor diagnóstico informativo, no se consideran biomarcadores universales del déficit (50).

La determinación de vitamina B12 tiene una especificidad y sensibilidad limitada, especialmente en casos de concentraciones de vitamina B12 menor a 400 pmol/l (54).

2.7 Otros biomarcadores relacionados con la vitamina B12

2.7.1. Ácido metilmalónico

La aparición de niveles plasmáticos de AMM elevado ha sido considerado por algunos autores el indicador “gold-standard” del déficit de vitamina B12, sin embargo, las limitaciones como indicador incluyen el costo elevado del examen, la necesidad de espectrometría de masas y, especialmente en países en desarrollo, la posibilidad de concentraciones elevadas por sobrecrecimiento bacteriano (23).

Los niveles de AMM muestran la eficacia de las reacciones dependientes de vitamina B12, pero hay que tener en cuenta que sus niveles se elevan falsamente por insuficiencia renal, circunstancia bastante frecuente en población mayor (49,51). La **Tabla 7** muestra las razones de la elevación de este metabolito.

2.7.2. Homocisteína

La Hcy es un aminoácido que se origina únicamente a raíz del metabolismo de la metionina que adquirimos a través de la dieta. El déficit de vitamina B12 produce un aumento de sus niveles. La hiperhomocisteinemia además de ser un factor de riesgo cardiovascular, accidente cerebrovascular, eclampsia y preclampsia, también es un signo de hipometilación (del ADN, ARN, fosfolípidos, mielina y neurotransmisores), por tanto indica, bajos niveles de SAM, debido a que el déficit de vitamina B12 inhibe la enzima metionina sintasa, bajando la síntesis de metionina y por tanto, la de SAM (49).

La concentración de Hcy da información sobre el funcionamiento del ciclo intracelular de metionina, sin embargo puede elevarse bajo ciertas circunstancias como la insuficiencia renal, disfunción tiroidea y déficit de ácido fólico, riboflavina y/o piridoxina (véase **Tabla 8**). Además, un estudio reciente ha encontrado niveles elevados de Hcy debido al aumento de edad. Se basa en una muestra de pacientes institucionalizados donde en el 66% se halló valores altos de Hcy, mientras que sólo en el 18% de los mismos se encontró déficit de vitamina B12 (52). Sin embargo, estos hallazgos pueden deberse a la alta prevalencia de déficit de cobalamina en este rango de edad.

Tabla 8. Causas de niveles elevados de AMM y Hcy.

	Causas de elevación
Ácido Metilmalónico (AMM)	Deficiencia de cobalamina Insuficiencia renal Hipovolemia Defectos metabólicos heredados
Homocisteína (Hcy)	Deficiencia de cobalamina Deficiencia de ácido fólico Deficiencia de piridoxina Hipovolemia Edad avanzada Hipotiroidismo Psoriasis Defectos metabólicos heredados

Fuente: Snow CF. Laboratory, diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. Arch Intern Med 1999; 159; 1289-1298.

2.7.3. Holotranscobalamina

Se introdujo como prueba diagnóstica para conseguir mejor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de déficit de vitamina B12. Así, bajas concentraciones de holoTC es el marcador más precoz de deficiencia de vitamina B12, señal de que el cuerpo no tiene suficiente reservas (50, 53).

El ensayo de holoTC está disponible como una prueba automatizada, siendo su coste aproximadamente el doble del coste de la determinación de vitamina B12. Respecto a la relación coste-beneficio de la detección temprana del déficit de vitamina B12, se debería establecer dicha determinación como parámetro de elección para determinar el déficit de vitamina B12 (49). De hecho varios autores la consideran como prueba básica en el futuro diagnóstico del déficit de vitamina B12, principalmente por su capacidad de detectar casos de deficiencia subclínica (11, 54).

Hay evidencias que indican que la holoTC tiene una precisión comparable o mejor a la de diagnóstico de vitamina B12 total en suero. Esto se demostró en nueve estudios comparativos que reportaron un área significativamente mayor bajo la curva para holoTC que para la vitamina B12 en la detección de deficiencia de vitamina B12. Sólo un estudio informó que el ensayo holoTC tiene precisión diagnóstica más pobre que el ensayo de vitamina B12 sérica. Sin embargo, no hay pruebas suficientes para establecer la prueba holoTC como alternativa a cualquiera vitamina B12 sérica total de

vitamina, o los niveles de MMA o Hcy en el diagnóstico de deficiencia de vitamina B12 (49, 55-58).

Niveles bajos de holoTC de manera aislada, con valores normales de AMM y Hcy, indicaría depleción de reservas y de niveles plasmáticos de vitamina B12 (50).

Un estudio realizado recientemente, ha demostrado una débil relación entre la vitamina B12 a las concentraciones más bajas y la holoTC, lo que sugiere la limitación del ensayo de vitamina B12 en el diagnóstico del déficit en dichos rangos, los cuales son más significativos del déficit (52).

Sin embargo, hay situaciones en las que no se ha demostrado su utilidad, como es el caso de deficiencia concomitante de ácido fólico, alteraciones hematológicas y enfermedades hepáticas (56).

2.7.4. Evaluación de los biomarcadores

El uso combinado de estos biomarcadores puede ser útil, en el diagnóstico y definición del estado del déficit de cobalamina. En el estado III, cuando hay depleción de las reservas y aparecen las alteraciones funcionales, aparecerían niveles elevados de AMM y Hcy. Así mismo, valores normales de AMM no descartaría un déficit en estadio I y II; una baja concentración de Hcy no permite distinguir entre los estadios I, II o III (50).

Según algunos estudios la determinación sérica de vitamina B12 y la holoTC son igual de exactas respecto al diagnóstico del déficit de vitamina B12, incluso el uso de ambos parámetros puede mejorar el diagnóstico del déficit, en comparación con el uso de cualquier otro test (57).

Respecto a las características técnicas de dichos parámetros, existen ciertas diferencias a tener en cuenta. En la **Tabla 9** se expone las medidas de validez de los distintos parámetros que tienen un papel en el diagnóstico de déficit de vitamina B12, según la literatura.

Tabla 9. Índices de evaluación técnica de las pruebas diagnósticas del déficit de vitamina B12.

Indicador analítico	Sensibilidad % (95% IC)	Especificidad % (95% IC)	VPP % (95% IC)	VPN % (95% IC)
vitamina B12	33 (22-45)	95 (93-96)	39 (26-53)	93 (91-95)
AMM	81 (69-89)	63 (59-66)	19 (14-24)	97 (95-98)
HoloTC	55 (43-67)	96 (94-97)	56 (45-70)	95 (93-97)

VPP: valor predictivo positivo. **VPN:** valor predictivo negativo. **AMM:** ácido metilmalónico. **HoloTC:** holtranscobalamina. **IC:** intervalo de confianza

Adaptado de: Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Allen LH, Uauy R. Folatos y vitamina B12 en la salud humana. *Rev Med Chile.* 2012; 140:1464-1475.

La realidad es que en la actividad en los laboratorios clínicos adscritos a los sistemas sanitarios de salud públicos o privados, es la determinación plasmática de vitamina B12, la elegida para evaluar su déficit. El progreso y descubrimiento de nuevos parámetros, tecnologías que ayuden al diagnóstico y evaluación de los estados de salud, es inevitable. Para incorporarlos al uso rutinario hay que estudiarlos y ser críticos respecto a sus ventajas e inconvenientes, para que no supongan una merma en la calidad asistencial aportada por el laboratorio.

Identificar las indicaciones técnicas y clínicas apropiadas para la selección de pruebas es primordial. Recientemente Hvas Am et al., han expuesto las características favorables y desfavorables de los parámetros bioquímicos en el diagnóstico de déficit de vitamina B12 (véase **Tabla 10**) (58).

Tabla 10. Ventajas e inconvenientes de los parámetros analíticos en el diagnóstico de déficit de vitamina B12

	Ventajas	Inconvenientes
cobalamina	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del déficit de VB12. • Fácilmente accesible. • Barato. 	<ul style="list-style-type: none"> • Variación en el intervalo de referencia debido a los diferentes métodos utilizados. Sensibilidad y especificidad discutible. • Falso positivo si se reduce la haptocorrina. • Falso negativo si haptocorrina se incrementa (por ejemplo, en la leucemia mieloide crónica).
Ácido metilmalónico (AMM)	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento en el déficit de VB12. • Alta sensibilidad 	<ul style="list-style-type: none"> • No accesible fácilmente. • Caro. • Especificidad discutible: falso positivo si disminución de la función renal.
Homocisteína (Hcy)	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento en el déficit de VB12. • Alta sensibilidad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se requiere un procedimiento especial para el manejo de la muestra. • Baja especificidad, influenciados por los factores de estilo de vida (fumar, ingesta de alcohol, consumo de café). • Falso positivo en la deficiencia de folato y en el déficit de vitamina B6. • Falso positivo con reducción de función renal.
Holotranscobalamina (holoTC)	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución en el déficit de B12. • Se espera que tenga una alta sensibilidad 	<ul style="list-style-type: none"> • La especificidad no es muy alta. • No validada si existen comorbilidades.

VB12: vitamina B12

Adaptado de: Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency. An update. *Haem* 2006 91: 1506-1512. Willis CD, Metz MP, Hiller JE, Elshaug AG. Vitamin B12 and folate tests: the ongoing need to determine appropriate use and public funding. *Med J Aust.* 2013; 198:586-588.

2.8 Tratamiento del déficit de vitamina B12

No existe un consenso universal/internacional para el tratamiento del déficit de vitamina B12. La elección de prescripción del tratamiento va a depender de distintos factores, entre ellos la causa subyacente del déficit y el criterio del médico prescriptor. Los suplementos de vitamina B12 pueden ser utilizados como prevención, si la persona está en riesgo o es predisponente de sufrir déficit o como tratamiento una vez se ha establecido el déficit. En los casos, donde el déficit ya está establecido, no es suficiente incrementar el aporte a través de la dieta, siendo necesario suplementos de vitamina B12 para normalizar el metabolismo

Las vías de administración de la cobalamina son las siguientes:

- Vía oral: es útil en aquellos casos donde la mucosa gástrica e intestinal están intactas, no están comprometidas. Es útil en aquellos casos de déficit originados por un bajo consumo de alimentos de origen animal. Actualmente en España, la vitamina B12 oral se comercializa junto a otras vitaminas como la B6. En caso de prescripción de manera única en cápsulas o solución, debería prescribirse como una fórmula magistral (35).
- Vía intramuscular (IM): es la que se recomienda, sobre todo en casos donde la biodisponibilidad oral esté bloqueada o reducida, como ocurre en la anemia perniciosa. Normalmente en forma de cianocobalamina, siendo poco común la forma de hidroxicobalamina. En algunos países la hidroxicobalamina ha reemplazado completamente a la cianocobalamina como primera elección para el tratamiento con vitamina B12, porque se retiene más tiempo en el cuerpo y se puede administrar a intervalos de hasta tres meses (59)
- Otras vías: en otros países existen otras formas de administración como es la vía nasal y la sublingual, sobre las que no existen estudios controlados (35).

La vía IM presenta algunos inconvenientes como la necesidad de traslado a un centro de salud y la asistencia de los profesionales sanitarios para su administración, pueden ocasionar dolor significativo en pacientes delgados (60), las inyecciones pueden ser peligrosas en pacientes anticoagulados, aunque las reacciones adversas graves son raras.

A pesar de la disponibilidad en la mayoría de los países y su seguro seguimiento, la vitamina B12 se prescribe rara vez de forma oral. Sin embargo, en Suecia en el año 2000, la vitamina B12 oral representó el 73% del total de vitamina B12 prescrito (61). La vitamina B12 oral también se utiliza ampliamente en Canadá. Las posibles razones por las que los médicos no prescriben las formulaciones orales incluyen ignorancia de la existencia de esta opción o preocupación por una absorción impredecible (62). En el Reino Unido, la vitamina B12 oral no está actualmente disponible en la prescripción del National Health System en formulaciones de dosis altas.

Las recomendaciones terapéuticas respecto a la dosis y tipo de tratamiento del déficit son diversas. Aunque la práctica habitual es tratar por vía IM, considerado de elección según un tratado de medicina interna (63). En Estados Unidos y en España la pauta recomendada ante un cuadro de déficit es la siguiente: 1 mg (100 µg) vía IM diario de vitamina B12 durante una semana, seguida de 1 mg semanal durante 4 semanas y si persiste la causa (Ejemplo: resección del íleo terminal) 1 mg mensual de por vida (35, 64). En Dinamarca la pauta es: 1 mg de cianocobalamina IM semanal durante el primer mes y cada 3 meses posteriormente, o 1mg de hidroxicoalamina un mes sí y otro no (65).

La dosis óptima de vitamina B12 para normalizar los valores, debe ser ajustada, comprobando los niveles séricos de vitamina B12 a través de parámetros de laboratorio. La respuesta al tratamiento la facilita la confirmación analítica. La respuesta hematológica comienza alrededor de una semana tras el comienzo del tratamiento, pero la neurológica, no está claramente definida, estimándose entre unos 3 a 12 meses. De ahí la importancia del rápido diagnóstico.

Las dosis altas de vitamina B12 oral (p.ej. 1000 microgramos diarios) quizás puedan producir una absorción adecuada de vitamina B12 aun en presencia de deficiencia del FI y por consiguiente, ser una opción a la vía IM en muchos pacientes

Las pruebas derivadas de estos estudios limitados indican que las dosis de 2000 mcg de vitamina B12 oral diaria y las dosis de 1000 mcg inicialmente diaria, posteriormente semanal y luego mensual, pueden ser tan efectivas como la administración IM para obtener respuestas hematológicas y neurológicas a corto plazo en pacientes con deficiencia de vitamina B12 (66).

3. EL PROCESO ANALÍTICO

La palabra proceso viene del latín “*processus*” cuyo significado es avance y progreso. Una definición simple sería: un conjunto de tareas que producen un resultado o servicio (67). En el campo del laboratorio consideramos el ‘proceso analítico’ al conjunto de operaciones intercaladas que se realizan entre la obtención de la muestra y del resultado (68).

Las determinaciones analíticas se realizan a través de una ‘técnica o método analítico’ que consiste en un principio científico adaptado a uno o varios instrumentos, que nos es útil o necesario para obtener información sobre la composición de la muestra (fluorimetría, potenciometría etc.) (69).

El objetivo final es la obtención de valores de un parámetro, resultado de una serie de etapas que deben estar organizadas, controladas y coordinadas entre ellas.

3.1. Fases tradicionales del proceso analítico

La actividad asistencial del laboratorio no se limita al lugar físico donde se encuentran los analizadores y personal clínico responsable, ni tampoco a las cuestiones meramente técnicas o analíticas. Se trata de un proceso continuo que está dividido tradicionalmente en tres fases (pre-analítica, analítica y post-analítica), las cuales constan de diversas etapas.

El proceso analítico comienza a forjarse en el momento que el médico se plantea qué pruebas solicitar de acuerdo a la situación clínica del paciente y termina cuando dicho médico ha recibido y evaluado los resultados de acuerdo a la clínica del paciente. Este circuito fue dado a conocer por Lundberg como el bucle “de cerebro a cerebro”, que sucede de una manera cíclica (70). (**Figura 5**)

Las pruebas de laboratorio se solicitan con el fin de obtener información útil para los distintos procedimientos clínicos: confirmar o excluir un diagnóstico, detectar la presencia de enfermedad, decidir o controlar el efecto de un tratamiento, establecer un pronóstico, investigar diferentes procesos fisiopatológicos, etc. En definitiva, el informe analítico proporciona siempre una información importante del paciente que permite al clínico la toma de decisiones médicas apropiadas (71).

Figura 5. Proceso global del laboratorio.

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

El laboratorio debe garantizar la calidad y veracidad de dicha información que proporciona y, para ello, debe controlar todos los procedimientos implicados en su actividad: desde que el médico solicita el análisis hasta que éste recibe el informe final.

Así el proceso del laboratorio realmente se inicia en una fase externa al laboratorio, donde el médico piensa qué pruebas demandar al laboratorio, ante la sospecha diagnóstica deducida tras la historia clínica y examen físico; concluye cuando el médico recibe el informe de resultados y los interpreta, lo que sucede también en otra fase externa al laboratorio.

3.1.1. Fase pre-analítica

Se considera fase pre-analítica al conjunto de operaciones que se realizan desde que se recibe la petición analítica hasta que se inicia la fase analítica (68).

Esta fase sucede en su mayoría fuera del laboratorio y en ella se engloba el conjunto de acciones que transcurre antes de que la muestra esté preparada y en las condiciones idóneas, para su procesamiento analítico propiamente dicho.

Por tanto, podemos diferenciar:

- Etapa pre-analítica extralaboratorio: comprende desde que el médico solicita la prueba hasta que el espécimen/muestra llega al laboratorio.
- Etapa pre-analítica intralaboratorio: comprende desde que el espécimen/muestra llega al laboratorio hasta que se produce el análisis del mismo (72).

El objetivo de esta etapa es obtener y gestionar las muestras y peticiones analíticas y su entrega a las áreas de trabajo correspondientes, cumpliendo con los requisitos para la realización de la determinación analítica.

La implantación de la tecnología automatizada ha facilitado varios pasos y disminuido los errores detectados en esta fase y de este modo, el posible impacto negativo de la fase pre-analítica sobre la fiabilidad de los análisis. Se trata de la fase con mayor manejo manual de todo el conjunto del proceso analítico, sin embargo, no se espera que la mejora proporcionada por la tecnología influya sobre los errores que se producen durante la flebotomía y el transporte, los cuales concentran los errores más frecuentes (73). Los procedimientos que tienen lugar en esta fase son entre otros: la preparación del paciente, la correcta identificación del paciente, la obtención de muestras, la identificación por código de barras de las muestras y peticiones y el transporte hasta el laboratorio donde las muestras son clasificadas, fraccionadas y distribuidas a las diversas áreas y analizadores en función del tipo de análisis solicitados.

Tradicionalmente, la fase pre-analítica mostró ser la mayor fuente de errores en el laboratorio, por lo que los procesos de mejora continua de la calidad se centraron fundamentalmente en la utilización de acciones preventivas y correctivas en esta fase.

En esta fase se pueden distinguir varias etapas:

- Preparación del paciente

Es en las distintas consultas del hospital, en las distintas plantas cuando el enfermo está ingresado o en los centros de salud de AP, donde deben informar al paciente de las condiciones pre-analíticas necesarias (ayuno, dieta previa, etc), según el tipo de pruebas solicitadas y según las instrucciones recibidas desde el laboratorio.

- Identificación del paciente

Debe realizarse con sumo cuidado, solicitando al paciente que se identifique, confirmando su identidad y otros datos como fecha de nacimiento o teléfono personal y comprobando que coincide con la solicitud de pruebas (es necesario cerciorarse, sin lugar a dudas, de que el paciente al que se va a realizar la extracción es el mismo cuyos datos figuran en la solicitud) y que el etiquetado de las muestras ha sido realizado correctamente. La muestra debe quedar perfectamente identificada con la misma etiqueta de código de barras que se adhiere a la solicitud. Además de ser el primer paso que determina la seguridad del paciente en el laboratorio, es prácticamente el único punto de conexión que el laboratorio tiene con el paciente, donde se ofrece un servicio que el paciente puede valorar directamente: trato del personal, rapidez con la que ha sido atendido, comodidad y limpieza de la zona de extracción, etc.

- Extracción de las muestras:

Según el tipo de paciente (ingresado, de consultas externas o de atención primaria) y tipo de muestra solicitada (sangre, orina, líquido biológico,..) se realizará en el hospital o en su centro de salud correspondiente. Este paso es un requisito crítico para una adecuada muestra, la cual es un "ingrediente" esencial de trabajo de laboratorio. Su correcta obtención, va a depender en gran medida de la experiencia y habilidad de la persona que la lleva a cabo.

- Transporte de muestras

El transporte de la muestra se realiza desde el punto de extracción, que puede estar localizado en el mismo hospital o en centros de extracción periférica. Por tanto, en este paso, el tiempo es un factor que va a influir en la condición de la muestra, así como la adecuación de su transporte, ya que existen normas generales para cada tipo de espécimen y requerimientos específicos, dependiendo de la prueba a realizar. Por

ejemplo, para el estudio de crioglobulinas se necesita que la extracción de la muestra de suero se realice con jeringa precalentada a 37°C de temperatura.

- Registro de datos

Al margen y paralelamente al tratamiento de la muestra, hay otro proceso crítico que también está sujeto a un alto número de errores: la programación de muestras y registro de datos demográficos del paciente y pruebas solicitadas, en el sistema informático del laboratorio (SIL). Errores en este punto pueden afectar a la veracidad del informe final emitido desde el laboratorio y por otro lado la propia velocidad de entrada de estos datos va a condicionar toda la logística del laboratorio, ya que hoy en día no se puede comenzar ningún procesamiento de las muestras sin tener los datos.

- Recepción, adecuación y distribución de las muestras

Consiste en preparar adecuadamente la muestra para su posterior análisis. Se hace el tratamiento de la muestra (centrifugación, alicuotación), gestión de las incidencias de la muestra o petición. Siguiendo el ejemplo de las crioglobulinas, se debe dejar coagular la sangre a 37 °C durante 1 o 2 horas, para posteriormente centrifugar a 37 °C y mantenerla a la misma temperatura, para poder evaluar su posible precipitación adecuadamente. Entrega de las muestras a las secciones de determinaciones analíticas para su procesamiento.

- Distribución de las muestras

Las muestras biológicas humanas se deben transportar y mantener en condiciones que conserven la estabilidad de todas o varias de las propiedades físico-químicas de sus componentes, para que no repercutan sobre la calidad final de los resultados emitidos. La estabilidad metrológica de las propiedades físico-químicas de los componentes de especímenes biológicos humanos fue definida por Guder (74) como *«la capacidad de una muestra de retener el valor inicial de las magnitudes biológicas dentro de unos límites establecidos durante un determinado periodo de tiempo cuando ésta se conserva en condiciones definidas»*.

Existen recomendaciones generales sobre el tiempo y la temperatura más adecuada para la determinación de la mayoría de las magnitudes biológicas. Así, el NCCLS (75) recomienda que deben analizarse antes de las 2 horas de su obtención y mantenerse a temperatura ambiente.

En definitiva, una preparación correcta del paciente, así como una correcta extracción del espécimen, cumplimentación de peticiones, transporte, identificación, preparación para su análisis etc., son aspectos fundamentales en esta fase (73).

3.1.2. Fase analítica

Aquí se realiza el análisis de la muestra propiamente dicho, según el método analítico correspondiente. La mayoría de las pruebas a realizar, están total o parcialmente automatizadas, lo que un adecuado mantenimiento del analizador, correcto calibrado y control interno y externo de las técnicas, nos garantizan en gran medida una adecuada calidad en los resultados emitidos, siendo la fiabilidad de los métodos de medida, básica para garantizar los resultados y las decisiones clínicas que se adopten a partir de ellos.

El objetivo es una correcta medida de la concentración del analito para obtener datos analíticos de la calidad exigible por la comunidad científica internacional.

El especialista de laboratorio debe tener una formación permanente y actualizada y poner su máxima capacidad, para saber elegir y manejar los métodos analíticos adecuados entre la abundante y variada tecnología analítica actual. Debe tener en cuenta términos como especificidad y sensibilidad de cada técnica, para la determinación de cada analito y en cada aplicación clínica concreta, lo que nos permite evaluar la validez de una prueba diagnóstica, respecto a su capacidad de detección.

Además de dichos factores intrínsecos a la metodología usada, existen factores extrínsecos al control del laboratorio, que pueden alterar los resultados y por tanto se ha de estar alerta. Nos referimos a los efectos biológicos, los producidos por propiedades químicas de medicamentos que toma el paciente y las interferencias analíticas.

Los efectos biológicos se producen cuando la actividad biológica de otras moléculas producen cambios reales "*in vitro*" en uno a varios constituyentes biológicos. Estos efectos se explican por mecanismos fisiológicos, farmacológicos o bioquímicos y se clasifican en:

- Fenómenos competitivos de fijación a nivel de proteínas.

- Inhibición de la síntesis de una sustancia del organismo.
- Incremento de la síntesis de los enzimas responsables del metabolismo del medicamento.
- Acción sobre los mecanismos de secreción (76).

Los medicamentos son una de las causas más frecuentes de interferencia en los resultados analíticos, pero que normalmente se desconocen por parte del especialista de laboratorio, porque en la solicitud de pruebas no se recogen habitualmente las particularidades de tratamiento del paciente (76); a su vez el médico petionario puede desconocer la capacidad que tiene los medicamentos de interferir analíticamente en la determinación de los analitos y es tal vez, ese desconocimiento doble, el que puede producir errores en la interpretación (77).

Las interferencias analíticas son debidas al efecto de algún constituyente (medicamentos o sus metabolitos) en la exactitud de la medida de otro constituyente o el efecto que produce en cualquier paso de su determinación. Son generalmente específicas de determinada metodología y en ocasiones puede evitarse cambiando de procedimiento analítico. La interferencia producida puede ser debidas a:

- Efecto físico, afectando a reacciones espectrofotométricas:
 - Modificación de la absortividad.
 - Emisión o inhibición de fluorescencia.
 - Formación de precipitado o turbidez.

- Propiedades químicas de los medicamentos:
 - Poder reductor del medicamento.
 - Formación de complejos.
 - Modificación del pH.
 - Acción específica sobre enzimas y proteínas (77).

Clásicamente, la fase analítica ha sido siempre la más controlada ya que en ésta se producían una gran parte de los errores del proceso.

3.1.3. Fase post-analítica

Es en esta etapa, junto con la etapa pre-analítica, donde el especialista de laboratorio ejerce su auténtica labor clínico-asistencial como profesional de la salud e integrante

del equipo clínico, mediante el aporte del máximo de información clínicamente útil. Esta fase se considera la “core” del trabajo del laboratorio.

Su objetivo es emitir un informe con resultados veraces al estado real fisiopatológico del paciente, de calidad, con un aseguramiento metrológico y analítico de nuestras prestaciones y a tiempo adecuado.

Entendemos por informe de resultados el documento que contiene los resultados de las determinaciones de magnitudes biológicas realizadas en la muestra del paciente, los valores de referencia asociados, los datos demográficos del paciente, los datos del laboratorio emisor, el nombre del facultativo solicitante, el nombre del responsable de la validación y cualquier otra información adecuada para facilitar la interpretación de los resultados (68).

En esta fase se llevan a cabo distintas acciones: validación facultativa, adición de comentarios informativos y/o comunicación de valores de alerta o críticos, si los hubiera. Y para la consecución de cada uno de ellos hay distintos factores que influyen hasta que podamos dar por cerrado el informe analítico del laboratorio.

La obtención del resultado se acompaña de un porcentaje de variabilidad biológica, individual, analítica y del proceso, que contempla el conjunto de variabilidad que se produce en todo el proceso. La variabilidad individual no puede eliminarse, pero sí minimizarse, ya que es propia de cada paciente donde influyen factores como el uso de medicamentos o drogas, la actividad física, el estrés emocional, la postura del paciente, variaciones diurnas y otras causas variadas.

A posteriori, se realiza un proceso de validación mediante el cual los especialistas del laboratorio comprueban la congruencia de los resultados obtenidos, solicitan repeticiones o nuevas exploraciones, sugerencias en cuanto a la realización de otras pruebas complementarias o por otra metodología, añaden comentarios y recomendaciones y se emite el informe al que se accede de forma electrónica. Esta fase implica la validación global del informe analítico completo donde se deben hacer observaciones o llamados de atención en cuanto a la validez de las pruebas, interferencias.

La validación es un proceso mediante el cual los resultados obtenidos, son revisados y quedan disponibles para su uso clínico. Su propósito principal es prevenir y evitar la emisión de información de laboratorio con errores o incongruencias que puedan traducirse en decisiones médicas incorrectas (78). Incluye tener en cuenta:

- Conocimientos acerca de la teoría de la variabilidad de los resultados del laboratorio, que pueden darse en la fase pre-analítica y analítica.
- La trazabilidad y exactitud de los resultados analíticos.
- La información, conocimientos y experiencia compartida de las diferentes áreas del laboratorio.
- La clínica del paciente o su historia clínica, en los casos en que esto sea factible.
- La historia analítica del paciente acumulada en el SIL.
- El conocimiento de las razones de la orden analítica, es decir, la sospecha diagnóstica.

Esta etapa concluye con la edición de informes, así como la impresión y distribución de los mismos a los médicos peticionarios.

Las exigencias de la post-analítica, regidas y documentadas por el sistema de gestión de la calidad serían:

- El cumplimiento de los plazos establecidos con el paciente o institución para la entrega de los resultados.
- La gestión del envío y recepción de informes completos ya validados por el especialista de laboratorio responsable, con los correspondientes registros de salida y entrega, ya sea en papel o por vía informática.

3.2. Actualidad y futuro del laboratorio: nuevas fases

El laboratorio clínico actual se presenta como un laboratorio cada vez más automatizado que permite producir una gran cantidad de datos y un volumen mucho mayor de resultados en un tiempo cada vez más corto, reduciendo así la demora en la toma de decisiones clínicas (79).

Con la vertiginosa velocidad de los cambios tecnológicos y la creciente competencia impulsada por la globalización, los laboratorios clínicos parecen centrarse en maximizar la productividad y mejorar la eficiencia interna, con el menor número de

errores posibles. La dicotomía entre el mundo clínico y la producción masiva de pruebas de laboratorio representa una fractura del bucle “de cerebro a cerebro” de Lundberg que da como resultado el cuidado ineficaz del paciente, a través del proceso de atención de la salud no coordinado y no centrado en el paciente.

Las nuevas competencias, esperadas por profesionales de laboratorio para abordar retos actuales, incluyen dar "apoyo de consulta integral" a los médicos. La evolución de los laboratorios clínicos en el servicio de aportar conocimiento es la clave, no sólo para su supervivencia, sino aún más relevante, para mejorar la seguridad del paciente. La continua actualización y publicación de estudios, hace que ciertos protocolos queden desfasados; surgen nuevas metodologías y pruebas diagnósticas más complejas, que mejoran la eficacia y el enfoque diagnóstico. Sin embargo, con las permanentes innovaciones y descubrimientos científicos, surgen dos problemas: seleccionar la prueba correcta e interpretar correctamente el resultado solicitado (80).

Hace unos años comenzó a hablarse de dos fases adicionales en el proceso total del laboratorio, las cuales van un poco más allá del proceso propiamente analítico y se las conoce como la fase “pre-pre” analítica y la fase “post-post” analítica. La fase “pre-pre” analítica se asocia a la petición de las pruebas y la fase “post-post” analítica a la interpretación de los resultados. Son dos fases cuya definición no es universal y puede variar, ya que son etapas que están empezando a ser también objetivos, al igual que lo son el resto de fases, de acreditación de la calidad.

Los nuevos retos y desarrollo del laboratorio se dirigen a participar y controlar estas fases, para conseguir una mejor calidad del servicio, pero sobre todo que repercuta en la mayor seguridad del paciente y su mejor manejo clínico.

3.2.1. Fase “pre-pre” analítica

La fase “pre-pre” analítica sucede antes de la obtención de la muestra, fuera de las paredes del laboratorio y la lleva a cabo personal que no pertenece al laboratorio.

La acción principal llevada a cabo en esta fase es la solicitud de análisis por parte del médico, cuando se encuentra ante una sospecha diagnóstica o de monitorización y se plantea qué pruebas solicitar; tiene su inicio en el momento que el médico se

encuentra con el paciente y un problema clínico demandante de indicadores que le guíen para la toma de decisiones, respecto al paciente en cuestión.

Actualmente los médicos, en la consulta, se enfrentan a una enorme cantidad de información clínica que deben gestionar en un corto periodo de tiempo: la respectiva a la historia clínica, la que le refiere al paciente, la historia familiar y la que debe manejar profesionalmente para realizar una sospecha clínica y posteriormente pensar en los medios que dispone y sus posibilidades, para llegar a un diagnóstico. Es prácticamente imposible saber cuál es el mejor medicamento o la prueba más indicada, cuando se publican nuevos hallazgos continuamente en unas 20.000 revistas médicas (81) sobre los cientos de desórdenes clínicos que existen.

Todo ello finalmente puede repercutir en el paciente si finalmente no recibe el trato médico que debiera. Según un estudio en Estados Unidos los pacientes sólo reciben un 54.9% de las evaluaciones básicas y tratamientos recomendados, ya que entre un 50-60% de las pruebas son evadidas (principalmente las de laboratorio y radiológicas), debido al desconocimiento de su utilidad por parte de los médicos (82).

Otros estudios, como el publicado recientemente por Salinas y colaboradores, han evidenciado solicitudes incorrectas, donde se observa que un aumento de solicitud de 1,25 (OH)₂ vitamina D, para estudiar las reservas de la vitamina D, en donde realmente estaba indicado la solicitud de la 25(OH)-vitamina D (83).

3.2.2. Fase “post-post” analítica

Esta fase se lleva a cabo fuera del laboratorio y consiste en la recepción del informe analítico, su interpretación y el uso de la información contenida en el informe para el manejo del paciente (84).

La fase “post-post” analítica tiene lugar una vez se emite el informe de resultados analíticos, tras la fase post-analítica, y es donde se produce la interpretación de resultados por parte del médico (81). Surge como una oportunidad de proporcionar servicios de conocimiento con excelencia analítica, como punto de partida obligatorio. Si se logra esta misión, la interpretación y utilización de la información de laboratorio serán más eficaces, ayudando al médico en una mejor asistencia clínica, lo que trasciende al paciente.

Una encuesta realizada en Inglaterra, refería que entre el 18-20 % de los graduados en medicina se consideraban a sí mismos “menos que competentes” en el uso de pruebas de laboratorio y más del 20% pensaban que eran “menos que competentes” en todas las áreas de diagnóstico (85). La falta de asignaturas sobre medicina de laboratorio en los programas de formación de las facultades de medicina y la centralizada especialización de la formación de los médicos internos residentes, hace necesaria la figura del analista clínico para un adecuado asesoramiento.

Para que el clínico obtenga un resultado con las especificaciones necesarias para su adecuada interpretación, debemos transmitir al médico el resultado de forma clara y a través de comentarios interpretativos en caso necesario, aportando conocimiento desde el laboratorio.

Las funciones del especialista de laboratorio en esta fase son:

- Ayuda a la interpretación diagnóstica o de monitorización de los informes analíticos.
- Atención y respuesta a las consultas que se hagan por el personal médico, pacientes, personal no médico o personas en relación con el laboratorio clínico.

Los laboratorios clínicos deben, por tanto, asumir cierta responsabilidad en todo el ciclo de pruebas, incluyendo adecuación de solicitud de análisis e interpretación, de modo que se consiga una gestión más eficiente del informe de los resultados del paciente y, en última instancia, conseguir resultados clínicos más satisfactorios (86). Esta responsabilidad, sin embargo, debe ser alcanzada a través de una estrecha relación con la participación de los médicos y otros profesionales de la salud en el bucle de calidad.

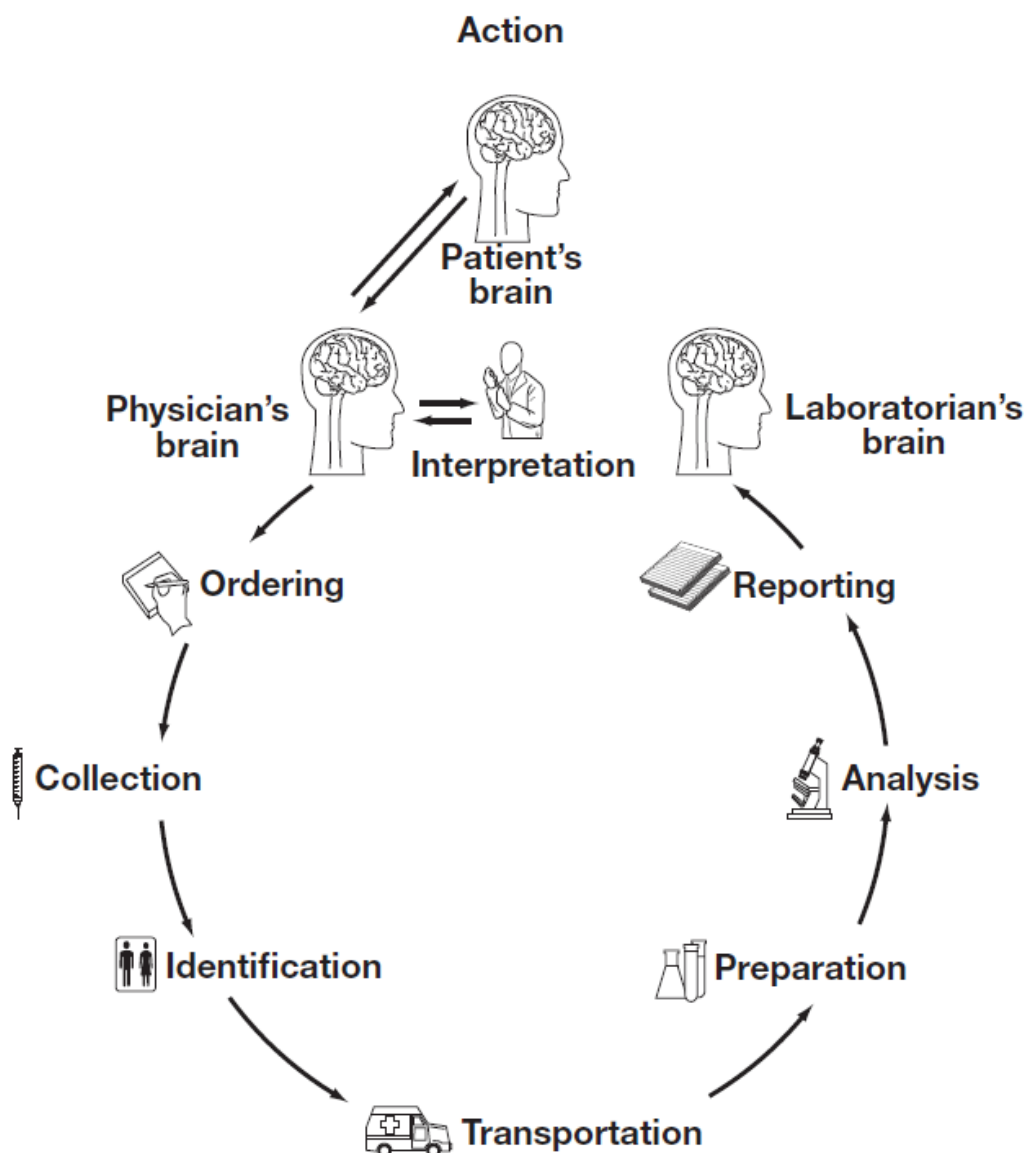
Teniendo en cuenta estas dos últimas fases, podemos decir que, la obtención de un resultado de una determinación analítica consiste en 9 pasos principales:

- Orden.
- Toma de muestra.
- Identificación (en distintas etapas).
- Transporte.
- Separación o preparación de la muestra.
- Análisis.
- Informe de resultado.
- Interpretación.

- Toma de decisión (84).

Ahora, tras 40 años de la publicación de Lundberg, el nuevo circuito “de cerebro a cerebro”, incluye el “cerebro” del analista y la del paciente, que es el paso final (la acción llevada a cabo en el paciente en base a información de laboratorio).

Figura 6. El circuito “de cerebro a cerebro” tras 40 años de su publicación.



Fuente: Plebani M, Laposata M, Lundberg GD. The Brain-to-Brain Loop concept for laboratory testing 40 years after its introduction. *Am J Clin Pathol* 2011; 136:829-833

Las principales amenazas y desafíos al bucle “de cerebro a cerebro” se originan a partir de 5 factores: la naturaleza de los errores en el proceso analítico total, ensayos y entrega de los resultados de las pruebas directamente a los pacientes, la prueba alternativa realizadas en sitios alternativos, el aumento de las dificultades en la interfaz de laboratorio clínico, y una disminución del número de alumnos en la medicina de laboratorio.

4. ERRORES EN EL LABORATORIO CLÍNICO

El error en el laboratorio fue definido por la International Organization for Standardization (ISO) en su especificación técnica ISO/TS 22367, como “cualquier incumplimiento de las medidas previstas a llevarse a cabo o utilizar un plan equivocado para lograr un objetivo, que se producen en cualquier parte del ciclo de laboratorio, desde la petición de pruebas hasta la información de los resultados y la adecuada interpretación y reacción ante ellos” (87).

Los errores en laboratorio son difíciles de identificar debido al diverso personal clínico involucrado, que pertenecen o no al laboratorio (médicos peticionarios, enfermeros, administrativos, mensajeros, celadores, técnicos de laboratorio, analistas clínicos y el propio paciente) y a la variedad de procesos, lo que expone al proceso analítico a una fuente amplia de posibles errores. Debido a esto, los errores de laboratorio pueden ser menos fáciles de identificar que otro tipo de errores clínicos, siendo complicado localizar con precisión su origen en tiempo y lugar.

Por lo tanto, sus procedimientos deben estar lo más protocolizado y controlado posible, sin embargo, como cualquier actividad clínica no está exento de errores.

El proceso analítico total consiste en un conjunto de procesos concatenados de distinta complejidad, dividido en varias fases, que además requiere un amplio manejo manual de las muestras por parte de un variado número de personas (toma de muestra, manipulación y preparación de las muestras, transporte, reparto y por varias personas), siendo por ello las actividades manuales las más proclives a la generación de errores. Esta diversa consecución de acciones hace al proceso vulnerable, siendo casi inevitable la existencia de errores, que en definitiva, dificultan el correcto procedimiento asistencial y lo que es peor, pone en peligro la seguridad del paciente.

Existe una amplia variabilidad sobre la frecuencia de los errores de laboratorio publicados, además de la propia variación en los resultados debida al tipo de estudio llevado a cabo y la fase de laboratorio estudiada. Además, el número de publicaciones puede verse mermado, no sólo por la dificultad de encontrar errores y recoger los datos asociados, sino por las implicaciones negativas a las que se le asocia, socialmente hablando, existiendo cierta temeridad a identificar o publicar los errores. Así según diferentes estudios publicados en el ámbito sanitario, se pone en evidencia que las personas suelen ser reacias a divulgar datos sobre frecuencia y tipo de errores, debido a varias circunstancias: porque creen que no conduce a una mejora de

la seguridad, para evitar ser juzgados y por miedo (a ser culpabilizados por dichos eventos, al castigo, a las repercusiones, a la culpa, responsabilidad, al alejamiento de los compañeros, limitación en el avance o progreso de la carrera profesional). Estas posibles circunstancias animan a la negación, miedo y secreto (88, 89). Así mismo a veces, es la deficiencia en el sistema de reporte de errores el que dificulta la recolección o acceso a dichos datos (90).

4.1. Tipo de errores

Los errores se clasifican en función de distintas categorías (91):

- a) Según fase donde se produzcan:
 - Errores “pre-pre” analíticos.
 - Errores pre analíticos.
 - Errores analíticos.
 - Errores post analíticos.
 - Errores “post-post” analíticos.

- b) Según el lugar físico donde se produzcan:
 - En el laboratorio.
 - Fuera del laboratorio.
 - En ambos lugares.

- c) Responsabilidad del error:
 - Error latente*.
 - Error cognitivo o no cognitivo**.
 - Error interno, externo o no identificable.

- d) Posibilidad de evitarlo:
 - No se puede prevenir.
 - Posibilidad elevada de evitarlo.

- e) Impacto en el cuidado del paciente:
 - Ninguno o mínimo.
 - Retraso en el diagnóstico o tratamiento.
 - Diagnóstico o tratamiento incorrecto.

*Error latente: error debido a factores estructurales subyacentes que no pueden ser controlados por el operador (92).

** Error cognitivo: error producido por decisiones incorrectas debidas a insuficiente conocimiento, incorrecta interpretación de la información disponible o aplicación de una regla cognitiva errónea (93).

Los errores ocurren en todas las fases del proceso analítico, siendo clásicamente las fases más afectadas la pre- y post-analítica, pero los avances tecnológicos han conseguido mejorar el control de las mismas y parece que las fases más propensas actualmente son las “pre-pre” analítica y “post-post” analítica (81, 94).

4.1.1. Errores fase “pre-pre” analítica

La fase “pre-pre” analítica sucede antes de la obtención de la muestra, cuando el médico se encuentra ante una sospecha diagnóstica o de monitorización y se plantea qué pruebas solicitar; en esta fase se producen los errores relacionados con la solicitud de pruebas (81). Tipos de errores publicados se muestran en la **Tabla 11**.

Tabla 11. Tipo de errores “pre-pre” analíticos (95- 97).

Ámbito del error	Tipo de error
Ámbito hospitalario	<ul style="list-style-type: none"> - Preparación del paciente - Errores de entrada computerizada -Trazabilidad de transcripciones manuales - Prueba perdida en la transcripción - Petición de pruebas realizada en las hojas diarias de trabajo sin especificar el nombre del paciente (identificación errónea) y sólo con el número de cama - Recoger la muestra sin comprobar el nombre del paciente
Ámbito hospitalario y ambulatorio	<ul style="list-style-type: none"> - Prueba ilegible - Selección equivocada de la prueba - Mala selección de la prueba - Petición duplicada de la prueba

Adaptado de: 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; Gandhi TK, Puopolo AL, Yoon C, Thomas EJ, Griffey R, Brennan TA, Studdert DM. Missed and delayed diagnoses in the emergency department: a study of closed malpractice claims from 4 liability insurers. *Ann Emerg Med*. 2007 Feb; 49(2):196-205; Carraro P, Zago T, Plebani M. Exploring the Initial Steps of the Testing Process: Frequency and Nature of Pre-Preanalytic Errors. *Clin Chem*. 2012; 58:3 638–642.

El error más frecuente de esta fase es la solicitud equivocada de una prueba (81), que puede producir un incremento del gasto y una desviación del diagnóstico correcto (82). La inadecuación de la solicitud de pruebas de laboratorio podría definirse como la solicitud de pruebas no necesarias para el contexto clínico en cuestión. Estos errores no son fáciles de identificar ni cuantificar, de hecho existen pocos estudios publicados al respecto. Según un estudio basado en registros médicos de EE.UU, la proporción de solicitud de pruebas inadecuadas varía desde un 4.5% al 95%, lo que indica la dificultad de estimar con precisión la improcedencia de las pruebas (95). Los fallos en la solicitud de la prueba diagnóstica adecuada pueden llegar a representar el 55% de los incidentes observados en diagnósticos perdidos o tardíos, en el ámbito ambulatorio, y el 58%, en el servicio de urgencias (94, 96, 97).

Hay un tipo de error al que no se le suele dar importancia, pero cuyas consecuencias son a veces peores que otro tipo de errores. Es el caso de la solicitud de pruebas sin justificación de sospecha diagnóstica o de monitorización. Al contrario de lo que se espera, el valor y rendimiento de la prueba merma cuando no se solicita adecuadamente, incluso puede dar lugar a falsos positivos. De hecho, debido a la inherente estadística de los rangos de referencia de la población, el 5% de la población sana tendrá algún resultado patológico, por el hecho de realizar análisis. Esto significa la aparición de falsos positivos, que generan más pruebas, más gasto (incluso mayor que el costo de la prueba realizada), angustia al paciente que entra en una rueda de asistencia sanitaria, sin encontrar una explicación al resultado, que simplemente sucede por estadística (98). En el lado contrario se encuentra la infra-solicitud de pruebas

Un estudio realizado en la CV, encontró una gran variabilidad en los patrones de solicitud de pruebas de los médicos de AP, entre los distintos Departamentos de salud. En ciertos parámetros la solicitud llegaba a duplicarse, de un Departamento a otro. Según información basada en la evidencia, se encontraron algunos patrones de solicitud con un posible infra-uso en determinados Departamentos de salud, como era el caso del calcio (99). Siendo este hallazgo esencial para proceder a su mejora de la utilidad clínica y uso de las pruebas de laboratorio.

Esta situación es bastante común y su origen puede deberse, por ejemplo a:

- Las variaciones individuales de la práctica clínica.

- La adición automática de muchos test por los analizadores, en concordancia con unos algoritmos diagnósticos, basados en resultados de pruebas asociadas.

Respecto a la repetición inadecuada de pruebas de laboratorio y otras investigaciones inadecuadas ocurre en torno al 16,9% y el 5,6% de los casos, respectivamente, según la literatura (100).

Otro tipo de error con amplia frecuencia es el cometido durante la transcripción manual o de manera informatizada, de las pruebas solicitadas por el médico, pero llevada a cabo por una enfermera o auxiliar. Alrededor de un 3% (29916 ppm) de las peticiones realizadas por el médico, se pierden por confusión en la traducción, por parte del personal que la realiza. Por tanto, la transcripción es una gran fuente de errores: confusión de la prueba solicitada o mala traducción de la petición médica (97). Esto sucede principalmente en el ámbito hospitalario, el cual es mucho más propenso a cometer este tipo de errores que el ámbito de AP, donde el médico peticionario es el que realiza la petición.

La importancia de esta fase reside en que es el comienzo de una consecución de pasos. Los errores cometidos en esta fase superan a la suma de los errores que suceden en la fase pre-analítica, analítica y post-analítica juntos (81).

4.1.2. Errores fase pre-analítica

Los errores que suceden en la fase pre-analítica han sido tradicionalmente los más frecuentes, estimando su frecuencia entre un 17 % y 84 % del total de errores (91, 101). De éstos, el 25% tiene consecuencias desfavorables en el paciente: terapia inadecuada 11%; pruebas innecesarias 15% (102).

Concretamente, los más frecuentes de esta fase son los referidos a la calidad de las muestras (5), algunos debidos a la práctica, susceptible de mejora y otras a condiciones intrínsecas del paciente, sin poder evitarlos. Según resultados de Plebani y colaboradores las mayores tasas de error en esta fase son debidas al mal llenado de los tubos, contenedores inapropiados y fallos en procedimientos de petición (103).

Tipos de errores publicados de esta fase son los expuestos en la **Tabla 12**.

Tabla 12. Tipos de errores pre-analíticos (101, 102).

Origen el error	Tipo de error
La identificación del paciente	- Error en la identificación del paciente
El contenedor de la muestra	- Error en el llenado del tubo - Tubo vacío - Tubo o contenedor inapropiado - Tubo perdido - Errores analíticos - Errores post analíticos
La calidad de la muestra	- Muestra contaminada - Muestra coagulada - Muestra hemolizada - Muestra insuficiente - Muestra incorrecta - Muestra recogida de vía de infusión
El transporte, tratamiento o conservación de la muestra	- Muestra no refrigerada - Transporte a temperatura inadecuada
La petición de las pruebas	- Petición médica perdida - Petición malinterpretada - Entrada no llevada cabo en el SIL - Error en el procedimiento de la petición - Conflicto en la comunicación de los datos

Adaptado de: Lippi G, Cornes M, De Carli G, Grankvist K, et al. Preanalytical quality improvement. In pursuit of harmony. *Clin Chem Lab Med.* 2015 Feb;53(3):357-70; Plebani M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine. *Ann Clin Biochem.* 2010; 47:101-10.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, las normas de control de la calidad en la fase pre-analítica serían:

- La correcta identificación del paciente, del solicitante y de la prueba solicitada.
- Reducir al máximo la variabilidad intraindividual de los parámetros a medir.
- Evitar el deterioro de la muestra mediante los procesos de obtención, manipulación transporte y conservación.

4.1.3. Errores fase analítica

Fue en el año 1947 cuando se publicaron los primeros errores referidos en la fase analítica. Posteriormente, el Colegio de Patólogos Americano recogió a lo largo de los años noventa los errores encontrados, y lo publicaron en 1997, demostrando una reducción de los mismos desde 1162.116 ppm hasta 447 ppm (104, 105). Esta enorme reducción fue debida a la continua automatización tecnológica, estandarización de ensayos y controles de calidad definidos y exigidos por la comunidad científica.

La incidencia de errores en esta fase es menor a la previa, de hecho es la menos susceptible a errores debido a la automatización, situándose en un 13% del total de errores que se producen (71). Sin embargo son los errores más graves.

Tipo de errores publicados en esta fase (101, 106):

- Errores randomizados por instrumento.
- Errores en la calibración.
- Violación de las reglas de control de calidad.
- Imprecisión analítica no reconocida.
- Interferencias de para-proteínas en varias determinaciones.

Hay que tener presente que la introducción de los resultados validados es llevada a cabo de forma manual por el técnico de laboratorio o de forma “*on line*” por el analizador, según la prueba, por lo que hay que tener especial atención al posible error humano.

4.1.4. Errores fase post-analítica

El error de la fase post-analítica varía ampliamente según describe la literatura: 18% hasta 59% (71). Específicamente en la entrega del informe analítico se ha encontrado un tasa de 0.047% o 447 defectos por millón (107).

Ejemplos de errores en esta fase:

- Fallo en la entrega de resultados.
- Retraso en la entrega de informe de resultados.
- Falta de comunicación dentro del laboratorio.
- Errores de entrada a través del teclado.
- Pruebas no procesadas.

- Tiempo de respuesta acordado excedido (108, 109).

4.1.5. Errores fase “post-post” analítica

La fase “post-post” analítica tiene lugar una vez se emite el informe de resultados analíticos, tras la fase post-analítica y es donde se producen los errores de interpretación incorrecta o no interpretación de resultados (81); el mecanismo y causas para ello no han sido analizadas, porque están relacionadas con procedimientos y personal externo al laboratorio.

El médico se enfrenta a la última parte de este proceso analítico: interpretar el resultado en el contexto clínico del paciente y tomar una decisión al respecto. Pero la complejidad de los avances en pruebas, hace necesaria una mayor asistencia en el uso de de la nueva tecnología del laboratorio. En esta nueva era de la atención de salud, con la adopción de los registros de salud electrónica, el enfoque en la atención continua del paciente y los resultados de calidad, a lo profesionales de laboratorio se les pide pensar fuera de las 4 paredes del laboratorio y considerar los errores que se encuentran en la interfaz entre el resultado de laboratorio y el clínico.

Tipo de errores publicados en esta fase (94, 103, 110-116):

- Errores en la interpretación de los resultados
- Desconocer el significado clínico de resultado
- Pasar por alto u obviar resultados alterados
- Pérdida de resultados
- No plasmar en el informe del paciente un resultado anómalo
- No tomar una decisión en el manejo de un resultado alterado
- No realizar un seguimiento de la alteración analítica

Los errores en la interpretación de los resultados y las decisiones médicas tomadas en consecuencia, implican un gran riesgo para la seguridad y salud de los pacientes. Según una encuesta realizada en EE.UU. a médicos de AP, el 46% de los médicos referían no saber el significado clínico de los test diagnósticos que habían solicitado (94). Los médicos de AP han referido encontrar dificultades para familiarizarse con la interpretación de pruebas, al igual que médicos especialistas con pruebas que no son propias de su especialidad (110). La incorrecta interpretación de las pruebas de

laboratorio es responsable de un alto porcentaje de error (37%) tanto en el ámbito ambulatorio como el de emergencias (103).

En una encuesta realizada a médicos de AP de la CV sobre la variabilidad de determinadas pruebas, se puso en evidencia el desconocimiento que tienen los médicos sobre estas características intrínsecas de las determinaciones (111). Lo que justifica la presencia y asesoramiento de los especialistas de laboratorio en este ejercicio asistencial.

Adicionalmente a esta situación, existe otro grave problema que recogen estudios de los últimos 30 años, donde se documenta que los médicos ignoran o pasan por alto entre un 25-60 % de las pruebas de rutina alteradas y pruebas urgentes (112). Un estudio más reciente demostró que una parte más pequeña, pero todavía significativo porcentaje (3,5 %) de los resultados anormales, no son documentados por el médico en el informe del paciente (113). Evidencias adicionales indican que más del 2% de pacientes con resultado de tirotrópina mayor de 20 mU/L no tuvieron seguimiento (114).

Respecto a la incidencia sobre resultados perdidos, se ha manifestado que resultados anormales, clínicamente importantes, se pierden en el seguimiento, con más frecuencia de lo que generalmente se aprecia (115, 116). Sin embargo, no existen casi estudios que cuantifiquen este tipo de error. Según un estudio realizado en AP, la proporción de pruebas de laboratorio perdidas, fue del 6.1% respecto a un total de 1614 personas que fueron atendidas, causando retraso en la atención clínica y duplicidad en la realización de pruebas diagnósticas (117). La causa de este tipo de error es desconocida o no se ha documentado, sin embargo, según una encuesta realizada a médicos, los encuestados manifestaban como causa fundamental de los errores clínicos, la falta de tiempo, lo que invita a reflexionar sobre el tiempo que necesita destinar cada médico a la atención adecuada del paciente.

El error clínico percibido como más frecuente era el retraso diagnóstico en un escenario clínico de paciente neoplásico, seguido de una prueba complementaria interpretada de manera errónea (118). Por tanto, se aprecia que el alcance de estos errores es de suma importancia, llegando a retrasar diagnósticos y tratamientos

Es importante que las organizaciones de atención sanitaria tomen medidas para aumentar la documentación de errores que se cometen en sus actividades, para

analizarlos y poder mejorar el sistema. Debemos pasar de un “enfoque de persona” que ve errores como resultado de la insuficiencia personal de los trabajadores, a un “enfoque de sistemas” que acepta que los seres humanos son falibles y centramos en las causas sistémicas de errores (88) De este modo, cuanto menor sea el número y magnitud de los errores, mayor será la calidad que obtenemos y entregamos a nuestro cliente (71).

4.2. Estrategias de mejora

Los errores son en su mayoría fruto de una falta o pobre comunicación, decisiones tomadas por otras personas no implicadas en el proceso o un diseño de los procesos del laboratorio escaso, que da pie a toma de decisiones personales ante situaciones que no están definidas (113).

Según la Especificación Técnica ISO “Reducción de error en los laboratorios médicos a través de la gestión del riesgo y la mejora continua”, cualquier laboratorio clínico debe implementar procesos para:

- a) Identificar los procesos de alto riesgo donde el error potencial pueda conducir a un riesgo en la seguridad de los pacientes.
- b) Identificar los incidentes actuales asociados con las desviaciones de los requerimientos estándares.
- c) Estimar y evaluar los riesgos asociados a la seguridad del paciente.
- d) Controlar estos riesgos.
- e) Monitorizar la eficiencia del control realizado (87).

El primer paso para corregirlos es saber qué se está haciendo mal e identificarlo. Posteriormente se debe realizar un registro, rastreo de errores y aplicación de medidas correctivas, en caso necesario. Así registrando nuestra actividad podemos ver nuestra propia evolución y la mejora, de medidas puestas en marcha. Éste es el caso del Hospital de Padova que redujo sus errores totales haciendo la misma estrategia de seguimiento desde 1996 a 2006, de 4700 ppm de errores a 3092 ppm, respectivamente (100). Del mismo modo, el Hospital de San Juan vio disminuida su tasa de errores de 15031 defectos por millón de oportunidades (DPMO) \pm 5742 de desviación estándar, a 4798 ± 1187 , tras una sencilla intervención en los centros de extracción periféricos (112).

Muchos de los errores que nos encontramos en el proceso analítico son prevenibles a través de distintas estrategias basadas en políticas de calidad, las cuales están dirigidas a una estandarización de actividades, formación continua y una comunicación efectiva con todas aquellas personas implicadas en el proceso analítico (119).

Es clave la armonización en cada uno de los pasos que se realizan en todo el proceso, para proceder a la reducción de los errores y así mejorar sustancialmente la seguridad del paciente, estableciendo especificaciones de calidad en cada paso para identificar debilidades de los procedimientos y así ofrecer la oportunidad de mejora en la calidad, a través de la fórmula de acciones correctivas.

Hay que evaluar cualquier posible defecto en la cadena de actividades del laboratorio, para poder prevenirlo y obviar cualquier impacto negativo en el paciente. Controles administrativos y de procedimientos, la tecnología y personal encargado de calidad, mitigan el daño potencial. Del mismo modo, el trabajo en equipo, los estudios diseñados y el acercamiento multidisciplinar facilitan y conciencian de la existencia y prevención de errores.

4.2.1. Estrategias en la fase “pre-pre” analítica

Existen estrategias que han demostrado un efecto en la mejora de la solicitud, como es la notificación de comentarios en el informe, cuando la prueba no estaba relacionada con el diagnóstico o pregunta clínica, después de que el analista clínico examinara la idoneidad de la prueba. Esta estrategia educacional y de comunicación ha demostrado la reducción de la solicitud de la prueba errónea, promocionando la adecuación de la solicitud y la mejora del manejo del paciente (120).

Para guiar la decisión de la elección de la prueba se deben tener en cuenta los siguientes factores, que debe conocer el especialista del laboratorio (121):

- Frecuencia de la enfermedad o estado.
- Coste de la tecnología: las tecnologías más caras deben ser evaluadas con el máximo rigor para evitar gastos innecesarios al sistema sanitario.
- Existencia de un criterio de referencia que permita la comparación.
- Impacto potencial sobre el manejo del paciente.
- Impacto potencial sobre el resultado clínico. Se dará prioridad a la evaluación de aquellas pruebas, que en definitiva, contribuyan a la mejora del estado de salud de los pacientes.

- Validez de la prueba: sensibilidad, especificidad, valores predictivos (negativo y positivo).

El profesional del laboratorio, en constante comunicación y colaboración con el clínico que solicita las pruebas, deberá promover su uso adecuado y de esta forma lograr disminuir los efectos adversos relacionados con los resultados falsos positivos.

Hay otras estrategias que pueden ayudar a implementar la mejora de la solicitud:

- Educación de los médicos peticionarios sobre el proceso analítico: mediante la introducción de algunos aspectos clave de la utilización de recursos de laboratorio, en los planes de estudio universitarios, se lograría la cooperación y la participación de los médicos.
- Promover la participación en grupos interdisciplinarios, con la difusión de información sobre pruebas de laboratorio y la participación en la selección de pruebas clínicas.
- Mejorar la automatización de introducción de pruebas al SIL y el software u hoja de petición analítica que usan los médicos para prescribir las pruebas (es decir, prescripción guiada por sistemas expertos basados en protocolos o perfiles específicos, límites para repetir la pruebas ya realizadas, eliminación de las pruebas obsoletas o redundantes). Cambios en las opciones sobre la petición de pruebas realizadas a través de una interfaz de sistema informatizado, da lugar a una reducción del número de pruebas solicitadas (122). El acto de extraer una prueba de un perfil de solicitud, en consenso de los médicos especialistas, y que éstos deban solicitar la prueba expresamente si así lo creen necesario, reduce el mal uso de la prueba y mejora así su rendimiento, a la vez que produce ahorro económico y regula la correcta prescripción de tratamientos (123). Además, esta estrategia reduciría los errores asociados a la transcripción analítica.
- Supresión o generación de pruebas por parte del especialista en laboratorio clínico, según pruebas asociadas (101).

Sumado a las estrategias para la adecuación de la solicitud y para reducir el uso inapropiado de los test analíticos, se requiere la re-educación de los médicos respecto a la petición de pruebas (83).

La variabilidad de petición de pruebas entre Departamentos de salud es un dato que no cumple con el objetivo de proporcionar una salud equitativa a la población. Se debe mejorar el uso de las pruebas de laboratorio. Sería recomendable establecer unos criterios comunes, a través de estrategias regionales, en consenso con los médicos de AP, para que los servicios y recursos del sistema de salud no sean discriminatorios (99).

La medicina basada en la evidencia desde el laboratorio es clave para la generación del concepto que se transforma desde restricción de la demanda a la adecuación de la demanda.

Explorando el principio del proceso analítico, adecuando el catálogo de pruebas, eliminando las obsoletas, y de gestionando la demanda para evitar duplicidades y redundancias, mejoraría los procedimientos realizados en el laboratorio y los consecuentes. Así parece necesarios indicadores de calidad que midan la adecuación de la petición de la prueba y el formulario de solicitud.

4.2.2. Estrategias en la fase pre-analítica

La incorporación de estaciones de trabajo pre-analíticas, ha demostrado su eficacia en la disminución de la mayoría de los errores relacionados con la preparación de la muestra como es la centrifugación, preparación de la alícuota, pipeteo y clasificación (120).

La hemólisis es uno de los errores más frecuentes respecto a la calidad de la muestra y tiene consecuencias en otra fase del proceso analítico, la fase analítica. Sigue causando un aumento de valores de gran número de parámetros, marcando así la necesidad de mejoras en las guías para una apropiada extracción y tratamiento de las muestras.

Se ha observado que las estrategias dirigidas a la formación y educación del personal consiguen disminuir el número de errores respecto a la calidad de la muestra. Entrenamiento o formación en manejo de las muestras. La adherencia a las guías clínicas puede mejorar través de la educación y formación, estrategia que se implantó con éxito en la mejora de extracción de la muestra (124, 125).

Respecto al transporte de la muestra existen sistemas para poder estandarizarlas, como los sistemas integrados de contenedores secundarios y terciarios, dispositivos para la temperatura y registro de tiempos, y sistemas de gestión que permite aceptar o rechazar muestras biológicas a través de la visualización inmediata de los datos registrados que son comparados con condiciones definidas con precisión.

La solicitud de pruebas y el procedimiento de extracción de muestra siempre se deben adherir a directrices médicas. Modificar el comportamiento del personal para conformar las directrices prácticas y otras prácticas recomendadas se ha comprobado que es una iniciativa desafiante (126). Entrenar al personal involucrado a través de establecer procedimientos operativos estándares es la estrategia que más resultados positivos ha reportado.

4.2.3. Estrategias en la fase analítica

El laboratorio clínico ha sido una especialidad que ha priorizado el control de calidad, estando en primer plano respecto a la reducción de errores, teniendo mejores registros que otros campos de la asistencia sanitaria.

Los procedimientos de calibración, controles de calidad internos y externos son las estrategias universales y que mejor controlan esta fase.

Los avances y mejora en las técnicas analíticas, en la estandarización de reactivos y avances en la tecnología informática ha producido un sustancial descenso de los errores de la fase analítica (127).

Mejorar la trazabilidad metrológica y corregir sesgos y errores sistemáticos. Métricas más estrictas deben ser introducidas en el laboratorio para mejorar la calidad analítica, como por ejemplo el seis sigma debe ser introducido (102).

4.2.4. Estrategias en la fase post-analítica

El progreso en los sistemas de información ha perfeccionado la interacción entre analizadores y los SIL. A su vez, dichas tecnologías informáticas permiten una validación más eficaz, mejorando la puntualidad de la notificación de resultados.

Los registros médicos electrónicos han facilitado enormemente la reducción de errores, ya que integra los resultados de laboratorio, radiología y notas clínicas, proporcionando la capacidad de tener disponible la información sobre resultados de la prueba dentro de la historia clínica electrónica del paciente (HCEP) tan pronto como se ha finalizado. Así se consigue una mejora en la puntualidad, la eficiencia y la eficacia de la entrega de información de laboratorio

Intervenciones de mejora en los procedimientos de información, avances diseñados para el progreso del sistema de gestión de resultados puede dar lugar a las siguientes ventajas, que podrían mejorar la entrega del futuro informe de laboratorio (94):

1. Establecer la expectativa en los pacientes de que los resultados serán enviados a ellos.
2. Proporcionar copias de todos los resultados de pruebas diagnósticas directamente a los pacientes.
3. Proporcionar, al servicio peticionario, un resumen mensual de los resultados anormales de laboratorio específicos a un grupo diagnóstico (Ejemplo: paciente con enfermedad cardiovascular y lipoproteína de baja densidad (LDL) >110 mg/dL).
4. Resumen periódico de informes de pacientes con resultados de pruebas alteradas que no han recibido la respuesta clínica esperada. (Ejemplo: antígeno prostático específico (PSA) elevado).
5. Establecimiento de un procedimiento o proceso consistente en la automatización de los resultados de pruebas diagnósticas, cuando el médico está ausente o deja el servicio.
6. Establecimiento de un procedimiento o proceso consistente en la gestión de resultados y su reporte por cada servicio clínico.

4.2.5. Estrategias en la fase “post-post” analítica

El informe analítico ofrece un conjunto de resultados, de datos, que ofrece información al médico, pero es el conocimiento del manejo y de la experiencia sobre esos datos en bruto, lo que aporta el verdadero valor al informe analítico. Todo resultado es una estimación que va acompañada de un grado de incertidumbre, no existe la certeza total en términos de laboratorio (71), por eso el especialista de laboratorio puede ejercer una mejora y dirigir adecuadamente la interpretación de informe, ayudando al médico a su adecuada lectura.

Hay circunstancias, como la inexperiencia en la interpretación del informe analítico o cuando se entrega una enorme cantidad de datos clínicamente poco importantes, que pueden ocasionar que los datos potencialmente útiles sean pasados por alto (128).

Según una encuesta (94) los médicos consideraban más favorables las siguientes estrategias para el manejo de los resultados:

- Establecimiento de un procedimiento estándar para gestionar los resultados durante la ausencia del proveedor de pedido.
- Verificación electrónica del proveedor revisión de los resultados.
- Establecimiento de procedimientos estándar para la gestión de resultados para el servicio clínico.

La consultoría clínica puede ser practicada de distintas maneras (129): implementando pruebas reflejas, algoritmos diagnósticos, proporcionando interpretación de pruebas complejas específicas de paciente (130), proporcionando datos probabilísticos de resultados de laboratorio, organizando auditorías clínicas, participando en rondas de hospitales, eliminando pruebas obsoletas, consiguiendo consenso con los clínicos sobre directrices y estandarización de procesos y mejorando las vías clínicas.

Las fases tradicionales del laboratorio, que ocurren en el laboratorio y con personal propio del laboratorio, están mejor controladas y tienen menos tendencia a que se produzcan errores, siendo cada vez más seguras; esto hace que pongamos el foco de atención en las fases extremas: las fases “pre-pre” y “post-post” analíticas. Son numerosos los errores en esta fase que nos indican que debemos actuar en su buen desarrollo y control. Los errores que se han detectado en esta fase, según la literatura son debidos a una solicitud inadecuada de pruebas (error al pedir según adecuación a la sospecha clínica, error por exceso o por defecto).

Las relativas altas tasas de error en las fases “pre-pre” y “post-post” analíticas, requieren una reorganización que mejore la prestación de servicios de laboratorio a través de una cooperación interdisciplinaria dentro y fuera del laboratorio, debido a que las fases más vulnerables no están bajo el control directo del personal de laboratorio (84).

Las pruebas de laboratorio en la medicina actual asumen una posición cada vez más importante en el proceso de diagnóstico y en monitorización de sus efectos. “Errores relacionados con el laboratorio son demasiado comunes y constituye una fracción significativa de errores de diagnóstico en la medicina hoy en día”(130) Incluso una baja incidencia de errores en el laboratorio entre de los billones de pruebas que se realizan cada día en el mundo, puede tener importantes implicaciones sobre la salud y seguridad del paciente.

En consecuencia, es una tarea importante de los profesionales de laboratorio ayudar al clínico en estas fases clave, para obtener una óptima selección de pruebas y la interpretación. Sólo tenemos que exportar nuestro conocimiento en las estrategias para un mejor aprovechamiento de pruebas de laboratorio. El nuevo reto del laboratorio es ampliar su campo de acción fuera del mismo, cambiando su ámbito tradicional.

El hecho de que la mayoría de la realización de pruebas de laboratorio se haga de manera automatizada es una señal de la acomodación de la práctica de laboratorio; por eso es necesario crear un valor añadido para evitar el daño y pérdida de dicha labor asistencial. Integración en el sistema clínico para crear valor adicional a través de la disposición de los servicios de conocimientos relacionados con servicios de diagnóstico in vitro.

Al realizar estrategias para mejorar los procesos, se deben introducir indicadores de calidad con el fin de producir datos, que permite el seguimiento y ver la mejora del rendimiento del sistema integrado implementado. Además son esenciales como requerimientos de acreditación de acuerdo con las ISO.

Si el especialista de laboratorio solo se centra en los aspectos analíticos, su *estatus* personal se marginará si las pruebas son externalizadas. Por eso, para estar preparado para el futuro, sus esfuerzos y pensamientos deben estar dirigidos a una innovación con valor clínico. La implementación de una competencia core de laboratorio que sea aceptada y dirigida hacia la mejora de la seguridad del paciente, aportando un servicio de conocimiento complementario, aportando facilidades puede llegar a ser distintivo. Diferenciándose estratégicamente a través del aporte de conocimiento complementario con personal especializado y experto. Siendo único en su dimensión clínica, para ser valorado y necesario para el médico (79).

Por tanto, el analista debe optimizar su relación profesional con los médicos peticionarios de pruebas sirviendo como consultor para adecuar la petición de pruebas y su posterior correcta interpretación, promocionando el uso de la medicina basada en la evidencia. Una mejor interacción con los médicos que piden las pruebas debe reorientar las capacidades de los profesionales de laboratorio para proporcionar conocimientos relacionados con los servicios de diagnóstico in vitro, y agregar el valor adicional esperado. Siendo de gran importancia conseguir consenso con los clínicos antes de implementar una estrategia de mejora, para incrementar su probabilidad de éxito.

5. SEGURIDAD DEL PACIENTE

La seguridad del paciente es un problema grave de salud pública a nivel mundial que ocurre en todos los niveles de la atención sanitaria. Los errores asistenciales implican riesgos potencialmente graves para el paciente, generan un coste asistencial y económico elevado, erosionan la confianza del paciente en el sistema, y dañan a las instituciones y al profesional sanitario. Por ello, la seguridad del paciente constituye hoy en día una prioridad del sistema sanitario nacional.

La OMS sabe que para aumentar la seguridad del paciente hay que emprender tres acciones complementarias: prevenir los eventos adversos; sacarlos a la luz; y mitigar sus efectos cuando se producen (131). La OMS ha formado una alianza con otros líderes mundiales de salud para intentar reducir el número de enfermedades, lesiones y muertes que ocurren como consecuencia de errores en la atención en salud (132).

La seguridad del paciente en la asistencia sanitaria se dio a conocer, y empezó a ser tratada como un elemento a investigar en los servicios sanitarios, a comienzos de los noventa, cuando los estadounidenses Brennan y Leape (133) publicaron en el “The New England Journal of Medicine”, un trabajo de revisión de treinta mil historias clínicas escogidas al azar. Encontraron “una cantidad importante de daños infligidos a pacientes por la atención médica” y que “muchos son producto de atención subestándar”. Llegaron a la conclusión que para reducir estos eventos se debía identificar sus causas y desarrollar métodos para prevenir los errores o reducir sus consecuencias.

Pero realmente la seguridad del paciente comienza a adquirir relevancia con la publicación del documento “Errar es humano: construyendo un sistema de salud más seguro” en 1999 por parte del Instituto de Medicina de Estados Unidos (93), donde se exponían estadísticas escalofriantes como la ocurrencia de 44 mil a 98 mil muertes anuales a consecuencia de errores médicos, más que los accidentes de automóvil, el cáncer de mama o el SIDA. Este informe orientó las políticas de calidad de las principales organizaciones sanitarias internacionales al desarrollo de estrategias y recomendaciones para fomentar el control de los daños evitables en la atención sanitaria. Este documento genera el interés por analizar los errores sanitarios en todo el mundo y la búsqueda de estrategias que protegen al paciente de riesgos evitables que se derivan de la atención en salud. Errores que pueden derivar en efectos adversos graves, incluso la muerte de los pacientes.

Una revisión sistemática del año 2008 reveló que la incidencia media de eventos adversos asociados a la hospitalización era del 9,2% (IC95%: 4,6 - 12,4%), de los cuales el 43,5% (IC95%: 39,4 - 49,6 %), podría haberse prevenido. El 7% de los eventos adversos identificados podía derivar en una incapacidad permanente, y el 7,4% podía relacionarse directamente con la muerte del paciente (134).

En la Unión Europea, la frecuencia de eventos adversos en los pacientes ingresados se encuentra entre el 8% y el 12%, produciéndose 1 muerte por cada 100.000 habitantes al año como consecuencia de dichos eventos adversos, lo que supone alrededor de 5.000 muertes al año (135).

Son varias las instituciones y organizaciones internacionales interesadas por la seguridad del paciente, las cuales la han considerado un aspecto clave en las políticas de calidad de los servicios sanitarios. Entre las que más han influido en las políticas de seguridad españolas, destacan de manera especial la OMS, la Organización Panamericana de la Salud, la Organización para la Cooperación, la Joint Commission y el Comité Europeo de Sanidad del Consejo de Europa (136).

Mejorarla requiere de una labor compleja que afecta a todo el sistema en la que intervienen una amplia gama de medidas relativas a la mejora el funcionamiento, la seguridad del entorno y la gestión del riesgo, incluidas la lucha contra las infecciones, el uso inocuo de medicamentos, la seguridad del equipo, las prácticas clínicas seguras y un entorno de cuidado sano.

5.1. Seguridad del paciente en España

En España la seguridad de los pacientes ha adquirido una dimensión relevante situándola en el centro de las políticas sanitarias como uno de los elementos clave de la mejora de la calidad. En el año 2005 comenzó a desarrollarse “La Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud (SNS)” basada en recomendaciones internacionales y de expertos españoles, bajo el amparo de la Ley de Sanidad y la Ley de cohesión y calidad del año 2003, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y en colaboración con las administraciones autonómicas, (137). Esta estrategia, incluida en el Plan de Calidad de 2006 (138), ha servido de herramienta y marco de referencia para el desarrollo de programas y acciones que se han ido realizando en España sobre seguridad del paciente.

Este año se ha hecho una revisión del documento para tener un instrumento que ofrezca una visión general de lo realizado previamente y facilite la reflexión y la toma de decisiones en este nuevo periodo. Los sistemas de registro de información, son herramientas muy útiles para registrar experiencias de las cuales aprender. Implica efectuar una gestión adecuada de riesgos, dotarse de la capacidad para conocer los posibles incidentes que se producen, aprender de ellos y aplicar soluciones que minimicen el riesgo de su ocurrencia, y unas buenas prácticas acorde con el conocimiento científico vinculadas a la ausencia de eventos adversos y propiciadas por una adecuada organización asistencial.

Los objetivos de la estrategia han estado básicamente orientados a mejorar la cultura de la seguridad y la gestión del riesgo sanitario, la formación de los profesionales, la implementación de prácticas seguras, la implicación de los pacientes y ciudadanos y la participación internacional.

Las líneas estratégicas para la seguridad del paciente del modelo español están dirigidas hacia (**Figura 7**):

1. Mejorar la cultura de seguridad: factores humanos, organizativos y formación.
2. La implementación de prácticas clínicas seguras.
3. La gestión del riesgo sanitario y sistemas de notificación y aprendizaje de los incidentes.
4. Incrementar la participación de los pacientes y ciudadanos por su seguridad.
5. Investigación en seguridad del paciente.
6. Implicación de participación internacional.

El desarrollo de sistemas de información sobre efectos adversos, y promoción de prácticas seguras en los centros asistenciales son estrategias que sugieren un cambio en la cultura de la organización, potencian el liderazgo, implican a los profesionales y evalúan sin culpabilizar.

Por tanto, se pretende producir un cambio y motivar una participación común y no una actividad individual, para conseguir una mayor seguridad, pretendiendo cambiar de la medicina defensiva a la medicina de apoyo interdisciplinar.

Figura 7. Líneas estratégicas de La Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud.



Fuente: Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud 2006. [Internet] Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud; 2006. [Sitio en internet]. [Consulta 1 noviembre 2015] Disponible en: <http://www.seguridaddelpaciente.es/es/informacion/publicaciones/2015/estrategia-seguridad-del-paciente-2015-2020/>

Las iniciativas en España dirigidas a garantizar la seguridad del paciente son:

- Garantías de los tiempos máximos de demoras para intervenciones quirúrgicas y pruebas diagnósticas.
- La mejora de la práctica clínica y de la continuidad asistencial de la mano de la incorporación de los procesos asistenciales.
- El progresivo desarrollo de las unidades de gestión clínica.
- Acreditación de las unidades de gestión clínica así como de centros, profesionales y actividades de formación.
- Desarrollo del uso racional de medicamentos.
- Plan de Vigilancia y control de infecciones Nosocomiales.
- Sistemas de Tecnovigilancia y Farmacovigilancia.

- Red de Alerta de Salud Pública.

5.2. Seguridad del paciente en el laboratorio clínico

La seguridad del paciente depende de la seguridad en cada paso del proceso asistencial. La optimización de los flujos de trabajo de servicios centrales como es el laboratorio clínico, es fundamental en el control de la seguridad del paciente ya que supone una reducción de errores, repercutiendo a una mejor asistencia en todos los servicios que asisten directamente al paciente. De hecho, cualquier defecto ocurrido en el proceso analítico tendrá un impacto negativo en el paciente, ya que entre un 60-70% de las decisiones clínicas se basan en resultados del laboratorio (139), por tanto, su relevancia en el proceso clínico es grande.

Según un estudio epidemiológico realizado en España (Estudio Nacional de Efectos Adversos ligados a la Hospitalización), los efectos adversos detectados relacionados con pruebas diagnósticas suponen un 2,75%, de los cuales un 84,2% podrían ser evitables, con lo que está en nuestras manos el poder reducirlos (140).

La seguridad del laboratorio debe abordarse distintas perspectivas para la conseguir una reducción al mínimo posible de errores (111):

- a) Reforzando la etapa pre-analítica, donde más errores se producen y además son prevenibles. En la mejora de los procesos que conforman la fase pre-analítica, como es la toma de muestras o la adecuada preparación del paciente, será la cooperación interdepartamental y educacional, las estrategias adecuadas para la reducción de error (81).
- b) Asegurando la calidad analítica, donde los errores pueden tener consecuencias más graves.
- c) Adecuando la actuación del laboratorio en la fase post-analítica, ya que dar la información adecuada y a tiempo, puede evitar desenlaces indeseables. Muchas de las pruebas del laboratorio son de compleja interpretación y la ambigüedad no es una cualidad apreciable en sanidad; otras veces no es la dificultad interpretativa, sino la comunicación a tiempo de un resultado lo que puede resultar vital para el paciente.
- d) Centrar los esfuerzos adecuando las etapas “pre-pre” analítica o solicitud de pruebas y “post-post” analítica o su interpretación, es muy necesario ya que se ha evidenciado que las mayores tasas de error se encuentran en ellas. Las relativas altas tasas de error en las fases “pre-pre” y “post-post” analíticas, requieren una

reorganización que mejore la prestación de servicios de laboratorio a través de una cooperación interdisciplinaria dentro y fuera del mismo. Se trata de las fases más vulnerables y no están bajo el control directo del personal de laboratorio (87). La relación clínico-profesional de laboratorio es crucial para evitar errores en la etapa “pre-pre” analítica, ya que solicitar pruebas en poblaciones con baja prevalencia de la enfermedad y solicitar más de las necesarias, implican un aumento del riesgo de resultados falsos positivos, dada la naturaleza estadística de los valores de referencia poblacionales. En cuanto a la fase “post-post” analítica (interpretación de los resultados), el laboratorio se ha industrializado de tal manera que se generan millones de datos «huérfanos», susceptibles de ser mal interpretados y de ocultar aquellos que realmente poseen importancia clínica (141). Por tanto, se establece una necesidad de comunicación y coordinación, cuyos niveles serán inversamente proporcionales a la probabilidad de que ocurran errores (136).

Una gestión eficaz del laboratorio puede llevarse a cabo centrándose en la aplicación del ciclo de mejora continua al proceso del laboratorio en su conjunto (141). Este ciclo es clave para alcanzar las especificaciones de calidad analítica asegurando la exactitud y precisión de cada prueba de laboratorio. El cuadro de mando integral aplicado al laboratorio (142) es una herramienta para aplicar el ciclo de mejora continua muy práctica, basada en la medición constante, objetiva y sistemática de los puntos relevantes y críticos por medio de indicadores (143) con monitorización continua en el tiempo, que muestran a los profesionales a intervalos regulares, con sus metas y objetivos, para la mejora continua de la organización. Por tanto, la implantación de sistemas de calidad, herramientas de gestión y de cualquier tecnología, puede ayudar a la mejora del laboratorio y consecuentemente a la seguridad del paciente.

Son numerosos los errores identificados en las distintas fases del laboratorio y desde hace años se lleva implementando medidas que los han mitigado. Sin embargo, a pesar del mejor control interno del trabajo del laboratorio, siguen existiendo defectos en el proceso total del laboratorio. En este contexto, el informe del resultado de las pruebas por parte del profesional de laboratorio con comentarios interpretativos, aportando conocimiento, es determinante

Así mismo juega un papel importante en la protección de datos, ya que los laboratorios clínicos son unos grandes generadores de datos con gran implicación en las

decisiones médicas, que terminan por ser recogidos en las historias clínicas. Los medios tecnológicos, en concreto, los informáticos, han obligado a que se regulen los accesos a los datos de carácter personal y sanitarios, garantizando así la protección del derecho fundamental a la intimidad personal y familiar, recogido en el artículo 18.1 de la Constitución Española, de manera general y en su apartado 4 en lo relativo al uso de la informática. Los datos de laboratorio, como parte de la Historia Clínica y como datos referentes a la salud, están por tanto especialmente protegidos, por lo que debemos adecuar nuestras bases de datos a la Ley Orgánica de Protección de datos 15/1999, a la Ley Básica sobre la Autonomía del Paciente 41/2002 de 14 de Noviembre (144).

5.3. Guías de práctica clínica

La práctica médica se ha basado tradicionalmente en la experiencia y el juicio personal. En las últimas décadas esto ha cambiado de manera radical, mediante la incorporación paulatina del conocimiento científico a la práctica clínica, transparencia y capacidad evaluadora. El enorme crecimiento de la ciencia y de la innovación biomédica, el desarrollo de aplicaciones que permiten el uso de gran cantidad de información en la toma de decisiones clínicas y los grandes avances en las comunicaciones y en la tecnología de la información, han modificado y seguirán modificando la forma en la que los clínicos se enfrentan a los múltiples problemas del ejercicio de su profesión (145, 146).

Una variabilidad médico-dependiente en la toma de decisiones clínicas conlleva un agravio comparativo, entre los pacientes y sobre sus enfermedades. Esto a su vez implica fuente de errores, debido a los distintos desenlaces que pueden acontecer en cada elección en la forma de tratar. Se debe disminuir el grado de incertidumbre y grado de decisión individual y dirigir la asistencia sanitaria hacia un camino común de conocimiento basado en evidencia, dejando menos posibilidades al azar. La práctica clínica debe estar apoyada en información científica basada en la evidencia.

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son un conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, cuyo propósito es facilitar al equipo de salud, la toma de decisiones sobre su asistencia sanitaria y así optimizar la atención sanitaria a los pacientes (147).

El establecimiento, uso y adherencia a GPC se asocia a una menor variabilidad en la práctica clínica y un mejor uso de los recursos disponibles en el SNS.

En España, la puesta en marcha del Catálogo de Guías de Práctica Clínica en el 2004 y del Programa de GPC en el SNS en el 2006, ambos coordinados por Guía Salud, ha supuesto un salto cualitativo en el desarrollo de GPC en nuestro medio.

La calidad en las guías de práctica clínica del Catálogo y del Programa de GPC en el SNS se consigue, en el caso del Catálogo, a través de la valoración de las guías en base a seis criterios, y en el caso del Programa, gracias a la metodología empleada en la elaboración de sus guías y al área de coordinación que se lleva a cabo desde Guía Salud (147) .

Tan importante es la reducción de los errores, como mejorar la calidad y la vía de transmisión de la información clínica, ya que repercute en el manejo adecuado del paciente.

Actualmente nos enfrentamos a una sociedad cada vez más informada, más consciente de sus derechos como usuario y más demandante de participar en las decisiones que afectan su salud, por lo que la seguridad sanitaria es un factor clave que debemos reforzar, para evitar efectos indeseables en los pacientes y aprovecharla para reforzar nuestra calidad asistencial desde el laboratorio, siendo una oportunidad para que los facultativos del laboratorio hagan más visible su papel asistencial en el cuidado del paciente.

El objetivo final de una atención médica es el adecuado desenlace de la situación clínica y la seguridad del paciente, la cual es un componente clave de la calidad asistencial. Llegar a evidencias que promuevan establecer criterios de actuación es esencial para reducir la variabilidad en las decisiones clínicas, mejorar la asistencia sanitaria y reducir los riesgos.

5.4. Seguridad del paciente: caso de inhibidores de la bomba de protones y déficit de vitamina B12

Desde hace años existen evidencias clínicas que sugiere que el empleo a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones (IBPs) puede producir una reducción de los niveles séricos de vitamina B12 (148,149).

Son fármacos eficaces, seguros, de fácil acceso, bajo coste y que en muchos casos son prescritos en forma indiscriminada, de hecho, en Estados Unidos es uno de los medicamentos más prescritos, estando entre los 10 primeros a nivel nacional (150).

Esta situación ha motivado múltiples publicaciones científicas en relación a los riesgos del uso crónico de estos medicamentos.

La acidez gástrica es una dolencia muy común y con diversos tipos de tratamiento cuyo uso de está ampliamente extendido. Existen tres tipos de terapias inhibitoras de la secreción ácida:

- Antagonistas de los receptores H₂ (ARH₂): bloquean selectivamente los receptores de la histamina H₂, produciendo inhibición la secreción ácida en condiciones basales y activadas por estímulos. (Ejemplos: ranitidina, cimetidina).
- Anticolinérgicos: bloquean los receptores M₃ ed las células de la mucosa gástrica (Ejemplos: pirenzepina, telenzipina).
- Inhibidores de la bomba de protones (IBPs): Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) *H⁺, K⁺ ATPasa*, son fármacos que actúan inhibiendo de manera irreversible la bomba de protones de las células parietales de la mucosa gástrica, disminuyen, por tanto, la secreción ácida al actuar en el último eslabón fisiológico del proceso. (Ejemplos: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol) Son los más potentes, ya que en dosis habituales, disminuyen la producción de ácido entre un 80 y un 95% (151).

El uso a largo plazo de los IBPs es eficaz, seguro; se indican para tratar o prevenir las úlceras gastroduodenales por periodos cortos, pero pueden alargarse hasta 8 semanas en el tratamiento a largo plazo de una variedad de desórdenes como es el caso de úlcera péptica, reflujo gastroesofágico, esofagitis erosiva; se indica también, junto a otros medicamentos (152) para la erradicación de *Helicobacter pylori*. Otro grupo de riesgo son los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinoma

productores de gastrina) donde se utiliza dosis altas de IBP y por tiempo prolongado (153).

La inhibición de la secreción ácida gástrica por parte de los IBPs promueve una malabsorción de cobalamina a través de diversos mecanismos como:

- La elevación del pH intragástrico que puede alterar la extracción de la cobalamina de las proteínas de la dieta y su subsecuente unión a las proteínas R salivares.
- La reducción de la cantidad de ácido gástrico que ingresa al intestino delgado superior puede promover el sobrecrecimiento bacteriano con el subsecuente incremento en el consumo bacteriano de cobalamina (154).
- La inhibición de la función de las células parietales puede teóricamente reducir la secreción del FI (154).
- La inhibición de la síntesis del ácido clorhídrico, impide la activación de pepsinógeno a pepsina, lo que a su vez bloquea la liberación de la cobalamina de las proteínas de la dieta. Esto provoca en última instancia, que la cobalamina quede atrapada y no pueda absorberse (155).

Es importante monitorizar las concentraciones de vitamina B12 de forma periódica, por su amplitud de síntomas. Sin embargo no hay un consenso en la frecuencia de dicha monitorización. Los adultos mayores, al ser personas con pluripatologías y polimedicadas, tienen mayor riesgo de desarrollar una deficiencia de vitamina B12. Sería conveniente hacerles determinaciones de vitamina B12 anuales y una basal, si comienzan tratamiento con IBPs, o incluso antes, según presencia de sintomatología (156).

Estudios más recientes describen un incremento del riesgo del déficit de vitamina B12 asociada al consumo crónico de IBPs principalmente en población anciana.

Valuck y colaboradores, realizaron un estudio de casos y controles en pacientes mayores de 65 años en relación al uso pasado o actual de IBPs o ARH2. Los resultados mostraron que la infección por *H. pylori*, el uso actual de IBPs/ARH2, se asoció con incremento en el riesgo de deficiencia de vitamina B12 (OR: 4,45; 95% IC: 1,47–13,34) en comparación con los controles. No se encontró asociación entre el uso pasado, actual y a corto plazo (<12 meses) y la deficiencia de vitamina B12. Sin

embargo, los investigadores no separaron el estudio de acuerdo al uso de IBPs o ARH2 (157)

En otro estudio llevado a cabo en 61 pacientes con estados hipersecretorios (gasto basal ácido > 15mmol/h), 46 con gastrinoma (Síndrome de Zollinger Ellison) y 15 sin gastrinoma, fueron tratados con lansoprazol para determinar su eficacia clínica, farmacológica y seguridad a un plazo hasta de 18 años, en relación a la malabsorción de vitamina B12. De los 61 pacientes, seis (10%) tuvieron niveles bajos de vitamina B12 (<211 pg/mL). Pruebas adicionales detectaron deficiencia de vitamina B12 en 13 (31%) de 41 pacientes a pesar de niveles normales de vitamina B12. Se les administró un suplemento de vitamina B12 que provocó una reducción de los niveles elevados de Hcy y AMM, corroborando el diagnóstico de déficit. Así mismo, midieron la secreción gástrica basal y estimulada, encontrando que la supresión ácida no fue ni prolongada ni profunda para explicar la deficiencia. La conclusión del estudio fue que en pacientes con IBPs por periodos prolongados, el déficit de vitamina B12 fue más frecuente (29%) que detectándola midiendo solo los niveles de vitamina B12 y no hubo suficiente supresión ácida para explicar esta deficiencia (158).

Den Elzen y colaboradores, investigaron si el uso a largo plazo de IBPs se asociaba con niveles anormales de vitamina B12 en pacientes ancianos. Se seleccionaron 125 pacientes de 65 o más años, usuarios de IBPs por más de tres años. 125 pacientes que no usaban IBPs fueron el grupo control. Se determinaron los niveles séricos de vitamina B12, Hcy y VCM. No se encontraron diferencias en los niveles medios de vitamina B12 entre los dos grupos (Media: 345 DE: 126 vs. Media: 339, DE: 133 pmol/L, p= 0,73). Cuatro usuarios de IBPs y 3 del grupo control tuvieron niveles de vitamina B12 < 150 pmol/L (3% vs. 2% p= 1,00). No se observaron diferencias en los niveles de Hcy y de VCM (159).

Un estudio retrospectivo observacional de casos y controles en pacientes mayores de 65 años donde se emparejaron los 59 casos deficientes de vitamina B12 (vitamina B12 <150pmol/l) con los 218 controles no deficientes (vitamina B12 > 300pmol/l). Se encontró que 22 de los casos (35,3%) que tenían déficit de vitamina B12 y 82 (37,6%) de los controles se encontraban recibiendo IBPs. El uso de IBPs no se asoció con la deficiencia de vitamina B12 (OR: 0,92; 95% IC: 0,53–1,60) (160).

Un estudio transversal realizado en Nueva York evaluó la relación entre los niveles séricos de vitamina B12 en adultos mayores (media: 80,6 años) de Nueva York en

tratamiento con ARH2 o IBPs durante seis años. Los ARH2 no influyeron sobre los niveles de vitamina B12 ($P=0,104$), mientras que los IBPs se asociaron con disminución de los niveles de vitamina B12 ($P < 0,001$) (161).

En los últimos años Lam y colaboradores realizaron otro estudio de casos y controles para evaluar la asociación entre el déficit de vitamina B12 y el uso previo de ARH2 o IBPs. 25.956 casos de deficiencia de vitamina B12 se compararon con 184.199 controles. El uso durante 2 o más años de IBPs (OR: 1,65; 95% IC: 1,58-1,73) y ARH2 (OR: 1,25; 95% IC: 1,17- 1,34) se asoció con un aumento de riesgo de deficiencia de vitamina B12; dosis mayores de 1,5 pastillas/día se asociaron con más fuerza al déficit (OR: 1,95; 95% IC: 1,77-2,15) que dosis menores de 0,75 pastillas/día (OR: 1,63; 95% IC: 1,48-1,78) (162).

La variedad de estudios realizados y sus diferentes análisis apuntan hacia una asociación entre el consumo de IBPs y el déficit de vitamina B12 en personas mayores y normalmente durante largos periodos de tratamiento.

II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN

El déficit de vitamina B12 es una entidad que pasa muchas veces desapercibida, ya que las manifestaciones clínicas o subclínicas aparecen tras bastante tiempo de un aporte insuficiente. Su diagnóstico se basa en la confirmación analítica de valores por debajo del límite de referencia. El déficit de vitamina B12 implica diferentes complicaciones, así como un aumento del riesgo cardiovascular, de cáncer y de deterioro del estado cognitivo, debido a un aumento de homocisteína, alteración en la síntesis del ADN y en las vainas de mielina, respectivamente. Por tanto, debe ser tratada, sin excepción y lo antes posible, con suplementos, los cuales no presentan ningún tipo de toxicidad. El déficit de vitamina B12 afecta en su mayoría a población mayor debido a la atrofia gástrica predominante en dicho rango de edad, de hecho se ha observado que existe una correlación entre el envejecimiento y el descenso de los niveles plasmáticos de vitamina B12, al punto de que alrededor del 20% de los mayores de 60 años presentan este déficit (163). Sin embargo, en nuestro medio existen pocos estudios sobre prevalencia acerca de este déficit a nivel tanto de AP como hospitalario.

Los avances en medicina, el desarrollo tecnológico, las buenas políticas de salud pública y las menores tasas de fecundidad, han provocado un aumento de la esperanza de vida en todo el mundo y en consecuencia el envejecimiento de la población (164). Según la Organización Mundial de la Salud, el número de personas con 60 años o más en todo el mundo se ha duplicado desde 1980, y se prevé que pase de 605 millones a los 2000 millones de aquí a 2050 (165). En España, en el año 2010 el 17% de la población española lo formaban personas mayores de 65 años y se espera que en 2050 alcance el 33,2%, lo que situaría a España en el segundo puesto de la clasificación de países a nivel mundial, con mayor porcentaje de población mayor (166). Nos encontramos con un colectivo de población mayor en crecimiento, con una gran probabilidad de padecer las consecuencias de este déficit, y por tanto deben ser tratadas adecuadamente para mejorar su envejecimiento.

El laboratorio clínico es un proceso clave en la atención sanitaria, no sólo por su importancia en el diagnóstico, monitorización y prevención de las enfermedades, sino también porque sus datos intervienen en el 70% de las decisiones clínicas (139). Sin embargo, aunque la labor analítica del laboratorio fuese ideal, esto no asegura que los

resultados sean visualizados y tomados en cuenta por el médico, para la correcta evaluación del paciente. Para avanzar en la mejora continua del proceso de asistencia clínica, y sabiendo que el laboratorio debe seguir progresando en la reducción de errores, creemos que la ampliación de su actividad en el proceso asistencial, puede incrementar la seguridad del paciente y mejorar la asistencia socio sanitaria.

La seguridad del paciente es un problema grave de salud pública a nivel mundial que ocurre en todos los niveles de la atención sanitaria. La Organización Mundial de la Salud la considera un principio fundamental de la atención al paciente y un componente crítico de la gestión de la calidad (131). La optimización de los flujos de trabajo de servicios centrales como es el laboratorio clínico, es fundamental en el control de la seguridad del paciente ya que implica una reducción de errores.

Los errores asistenciales suceden a lo largo de toda la cadena asistencial e implican riesgos potencialmente graves para el paciente, generan un coste asistencial y económico elevado y dañan la confianza del paciente en el sistema. Por ello, la seguridad del paciente constituye hoy en día una prioridad del sistema sanitario nacional. Son numerosos los errores identificados en las distintas fases del laboratorio y desde hace años se lleva implementando medidas que los han mitigado. Sin embargo, a pesar del mejor control interno del trabajo del laboratorio, siguen existiendo defectos en el proceso total del laboratorio. Según varios artículos, las mayores tasas de error se encuentran en las fases “pre-pre” y “post-post” analíticas (81, 102), que pueden suponer retrasos en diagnósticos y tratamientos, por dicho motivo parece necesario centrar los esfuerzos de mejora en ellas. Son fases donde colindan las funciones del laboratorio con las del médico, por lo que se debe analizar posibles fallos organizativos y errores humanos, que puedan ser controlados. Existen múltiples barreras que dificultan la recogida, síntesis, registro e intercambio de información clínica, como la descentralización de servicios médicos y la inadecuada comunicación interprofesional. Se debe buscar estrategias y estructuras de comunicación que mejore esta interfaz del servicio asistencial con el objetivo de brindar un mejor servicio al paciente.

Por tanto, considerando el continuo incremento de la población mayor, su mayor susceptibilidad de déficit de vitamina B12 y los errores asistenciales por evasión o mal manejo de informes analíticos, justifica la necesidad de aportar más contribución desde el laboratorio desde dos perspectivas. En primer lugar mejorando el proceso diagnóstico de los pacientes y en segundo lugar proporcionando desde la fase “post-

post” analítica, una herramienta que afiance la entrega del informe, añadiendo valor al proceso asistencial, mejorando el manejo del paciente con déficit de vitamina B12.

2. HIPÓTESIS

Esta línea de investigación pretende mejorar el proceso diagnóstico y de manejo del paciente con déficit severo de vitamina B12, a través de la realización de acciones en los puntos críticos del proceso entre el paciente, el laboratorio y el médico. La hipótesis principal de este trabajo es que conocer el perfil de los pacientes con déficit severo de vitamina B12 y las características del proceso de diagnóstico y gestión de estos pacientes, permite implantar estrategias de mejora desde el laboratorio que mejoren el diagnóstico y manejo de estos pacientes.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

El objetivo principal de esta tesis es conocer y valorar el proceso de diagnóstico de los pacientes con déficit severo de vitamina B12 y mostrar acciones para su mejora.

3.2. Objetivos específicos

1. Establecer el perfil de solicitud del proceso de diagnóstico y de manejo de los pacientes con déficit severo de vitamina B12.
2. Establecer en consenso con la bibliografía existente y con los médicos de atención primaria las pautas deseables de actuación en este proceso.
3. Valorar la actuación según los objetivos establecidos del proceso en un Departamento de Salud de la Comunidad Valenciana.
4. Implantar y valorar una acción de mejora sobre el diagnóstico de nuevos casos.
5. Implantar y valorar una acción de mejora sobre el manejo de los nuevos casos diagnosticados.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Realizamos un estudio sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento del déficit severo de vitamina B12 en dos etapas consecutivas.

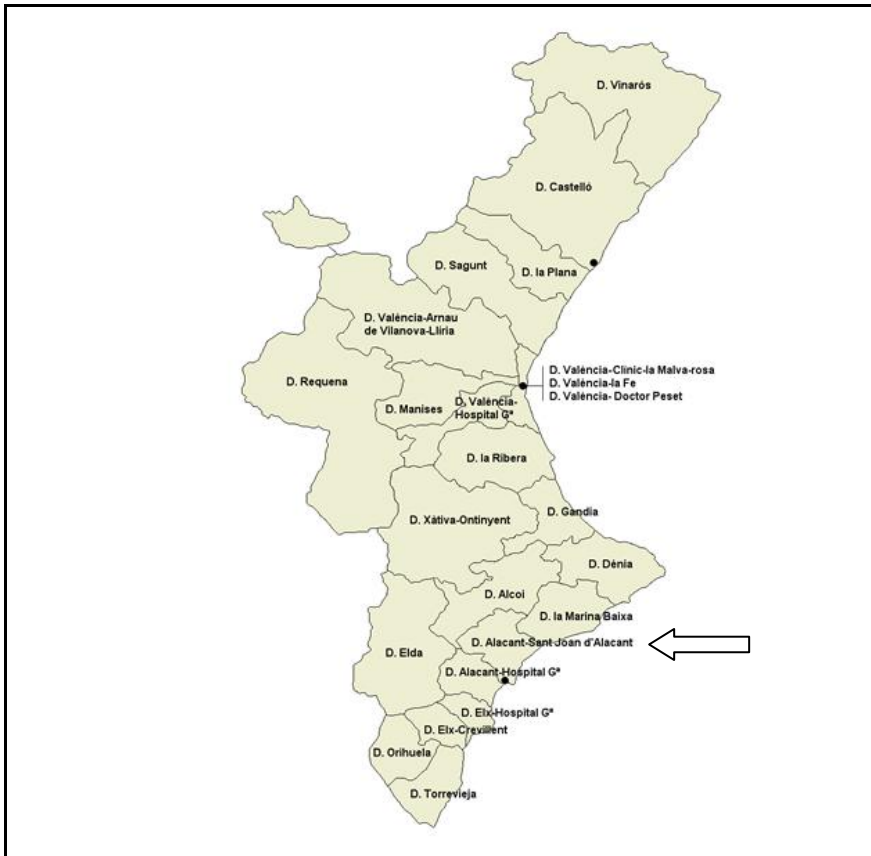
En la primera fase diseñamos un estudio descriptivo de series temporales que se efectuó desde enero de 2008 hasta noviembre de 2014, siendo la recogida de los datos en noviembre de 2014, de forma retrospectiva. Esta fase se planteó para conocer el perfil de los pacientes con déficit severo de vitamina B12 y observar las acciones llevadas a cabo por los médicos de atención primaria (AP) ante estos pacientes.

La segunda fase corresponde a un diseño cuasi experimental en el que realizamos una serie de acciones para mejorar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con déficit severo de vitamina B12, desde diciembre de 2014 a septiembre de 2015. Evaluamos los resultados en una muestra de la población intervenida tras dichas acciones, comparándolos con los obtenidos en el grupo de población de la primera fase, que sería el grupo control.

2. ÁMBITO DEL ESTUDIO

Este estudio se lleva a cabo coordinado desde el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario de San Juan de Alicante (Alicante, España), perteneciente al término municipal de San Juan, limítrofe con el de Alicante, a 1Km. del núcleo urbano de San Juan, encargado de la asistencia especializada del Departamento de Salud 17 de la Comunidad Valenciana (CV) **Figura 8.**

Se trata de un hospital público que consta de 392 camas y presta servicio a una población de 234.551 habitantes, incluyendo 9 centros de salud de AP. A cada zona básica de salud le corresponde un centro de cabecera y, en función de la población y extensión de la zona a cubrir, existen consultorios de salud, que dependen directamente del centro cabecera.

Figura 8. Departamentos de Salud de la CV.

Fuente: Web Consellería de la Generalitat Valenciana.
<http://www.san.gva.es/web/comunicacion/organizacion-territorial>

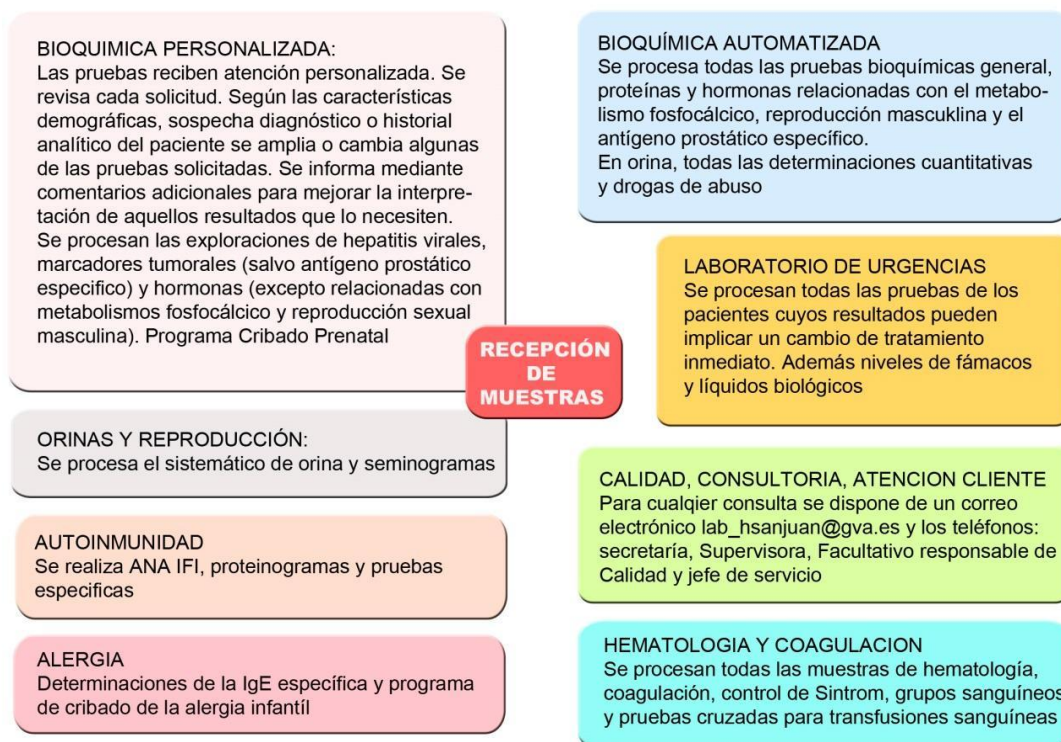
3. ORGANIZACIÓN Y ACTIVIDAD DEL LABORATORIO

El Servicio de laboratorio del Hospital de San Juan, como servicio central del hospital, es el responsable del desarrollo de unos servicios intermedios claves para la consecución del servicio hospitalario orientado al diagnóstico y tratamiento de los problemas de salud de los pacientes y como tal desarrolla una serie de actividades y procesos en los que el aseguramiento y gestión de la calidad son elementos determinantes del éxito de la organización.

El Servicio de Laboratorio que comprende las especialidades de Análisis Clínicos y Hematología tiene como misión proporcionar los resultados analíticos que sean capaces de proporcionar la información adecuada para los facultativos o clientes internos para que puedan desarrollar sus funciones de diagnóstico y tratamiento de

los pacientes. El cliente principal de los Servicios del Laboratorio son los pacientes que provienen de los diferentes centros asistenciales, pero especial atención merecen nuestros clientes internos, entendiéndolo como tal todos aquellos profesionales que deciden utilizar los recursos diagnósticos y asistenciales del laboratorio con sus pacientes. Las razones para utilizar los servicios de un laboratorio clínico son: detectar enfermedades en etapas sub-clínicas, ratificar un diagnóstico sospechado clínicamente, obtener información sobre el pronóstico de una enfermedad, establecer un diagnóstico basado en una sospecha bien definida, vigilar un tratamiento o conocer una determinada respuesta terapéutica y precisar factores de riesgo.

El laboratorio de Análisis Clínicos lo conforman un laboratorio de urgencias independiente y un laboratorio de rutina que consta de una secretaría, unidad de recepción y distribución de muestras y diferentes unidades funcionales: hematología, coagulación, bioquímica automatizada, bioquímica personalizada, orinas, autoinmunidad, alergia y unidad de calidad. El esquema de la organización del laboratorio se muestra en la **Figura 9**. La visión actual del laboratorio del Hospital de San Juan es ser líder en buenas prácticas de laboratorio. Su actividad está avalada por un Sistema de Gestión de Calidad certificado en ISO 9001:2000 desde el año 2004 y de ISO 9001:2008 en la actualidad, que sirve como soporte de la forma de trabajo que ha adoptado esta organización para asegurar y gestionar la calidad de sus productos y servicios en la perspectiva de la mejora continua de la calidad y con el marco de la filosofía de la gestión Total de la Calidad. Además dicho Sistema de Gestión de Calidad forma parte del Plan de Calidad del Hospital de San Juan como uno de los ejes del Plan Estratégico de la Organización que tiene como referente el documento marco que en la línea de la Gestión Total de la Calidad ha expresado la Consellería de Sanidad a través de la Dirección General para la Calidad, Acreditación y Modernización de las Instituciones Sanitarias y que expresa el ámbito referencial de la organización.

Figura 9. Organización del laboratorio del Hospital de San Juan de Alicante.

Fuente: Laboratorio del Análisis Clínico del Hospital de San Juan de Alicante

El laboratorio de urgencias recibe muestras de pacientes ingresados y pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias. El laboratorio de rutina recibe muestras de pacientes ingresados, de AP (9 centros de salud de AP, alguno de ellos con consultorios auxiliares y un centro de especialidades) y de pacientes de consultas externas, a los que realiza la extracción de las muestras en la sala de toma de muestras que pertenece al propio laboratorio. Las muestras de los centros de salud son transportadas al laboratorio a través de tres mensajeros que realizan distintas rutas de recogida.

Se reciben diariamente más de 1.000 solicitudes de análisis, lo que supone la realización de más de 5.000 pruebas diagnósticas al día de un catálogo de más de 300 pruebas diferentes. El 90% de estas pruebas se realizan en el mismo día de su solicitud. En 2010 y 2011, se recibieron un total de 87.252 y 91.603 peticiones de AP y fueron realizadas 1.097.668 y 1.192.735 pruebas, respectivamente.

Desde junio de 2010, las solicitudes de laboratorio son realizadas por los médicos electrónicamente al Sistema de información del Laboratorio (SIL) desde el sistema aplicativo de historia clínica del paciente llamada Abucasis II. En la pantalla en la que se solicitan las exploraciones analíticas, aparecen en primer lugar y por orden alfabético todos los perfiles. La solicitud de la vitamina B12 se debe realizar de manera individual e intencional por parte del médico, ya que no se encuentra dentro de un perfil analítico

Tradicionalmente, los informes de laboratorio eran impresos, generados y entregados en la consulta médica para su revisión. Desde diciembre de 2010, las solicitudes de laboratorio son realizadas por los médicos electrónicamente y los informes son enviados desde el SIL a la historia clínica electrónica del paciente (HCEP).

4. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Los sujetos del presente estudio son aquellos pacientes del Departamento de Salud 17 de la CV, que desde el año 2008 hasta septiembre de 2015 han solicitado asistencia por parte del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital de San Juan y cumplían los criterios de inclusión y no cumplían ningún criterio de exclusión.

4.1. Criterios de inclusión

- Haber presentado niveles de déficit severo de vitamina B12 por debajo de valores de vitamina B12 de 100 pg/mL en alguna analítica en el periodo del estudio sin valores previos de déficit severo.
- Disponer de un médico asignado en el Departamento de Salud 17 de la CV.

4.2. Criterios de exclusión

Los pacientes fueron excluidos del estudio si se daba alguna de las siguientes circunstancias:

- No pertenecer al Departamento de Salud 17 de la CV.
- Abandono del Departamento de Salud 17 de la CV antes del año siguiente desde que se realiza la determinación analítica.
- No disponer de muestra para realizar los estudios pertinentes.

- Haber fallecido durante el periodo que va desde el hallazgo del déficit severo de vitamina B12 hasta la revisión de la historia clínica.

4.3. Aspectos éticos

El estudio se realizó de acuerdo a las normas éticas y de buenas prácticas contempladas en los principales acuerdos internacionales y nacionales que implican investigación en humanos, respetando los principios éticos sentados por la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964, y actualizada posteriormente en la 59ª Asamblea General en Seúl (Corea) en octubre de 2008 y otras declaraciones recogidas en convenios internacionales como los del Convenio del Consejo de Europa o la Declaración Universal de la UNESCO, y los propios de la legislación española. Cumplió con el protocolo de buena práctica clínica (BPC) de acuerdo con las directrices de la conferencia internacional sobre armonización (ICH) y los requisitos normativos que se derivan para las instituciones participantes.

Todo el estudio fue seguido y supervisado por personal científico y médicamente cualificado; existiendo siempre proporcionalidad entre los riesgos y los beneficios; en todo momento se respetaron los derechos y el bienestar de los pacientes.

Se cumplieron los criterios de confidencialidad y privacidad del paciente (identidad e intimidad el paciente protegidas) según indica la Ley de Protección de Datos. El personal médico que participó en el estudio veló en todo momento para que los riesgos superaran los posibles beneficios del mismo. Se respetó la confidencialidad y secreto en la fase del tratamiento de la información de carácter personal según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE 1999, nº 298).

No fue necesario recabar el consentimiento informado de los pacientes, ya que los datos fueron tratados de forma completamente anónima. Además, todos los médicos de AP fueron informados del procedimiento de estudio y estos informaron verbalmente al paciente que cumplía criterios de inclusión de las acciones que se podían desarrollar con sus muestras.

5. VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables del estudio se agruparon de la siguiente forma:

a) Variables demográficas

Los datos demográficos que se recogen son la edad (variable cuantitativa continua) y el sexo (variable cualitativa nominal).

b) Variables analíticas

Los distintos parámetros analíticos que se han tenido en cuenta para la realización de este estudio son los que aparecen en la **Tabla 13**.

El análisis de dichos parámetros se realiza en el día, por lo que sus resultados se encuentran disponibles el mismo día de la fecha de realización.

Tabla 13. Parámetros analíticos del estudio

Parámetro	Rango de referencia	Unidades
Vitamina B12	197 - 866	pg/ mL
Ácido fólico	3.1 - 17.5	ng/mL
Hemoglobina	Mujeres: 12 - 15 Hombres: 13 - 17	g/dL
Leucocitos	4 - 11	mil/mm ³
Volumen corpuscular medio	80 - 100	fL

De aquellos pacientes que presentaban déficit severo de vitamina B12, se recogieron los resultados de las pruebas previas de todas las analíticas realizadas hasta el fin de la duración de este estudio. Se registró la fecha de realización de dichas analíticas. Consideramos déficit severo cuando los niveles de vitamina B12 son menores de 100 pg/mL y déficit muy severo, cuando son menores a 50 pg/mL.

c) Variables sobre la actuación del médico de AP

Se recogieron datos como variables cualitativas de la historia clínica sobre la actuación del médico de AP en diversos ámbitos:

- Recepción de resultados (Sí o No): Esta variable mostraba si los resultados solicitados habían sido recibidos por parte del médico solicitante en la ficha del paciente.
- Revisión del resultado (Sí o No) y fecha de la revisión: Esta variable mostraba si se había desencadenado alguna acción tras el resultado (Anotación en la ficha del paciente o prescripción de tratamiento).

- Indicación de los distintos tratamientos (presentación farmacéutica) y fecha: Esta variable mostraba la presentación farmacéutica prescrita en relación con la detección del déficit.

La variable independiente es el correcto manejo del paciente en el déficit de vitamina B12, cuyos datos y fechas de seguimiento se recogen desde la HCEP.

La variable dependiente es el déficit severo de vitamina B12 (vitamina B12 <100 pg/mL), que se determina con los resultados analíticos.

Se define el manejo del paciente como las acciones llevadas a cabo por los médicos de AP relacionadas con la recepción de los resultados y la toma de decisiones clínicas para mejorar la salud del paciente.

Se define como correcto manejo del paciente el hecho de llevar a cabo todas las acciones necesarias propuestas por el grupo de trabajo (formado por profesionales de laboratorio y médicos, que se basan en las actuales guías clínicas para la extracción de la información) sobre la gestión de pacientes con déficit severo de vitamina B12.

6. MATERIAL

6.1. Estudios analíticos

Para llevar a cabo el estudio hemos tenido en cuenta ciertas determinaciones analíticas:

- vitamina B12. La concentración sérica vitamina B12 fue determinada mediante inmunoanálisis electroquimioluminiscente (ECLIA, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania), siguiendo las recomendaciones realizadas por el fabricante y utilizando para ello el analizador Modular Analytics E170 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). La técnica presenta una sensibilidad analítica de 30 pg/mL y límite superior de detección son 2.000 pg/mL. (167). Un reactivo contiene 100 test y el precio del reactivo son 288,7 €. Es decir, que eliminando un 10% de los test para calibraciones y controles de calidad, cada determinación de vitamina B12 tiene un importe de 2,6 €.
- El ácido fólico fue determinado a través de test competitivo que utiliza proteínas fijadoras naturales específicas del folato. El folato de la muestra compete con el folato biotinilado añadido por ocupar los puntos de fijación de la

proteína fijadora específica del folato marcada con rutenio (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania). Se siguieron las recomendaciones realizadas por el fabricante y utilizando para ello el analizador Modular Analytics E170 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania). La técnica presenta una sensibilidad analítica de 0.640 ng/mL y el límite superior de detección son 20 ng/mL (168).

- Hemograma: Para la obtención de los niveles de hemoglobina, leucocitos y Volumen Corpuscular Medio (VCM), se realizó el estudio completo de hemograma. El hemograma, más que una prueba de laboratorio como las dos previamente comentadas, es un perfil, ya que bajo este nombre se agrupa una serie de parámetros que evalúan la integridad cuantitativa y cualitativa de los elementos celulares presentes en sangre: los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas. Este estudio se realizó a través del analizador Sysmex XE-2100 (Sysmex Europe GmbH, Norderstedt, Alemania) mediante citometría de flujo fluorescente y tecnologías de enfoque hidrodinámico. Utilizando una mesa de diodo láser, la citometría de flujo fluorescente proporciona una sensibilidad que permite medir y diferenciar los tipos de células presentes en sangre total.

La hemoglobina es una proteína especializada en el transporte de oxígeno desde los pulmones hacia los tejidos y de dióxido de carbono (CO₂) desde los tejidos hacia los pulmones. La hemoglobina define el concepto de anemia, cuando está por debajo del valor esperado de acuerdo con la edad, el sexo y la altura sobre el nivel del mar. La definición de anemia también se puede establecer según los criterios de la OMS (169):

- Niños de 6 a 59 meses: hemoglobina menor que 11,0 g/dL.
- Niños de 5 a 11 años: hemoglobina menor que 11,5 g/dL.
- Niños de 12 a 14 años: hemoglobina menor que 12 g/dL.
- Mujeres: hemoglobina menor que 12 g/dL.
- Mujeres gestantes: hemoglobina menor que 11,0 g/dL.
- Hombres: hemoglobina menor que 13 g/dL.

Los leucocitos o glóbulos blancos son células sanguíneas encargadas de la defensa contra la infección bien como productoras de anticuerpos (linfocitos) o participando en la fagocitosis de microorganismos intracelulares o encapsulados (neutrófilos, eosinófilos, basófilos y monocitos). El recuento de leucocitos se realiza mediante el principio de impedancia eléctrica y se expresa en mil/mm³.

El VCM determina al tamaño de los eritrocitos expresado en femtolitros (fL), como unidad de volumen, equivalente a $1.0E-15$ L. En los hemogramas automatizados, el VCM es el resultado de la medición directa, uno a uno, de un número importante de eritrocitos, alrededor de 70.000 células por duplicado. En la práctica, el VCM define los conceptos de normocitosis (eritrocitos de tamaño normal, entre 85 fL y 99 fL) microcitosis (eritrocitos de tamaño reducido, por debajo de 85 fL) y macrocitosis (eritrocitos de tamaño aumentado, por encima de 100 fL), que se relacionan con las diferentes formas de anemia, de ahí la importancia de la calidad (exactitud y precisión) que deben tener estos parámetros.

La principal causa de microcitosis es la ferropenia; sin embargo, existen otras causas de disminución del VCM y de la concentración media de la hemoglobina corpuscular como es la deficiencia de la vitamina A (170).

6.2. Tipos de tratamiento de vitamina B12

Se hizo un registro de los tratamientos que los médicos pautaron a sus pacientes, encontrando las siguientes opciones:

- Ampollas IM de vitamina B12 (Octovite®, Cianocobalamina®, Cromatonbic 12® 1000 microgramos.). Envase de 5 ampollas. Precio: 2,28 €.
- Comprimidos orales de vitamina B12 (Hidroxil B12-B6-B1 comprimidos recubiertos 0,5/250/250 miligramos ®). Envase de 30 comprimidos.
- Comprimidos orales de vitamina B12 + ácido fólico (Foli-doce 400/2 microgramos comprimidos®). Envase de 28 comprimidos.

6.3. Fuentes de información

En la realización del estudio hemos utilizado como fuentes de información:

Omega 3000 3.3 (Roche Diagnostics, España): Es el SIL con el que se trabaja en el laboratorio del Hospital de San Juan de Alicante, que recoge y almacena todos los resultados de las muestras generados. Tiene la capacidad de realizar estadísticas basándonos en distintos filtros posibles como: fecha de búsqueda, servicio peticionario, pruebas, valores de resultados, etc. Se pueden conseguir los datos de interés y posteriormente el aplicativo nos deja exportarlos a una hoja de cálculo, para poder usarlos.

Se trata de un Sistema de Gestión Global del laboratorio de análisis clínicos, orientado hacia conceptos de gestión e integración en redes de información sanitarias. El software se ha construido en diversas capas interconectadas que van incrementando la funcionalidad desde el control de flujos de muestras hasta la integración del conjunto en las redes de información sanitarias. Trabaja con CACHE2007, una base de datos postrelacional que permite el acceso a SIL en un ambiente amistoso. La información generada por CACHE2007 se basa en HTML y JavaScript.

Omega 3000 utiliza arquitectura de tres capas en topología cliente servidor:

- El nivel de presentación se ha desarrollado mediante Microsoft .NET (Estación cliente en entorno web) o Visual Basic 6.
- Base de datos postrelacional Caché.
- Lógica de aplicación en Caché con acceso a base de datos a través de métodos publicados como web services o mediante API específicos (171).

Abucasis II: es un sistema informatizado de soporte a la gestión integral de la actividad, tanto administrativo como asistencial, que se realiza en los centros de AP y especializada. Proporciona un sistema de información completo y fiable que permite obtener indicadores sobre las características esenciales de la actividad asistencial y, especialmente, la calidad de la actuación (172).

Es un sistema de gestión del proceso asistencial completo, que conecta los centros y los sistemas de información de AP y especializada de forma integral e integrada. Da soporte a las funciones administrativas (citación, gestión de agendas, derivaciones, prescripciones sistemáticas repetidas, incapacidad transitoria.. etc.) y además implica la disposición de una historia clínica informatizada y única. Toda la información clínica y administrativa del paciente está centralizada y disponible desde cualquier punto de la red asistencial pública, (consultorios, centros de salud, centros de especialidades y hospitales) (173).

Permite el seguimiento de los problemas de salud a lo largo de la vida del paciente, independientemente del profesional o del centro que le preste sus servicios.

Pasar de una perspectiva centrada en los distintos niveles asistenciales a una que contemple la atención integral de los requerimientos sanitarios de los ciudadanos exige una adecuación de los sistemas de información y una gestión acorde con este objetivo. Las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) constituyen una herramienta útil para el apoyo a la gestión clínica y un instrumento en la mejora de la práctica clínica. El trato de los datos de manera agregada hace que dichas TIC sean

un elemento decisivo en la Mejora continua de Calidad y en la gestión sanitaria eficaz y eficiente.

7. ESTRATEGIAS LLEVADAS A CABO

Desde el laboratorio se idearon, aplicaron y evaluaron distintas estrategias para mejorar el manejo del déficit severo de vitamina B12.

a) Estudio descriptivo de series temporales:

El periodo de esta parte del estudio comprende desde el 2 de enero de 2008 al 30 de noviembre de 2014 y se realizó a través de una búsqueda retrospectiva en el SIL y en la HCEP en noviembre de 2014.

- Se realizó una búsqueda para evaluar la demanda de vitamina B12 en número absoluto y se comparó dicha demanda con la solicitud de otras pruebas con una demanda constante (glucosa y con el ratio creatinina/glucosa).
- Se realizó una búsqueda de los casos de vitamina B12 por debajo del límite inferior de referencia y del valor de déficit severo, para ver el porcentaje de déficit encontrado en los últimos años en nuestra población.
- Se realizó una búsqueda de los casos con déficit severo vitamina B12 y si era la primera vez que se detectaba y se revisó su HCEP para recoger las variables relacionadas con las acciones llevadas a cabo por su médico de AP.

Diseño de estrategias de mejora: Tras el análisis de resultados a través de la realización de dos reuniones entre los profesionales de laboratorio y médicos de AP, y basándose en las actuales guías clínicas (174), se acordaron los criterios para considerar las acciones que se debían llevar a cabo ante el resultado severo de vitamina B12.

Además se acordaron dos acciones prospectivas para mejorar la detección de pacientes con déficit y el conocimiento clínico de los déficits severos de vitamina B12.

b) Estudio cuasi experimental:

- La primera estrategia se desarrolló a partir del día 1 de diciembre de 2014 hasta el 30 de septiembre de 2015. Estaba dirigida a aquellas personas en las que se detectaba un déficit de vitamina B12; en ella abordamos la mejora del tratamiento y seguimiento del paciente, actuando desde la fase “post-post” analítica del laboratorio. Consistía en la adición de un comentario dirigido al médico en el informe del laboratorio, para recomendar tratar a los pacientes; este comentario era generado automáticamente por el SIL en los informes de aquellos pacientes cuyos valores de vitamina B12 se encontraban por debajo de 100 pg/mL. También, se imprimían dichos informes en papel de color chillón, para llamar la atención del médico ya que se considera un valor de alerta y se enviaban a su médico responsable (175); y por último se citaba al paciente de forma virtual (no presencial) en la agenda de su médico responsable en la HCEP con un comentario: “Cita no presencial indicada por el laboratorio. Paciente con déficit severo de vitamina B12. Rogamos tratamiento y control”. Se evaluaron las acciones llevadas a cabo por los médicos de AP respecto al estudio descriptivo previo (grupo control).
- La segunda estrategia se desarrolló a partir del día 2 de enero de 2015 al 30 de julio de 2015. Estaba dirigida a intentar detectar aquellos déficits de vitamina B12 que podrían no estar siendo diagnosticados, siendo la actuación del laboratorio desde la fase “pre-pre” analítica. Consistió en la adición de vitamina B12 realizada por un Facultativo del Laboratorio de Análisis Clínicos, junto con un comentario que indicaba que se había realizado en el contexto de la estrategia, cuando el VCM era mayor de 100 fL y la vitamina B12 no había sido solicitada en el periodo previo de un año. Se evaluó el número de nuevos pacientes detectados con vitamina B12 inferior a 100 pg/mL a través de la estrategia.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los análisis fueron realizados usando el software para el análisis estadístico SPSS 15.0 (IBM®), Rx64 versión 3.0.2 para Windows y Microsoft Excel®2010 (Microsoft®).

El SPSS 15.0 (IBM®) es un software estadístico que se centra en el completo proceso analítico, desde la planificación a la colección de datos y al análisis, "reporting" y despliegue. El Excel es un software de hoja de cálculo que permite elaborar tablas y formatos que incluyan cálculos matemáticos mediante fórmulas para sumar, restar, hacer promedios etc., y analizar datos, agruparlos u ordenarlos, también permite crear gráficos simples.

Se recogieron y depuraron las variables de interés para los objetivos del estudio. Para ver la normalidad de la distribución de las variables se aplicó el estadístico de Shapiro-Wilks. Cuando la distribución era normal, la variable se representó a través de la media y la desviación estándar (DE), mientras que si no era normal se calculó la mediana y los percentiles 25 y 75 (P25 y P75). Así mismo, los estadísticos que se usaron para evaluar los contrastes de hipótesis fueron de la prueba de la t de Student o la U de Mann-Whitney, en función de la normalidad o no, respectivamente.

La representación gráfica utilizada para las variables cualitativas fue la distribución de su frecuencia.

Las representaciones gráficas que se adaptaron a las variables para ver su relación y distribución, fueron diagrama de cajas, diagrama de barras y frecuencia y porcentaje acumulado.

Por último, las estimaciones y análisis propuestos se hicieron conjuntos y diferenciados por sexo, por periodo del que provenían los pacientes, para así evaluar si existían diferencias por periodo de estudio.

Se consideró significación estadística un valor p de probabilidad inferior a 0,05.

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

Los resultados de este trabajo se estructuran en varias partes con el objeto de que sean más comprensibles.

La primera parte muestra los resultados que corresponden al estudio descriptivo de series temporales sobre el perfil de solicitud y el perfil diagnóstico de vitamina B12 en el Departamento de Salud de San Juan de Alicante. Igualmente en los casos con déficit severo de vitamina B12 se evalúa el proceso de actuación referente a la accesibilidad, elección de tratamiento y seguimiento de los médicos ante el resultado de laboratorio.

En la segunda parte se evalúan de forma retrospectiva los resultados obtenidos en función de las recomendaciones propuestas por un grupo de expertos y la bibliografía existente.

En el siguiente bloque de resultados, se muestran los resultados del trabajo cuasi experimental, tras las acciones de mejora basadas en las recomendaciones del grupo de consenso, implantadas sobre el proceso diagnóstico y el proceso de tratamiento de los pacientes con déficit severo de vitamina B12.

Por último, se recoge un resumen de los principales resultados obtenidos en el trabajo, que responden a los objetivos del trabajo.

1. RESULTADOS: ESTUDIO DESCRIPTIVO DE SERIES TEMPORALES

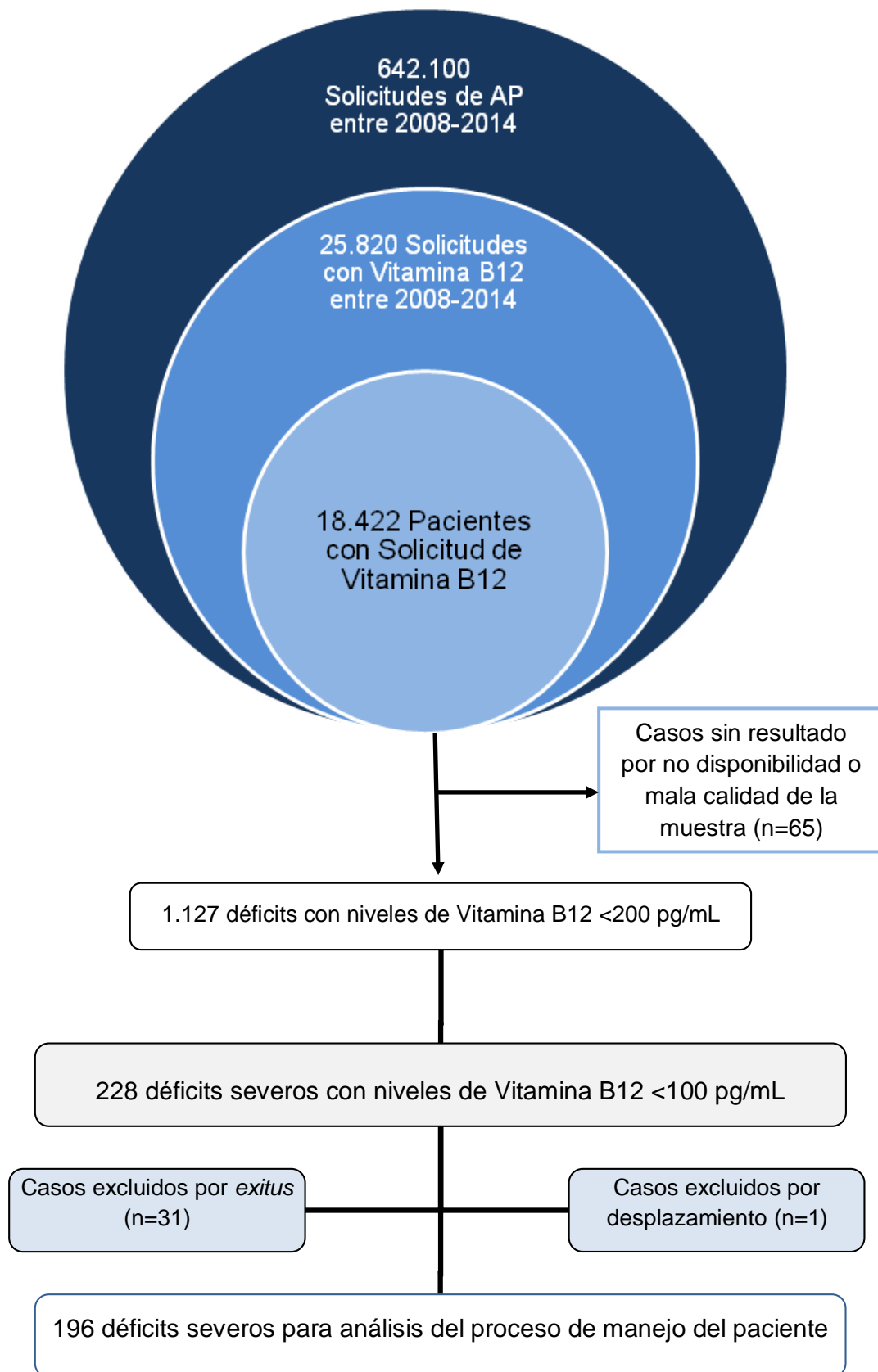
1.1 Tamaño de la muestra

La muestra se obtuvo del análisis de 642.100 solicitudes procedentes de AP, que fueron solicitadas al laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital de San Juan entre enero de 2008 y noviembre de 2014. Del total de solicitudes, 25.820 incluyeron la solicitud de vitamina B12 (4,02%). Tras el análisis de los datos, se determinó que las solicitudes correspondían a 18.422 pacientes (7.398 solicitudes realizadas en distintas ocasiones sobre un paciente, con más de una solicitud posterior a la inicial). En 65 pacientes no se pudo obtener un resultado por distintos motivos relacionados con la disponibilidad de muestra (falta muestra o muestra insuficiente para realizar el análisis) o con la calidad de muestra (muestra intensamente hemolizada). En 1.127 casos los valores obtenidos mostraron déficit de vitamina B12 (inferior a 200 pg/mL) y en 228 los valores obtenidos fueron de déficit severo (inferior a 100 pg/mL).

Por tanto, tras el análisis de toda la población accesible, se obtuvo una muestra de 228 pacientes, que cumplía todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, representativa de nuestra población accesible, puesto que fue analizada completamente. A partir de su estudio, se valoró y definió el perfil del proceso diagnóstico de déficit severo de vitamina B12.

Para el análisis del proceso de accesibilidad y manejo terapéutico, llevado a cabo por los médicos de AP, se realizó la revisión de las historias clínicas de los pacientes. De los 228 casos de déficits severos, no se pudo completar el estudio en 32 pacientes, ya que 31 pacientes habían fallecido y en 1 ocasión correspondía un paciente desplazado de otra comunidad autónoma (9 hombres y 23 mujeres, $71,6 \pm 13,4$ y $74,1 \pm 13,8$ años, respectivamente). Por tanto, el tamaño de la muestra relativo a este punto fue de 196 pacientes.

En la **Figura 10** se observa el progreso en la selección de la muestra poblacional.

Figura 10. Diagrama de Flujo de selección de pacientes del estudio descriptivo.

1.2 Perfil de solicitud de vitamina B12 en nuestra población

Para determinar el perfil de solicitud de vitamina B12 se realizó un análisis de las distintas variables disponibles relacionadas con la solicitud de vitamina B12.

Tabla 14. Número de peticiones, pruebas totales y vitamina B12 en pacientes de AP.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014*
Peticiones	99.634	90.141	87.252	91.669	87.469	95.018	90.917
Pruebas totales	1.025.752	1.024.647	995.093	1.086.875	965.411	1.157.681	1.313.190
Vitamina B12	2.083	2.314	2.992	3.670	3.515	4.599	6.647

*Enero- noviembre

En la **Tabla 14** se recoge el número total de peticiones y de test solicitados desde AP, así como las determinaciones de vitamina B12 realizadas, observándose la evolución a lo largo de los años del estudio. La solicitud de vitamina B12 presenta un incremento continuo y progresivo. Se observa como el número de vitaminas B12 solicitadas en el año 2008 (2.083) se triplicó respecto al número de vitaminas de B12 solicitadas en el año 2014 (6.647), a pesar de no contar con el mes de diciembre en el año 2014.

Para descartar que este incremento fuera producido por la propia demanda externa, se relacionó la solicitud de la vitamina B12 con otra prueba, como es la glucosa, cuya solicitud se ha mantenido constante a lo largo de los años.

Tabla 15. Solicitud de vitamina B12 en relación a la prueba de referencia (glucosa).

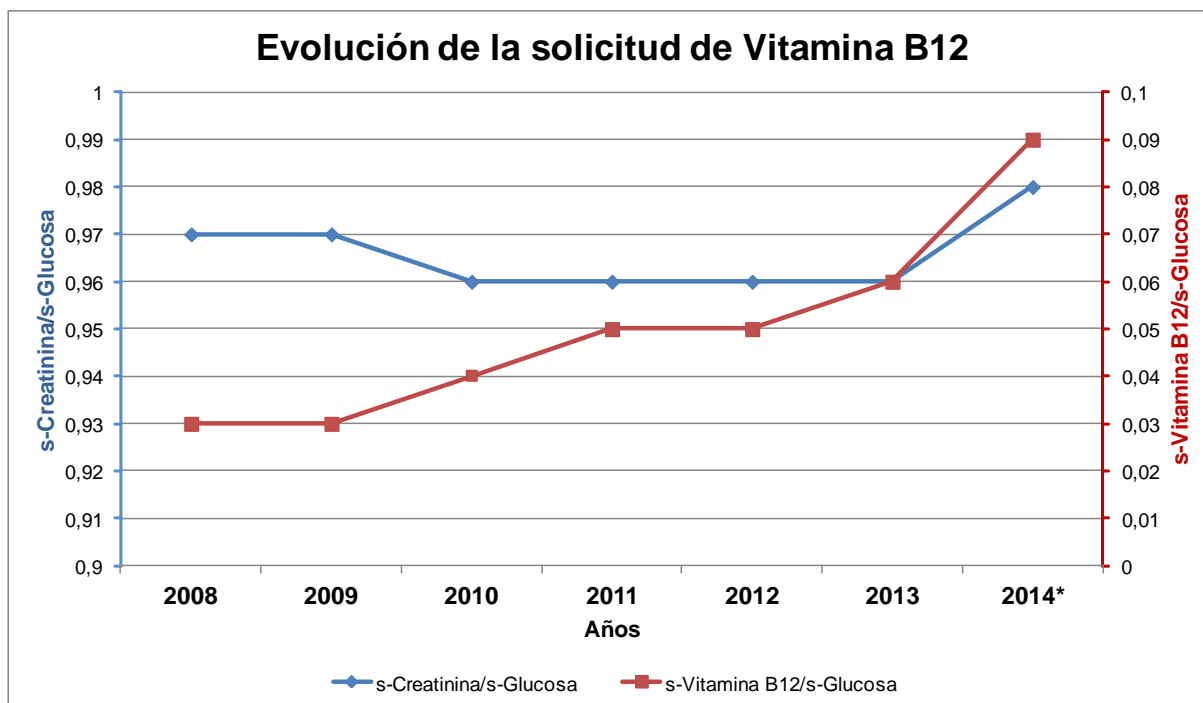
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014*
Glucosas	69.066	66.551	69.316	72.545	68.706	73.365	70.950
Creatinina	67.317	64.440	66.538	69.809	65.738	70.550	69.017
s-Creatinina/ s-Glucosa	0,97	0,97	0,96	0,96	0,96	0,96	0,98
s-Vitamina B12/ s-Glucosa	0,03	0,03	0,04	0,05	0,05	0,06	0,09

*Enero- noviembre

La solicitud de glucosa y creatinina se encuentran dentro de unos intervalos relativamente constantes, por lo que se comparó la solicitud de vitamina B12 con

sendos parámetros. La relación comparativa de la solicitud de vitamina B12 respecto a dichas pruebas se muestra gráficamente en la **Figura 11**.

Figura 11. Evolución de la solicitud de vitamina B12.



*En el año de 2014 sólo incluyen los meses de enero a noviembre.

La **Figura 11** presenta la evolución anual de la demanda de vitamina B12 en relación a la glucosa y tomando como referencia el ratio de creatinina /glucosa sérica.

Se observa como la solicitud de vitamina B12 se ha incrementado de forma más pronunciada, si lo comparamos con una prueba trazadora como la glucosa, cuya solicitud se mantiene constante a lo largo del tiempo, dentro de un intervalo. El gráfico nos muestra que por cada 100 glucosas en el año 2008 se solicitaban 3 vitaminas B12 y en el año 2014 eran más de 9.

Del total de 25.820 solicitudes de vitamina B12 realizadas entre los años 2008 y 2014, el 66,4% correspondían a mujeres.

Tabla 16. Evolución del perfil de solicitud respecto al sexo y edad del solicitante.

		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014*
Hombres n= 8.665 (33.6%)	Solicitudes	616	762	966	1.255	1.159	1.546	2.361
	Edad (Media)	59,0	59,5	61,4	59,1	59,6	59,7	62,1
	DE	23,3	24,8	24,8	24,5	23,8	24,0	22,1
Mujeres n= 17.155 (66.4%)	Solicitudes	1.467	1.552	2.026	2.415	2.356	3.053	4.286
	Edad (Media)	61,1	60,5	62,9	60,7	60,8	61,6	61,9
	DE	22,7	24,7	23,7	23,2	22,8	22,8	21,6
Total n= 25.820	Solicitudes totales	2.083	2.314	2.992	3.670	3.515	4.599	6.647
	Edad (Media)	60,4	60,2	62,4	60,1	60,4	60,9	62,0
	DE	22,9	24,7	24,1	23,6	23,26	23,2	21,7

DE: desviación estándar

*Enero- noviembre

La **Tabla 16** muestra la evolución de la solicitud por sexos y edad. La solicitud en hombres, prácticamente se cuadruplicó en 7 años, mientras que en mujeres se solicitaron en 2014, casi el triple que en 2008. La edad media de las solicitudes en los hombres se encuentra entre los $59 \pm 23,3$ y los $62,1 \pm 22,1$ años (Media \pm DE). El rango en las mujeres es algo más estrecho, estando la edad medida de diagnóstico entre los $60,1 \pm 23,6$ y los $62,4 \pm 24,1$ años. Cada vez se solicita a población más anciana ($p > 0,05$) y en mayor proporción de mujeres.

Respecto a los valores obtenidos en el diagnóstico de nuevos casos, se han categorizado como déficit (<200 pg/mL), déficit severo (<100 pg/mL) y déficit muy severo (<50 pg/mL).

Tabla 17. Casos de déficit de vitamina B12 detectados a lo largo del estudio.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014*
SOLICITUDES	2.083	2.314	2.992	3.670	3.515	4.599	6.647
Déficit VB12 <200 pg/mL	111	154	180	155	154	134	265
n (%)	(5,33)	(6,65)	(6,02)	(4,22)	(4,38)	(2,91)	(3,98)
Déficit severo VB12 <100 pg /mL	24	27	32	28	28	42	47
n (%)	(1,15)	(1,16)	(1,07)	(0,76)	(0,79)	(0,91)	(0,71)
Déficit muy severo VB12 <50 pg /mL	3	10	9	5	7	16	15
n (%)	(0,14)	(0,43)	(0,30)	(0,14)	(0,20)	(0,34)	(0,22)

VB12: vitamina B12

*Enero- noviembre

La **Tabla 17** muestra como se incrementó el número de casos en valores absolutos de déficit de vitamina B12, hasta algo más del doble que al inicio del estudio y los diagnósticos de déficit severo de vitamina B12 se duplicaron, sin embargo en términos relativos no se evidencia un incremento tan marcado, variando su frecuencia por años y tipo de déficit.

En resumen, el número de solicitudes de vitamina B12 se ha triplicado desde el inicio del estudio y no está relacionado con un incremento de la demanda en general, ya que otras pruebas de referencia no muestran estas variaciones.

El perfil de los pacientes a los que se les solicita la vitamina B12 en el Departamento de Salud de San Juan, corresponde a mujeres en su mayoría (66,4%) con 60 años de media, aunque parece mostrar una tendencia a que esta edad se incremente.

El incremento en la solicitud lleva asociado un incremento en nuevos casos detectados de déficit y déficit severo de vitamina B12. Aunque en una proporción menor al incremento de la demanda.

1.3 Características demográficas y analíticas de la muestra

En referencia a las características de demográficas de la muestra para llevar a cabo el estudio (pacientes con déficit severo <100 pg/mL de vitamina B12), la **Tabla 18** describe la distribución de la población de estudio por sexo y distintos rangos de edad. Se observa que la composición de la población de estudio es bastante homogénea respecto a ambos parámetros, aunque existe predominio femenino principalmente en los rangos de mayor edad. Del total de 228 pacientes con déficit de vitamina B12, 137 eran mujeres (60,1%) y 91 eran hombres (39,9%). La mediana de edad fue de 77 años. En el sexo masculino han predominado los pacientes entre 71 y 80 años (33 varones, correspondiente al 36,3% del total de los hombres), mientras que las mujeres presentan mayor proporción en el rango de 81-90 años (47 féminas, representando el 34,3% del total de las mujeres).

Tabla 18. Características demográficas de la muestra.

CATEGORÍAS EDAD (años)	HOMBRE		MUJER		p *	TOTAL n (%)
	n	%	n	%		
0-50	4	4,4	8	5,8	0,338*	12 (5,26)
51-60	10	11	10	7,4		20 (8,77)
61-70	16	17,6	25	18,2		41 (17,99)
71-80	33	36,3	36	26,3		69 (30,26)
81-90	25	27,5	47	34,3		72 (31,58)
≥ 91	3	3,3	11	8		14 (6,14)
Total	91	100	137	100		228 (100)

*Valor p obtenido a través de la prueba de la Ji-cuadrado

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución del género de acuerdo a los diferentes grupos de edad ($p=0,338$).

Tabla 19. Distribución según sexo y edad de la muestra.

	TOTAL n (%)= 228 (100)	SEXO		p
		HOMBRE n (%)= 91 (39,91)	MUJER n (%)= 137 (60,09)	
EDAD (años) ** Mediana (P25 - P75)	77 (66 - 84)	77 (66 - 81)	79 (67 - 85)	0,095

** Valor p obtenido a través de la prueba de la U de Mann-Whitney.

Tal y como muestra la **Tabla 19**, basándonos en las características globales de la muestra, se observa que la mediana de edad de las mujeres es algo mayor respecto a los hombres (79 vs 77).

1.3.1. Perfil diagnóstico del déficit severo de vitamina B12

Con los casos de déficit de vitamina B12 se realizó un análisis de las características analíticas, asociadas al déficit, que presentaban dichos pacientes. El valor medio de vitamina B12 fue menor en mujeres respecto a hombres (64,7 vs 68,8 pg/mL), al igual que la concentración de hemoglobina (11,9 vs 13,1 g/dL), aunque las diferencias sólo resultaron estadísticamente significativas para los niveles de hemoglobina ($p < 0,001$). Se observaron niveles de VCM en rango de macrocitosis (VCM >100 fL) sin diferencia estadísticamente significativa por sexo. En la **Tabla 20** se observan los datos respecto a la muestra total y por sexos.

Tabla 20. Distribución según sexo y características analíticas de la muestra.

	TOTAL n(%)= 228 (100)	SEXO		p
		HOMBRE n(%)= 91 (39,91)	MUJER n(%)=137 (60,09)	
EDAD (años) **	77	77	79	0,095
Mediana (P25 - P75)	(66 - 84)	(66 - 81)	(67 - 85)	
VB12 (pg/mL) **	66,5	68,8	64,7	0,632
Mediana (P25 - P75)	(46,3 - 82,6)	(48,5 - 83,1)	(45,7 - 81,5)	
VCM (fL) *	102,8 (114,2)	104,3 (13,6)	101,9 (14,6)	0,220
Media (DE)				
Hb (g/dL) **	12,3	13,1	11,9	<0,001
Mediana (P25 - P75)	(11 - 13,6)	(11,6 - 14,5)	(10,8 - 13,0)	
Leucocitos (mil/mm³) **	6,1	6,14	6,04	0,683
Mediana (P25 - P75)	(4,9 - 7,1)	(5,1 - 6,9)	(4,9 - 7,2)	
Ác. Fólico (ng/mL) **†	12,5	12,1	12,8	0.362
Mediana (P25 - P75)	(8,9 - 15,7)	(8,5 - 14,8)	(9,8 - 16,4)	

DE: desviación estándar; **VB12:** vitamina B12; **VCM:** volumen corpuscular medio; **Hb:** hemoglobina

* Valor p obtenido a través de la prueba de la t de Student.

** Valor p obtenido a través de la prueba de la U de Mann-Whitney.

† Los valores de Ácido fólico se determinaron en 135 casos.

La edad mediana que presentaban las mujeres con déficit severo era algo mayor respecto a los hombres y a la mediana global, no siendo significativo. Los pacientes diagnosticados de déficit severo no presentaron déficit de ácido fólico ni leucopenia.

Teniendo en cuenta las diferencias entre medianas y medias respectivas, entre el total y por sexos, vemos que los hombres se situaron algo por encima del valor global de los parámetros de la muestra, recogidos en el perfil diagnóstico del déficit severo de vitamina B12, mientras que las mujeres se situaron por debajo de dicho valor, excepto para los niveles de ácido fólico, donde el sexo femenino presenta valores por encima de la mediana de la muestra y el sexo masculino, por debajo.

Por tanto, cuando observamos los parámetros analíticos (vitamina B12, hemoglobina, VCM, leucocitos y ácido fólico) en la presentación de déficit severo entre hombres y mujeres, la única diferencia que observamos es que las mujeres si presentan anemia (hemoglobina <12 g/dL) y los hombre no, aunque están en el límite.

De los 228 pacientes, 65 pacientes presentaron déficit muy severo (niveles plasmáticos de vitamina B12 por debajo de 50 pg/mL), siendo la prevalencia del déficit muy severo de cobalamina del 28,5% entre los déficits totales, mientras que 163 pacientes presentaban déficit severo (niveles plasmáticos de vitamina B12 entre 50-100 pg/mL), con una prevalencia del 71,5%.

Tabla 21. Comparación del perfil diagnóstico del déficit severo y muy severo de vitamina B12.

	VB12 <50 pg/mL n (%)= 65 (28,5)	VB12 ≥ 50-100 pg/mL n (%)= 163 (71,5)	p
Edad (años)** Mediana (P25 - P75)	74 (65 - 81)	78 (67,5 – 84)	0,060
VCM (fL) * Media (DE)	110,1 (14,5)	99,8 (13,0)	<0,001
Hb (g/dL)** Mediana (P25 - P75)	11,7 (10,2 – 13)	12,5 (11,5 – 13,8)	<0,001
Leucocitos (mil/mm³)* Media (DE)	5,95 (1,83)	6,10 (1,39)	0,293
Ác. Fólico (ng/mL) *† Media (DE)	12,85 (4,08)	12,3 (4,85)	0,211
VB12** Mediana (P25 - P75)	32,5 (29 – 43,3)	74,6 (63,4 – 85,8)	<0,001

DE: desviación estándar; **VCM:** volumen corpuscular medio **Hb:** hemoglobina; **VB12:** vitamina B12

* Valor p obtenido a través de la prueba de la t de Student.

** Valor p obtenido a través de la prueba de la U de Mann-Whitney.

† Los valores de Ácido fólico se determinaron en 135 casos.

Separando por severidad de déficit, se observó que los déficits muy severos se diagnosticaron a una mediana de edad menor ($p=0,060$) y con valores de VCM y hemoglobina menores que los severos, siendo estadísticamente significativo. Sin embargo, no se observan diferencias entre los niveles de leucocitos y ácido fólico.

Tabla 22. Perfil diagnóstico del déficit severo de vitamina B12 por severidad y sexo.

	VITAMINA B12 <50 pg/mL			VITAMINA B12 ≥ 50-100 pg/mL		
	n* (%)= 65 (28,5)			n* (%)= 163 (71,5)		
	HOMBRE n (%)	MUJER n (%)	p	HOMBRE n (%)	MUJER n (%)	p
	25 (38,46)	40 (64,54)	0,0628	66 (40,50)	97 (59,50)	0,015
Edad (años)**						
Mediana (P25 - P75)	74 (67–81)	73,5 (64,7-81,2)	0,973	77 (66–81)	80 (70–86)	0,045
VCM (fL) *						
Media (DE)	111,9 (17,2)	108,9 (12,6)	0,407	101,3 (10,7)	99,1 (14,4)	0,251
Hb (g/dL)**						
Mediana (P25 - P75)	11,9 (9,8–13,1)	11,6 (10,7–12,5)	0,787	13,6 (12,2-14,9)	11,9 (10,9-13,2)	<0.001
Leucocitos (mil/mm³) *						
Media (DE)	6,4 (1,2)	5,5 (1,7)	0,173	6,1 (1,7)	6,2 (1,5)	0,531
Ac. Fólico (ng/mL)**†						
Mediana (P25 - P75)	12,1 (9,6–14,8)	13,2 (11,1–18,1)	0,324	11,5 (7,77–15,7)	12,6 (8,35–16)	0,570

DE: desviación estándar; VCM: volumen corpuscular medio; Hb: hemoglobina;

* Valor p obtenido a través de la prueba de la t de Student.

** Valor p obtenido a través de la prueba de la U de Mann-Whitney.

† Los valores de Ácido fólico se determinaron en 135 casos.

La mediana del de hemoglobina en el grupo de pacientes con déficit muy severo de vitamina B12 fue de 11,9 g/dL y 11,6 g/dL, hombres y mujeres, respectivamente, siendo remarcable que no hubo diferencias significativas por sexo. Mientras que en el grupo con déficit severo de vitamina B12 fue de 13,6 g/dL y 11,9 g/dL, en hombres y mujeres, respectivamente, con diferencias significativas.

Los niveles medios de VCM en plasma en los pacientes con déficit muy severo y severo indicaron la presencia de macrocitosis, salvo en el caso de las mujeres con déficit severo, cuyo valor medio se encontró en el límite, siendo además en este rango, donde las diferencias entre hombres y mujeres, fueron estadísticamente significativas. Los pacientes con déficit muy severo de vitamina B12 mostraron un valor de leucocitos en sangre parecido a los pacientes con déficit severo, con una diferencia entre mujeres de ambos grupos ($5,5 \pm 1,7$ vs $6,2 \pm 1,5$) no significativa. Así mismo, los niveles de ácido fólico entre grupos de déficit y sexos presentan algunas diferencias, pero tampoco fueron significativas en ninguno de los casos.

Diferenciando los casos en dos rangos, según la severidad de la vitamina B12 (< 50 pg/mL o $\geq 50 - 100$ pg/mL), se siguió observando un predominio del déficit por parte del sexo femenino. En las mujeres, el déficit severo pareció diagnosticarse a una edad algo más tardía (76,35 vs 73,26 años) aunque dicha diferencia no fue estadísticamente significativa.

Así, el perfil del proceso diagnóstico estaría definido según indica las **Tablas 21, 22 y 23**.

Hay una mayor proporción de pacientes anémicos en el rango de déficit severo de vitamina B12, siendo el sexo femenino el que representó su mayor prevalencia (43,1% de los déficits severos con bajos niveles de hemoglobina).

Así mismo, al dividir los déficits por severidad y categorizar por edad, se reveló que el 78,1% de la muestra (178 personas) tenían 65 años o más, mientras que el 21,9 % restante (50 personas) fueron menores de 65 años, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Se observó que los pacientes mayores de 65 años presentaron, significativamente, la mayor proporción de déficit en ambos rangos, sin diferencias por sexo (**Tabla 23**).

Tabla 23. Distribución de la severidad del déficit por sexo y rango de edad.

	VITAMINA B12 < 50 pg/mL			VITAMINA B12 ≥ 50-100 pg/mL		
	Edad < 65 años	Edad ≥ 65 años	p*	Edad < 65 años	Edad ≥ 65 años	p*
n (%)	16 (24,62)	49 (75,38)	<0.001	34 (20,86)	129 (79,14)	<0.001
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
HOMBRES	6 (9,2)	19 (29,2)	0,93	16 (9,8)	50 (30,7)	0,38
MUJERES	10 (29,2)	30 (46,2)		18 (11)	79 (48,5)	
TOTAL	16 (38,5)	49 (61,5)		34 (20,8)	129 (79,2)	

*Valor p obtenido a través de la prueba de la Ji-cuadrado

Tanto en los 65 pacientes con déficit muy severo de cobalamina y en los 163 con déficit severo, predominaron los pacientes de mayores de 65 años (61,5% y 79,2 %, respectivamente). Al igual que en el resto de distribuciones, el sexo femenino fue el que se encontró en mayor proporción.

Tabla 24. Presencia concomitante de características analíticas propias del déficit de vitamina B12.

	TOTAL n (%)= 228 (100)	VB12 < 50 pg/mL n (%)= 65 (28,5)	VB12 ≥ 50-100 pg/mL n (%)= 163 (71,5)
Anemia *	89 (39)	35 (53,8)	54 (33,1)
Macrocitosis (> 100 fL)	125 (54,8)	52 (80)	73 (44,8)
Edad avanzada (≥ 65 años)	178 (78,1)	49 (75,4)	129 (79,1)
Leucopenia (4 mil/mm³)	10 (4,4)	4 (6,1)	6 (3,7)
Déficit de ácido fólico (< 3,1 ng/mL)	0	0	0

*Anemia en hombres: Hemoglobina < 13 g/dL y anemia en mujeres: Hemoglobina < 12 g/dL ;
VB12: vitamina B12

Tal y como se expone en la **Tabla 24** los pacientes con déficit severo de vitamina B12 fueron principalmente personas mayores de 65 años. Un 39% de la muestra

presentaba anemia, sin embargo, el resultado clínico que acompañaba mayoritariamente al déficit de cobalamina era la macrocitosis (54,6%). En nuestra muestra apenas se encontraron valores bajos de leucocitos y los niveles de ácido fólico estaban dentro de la normalidad en todos los casos. Al diferenciar por severidad de déficit, se observó que en la población con déficit muy severo, la macrocitosis llegó al 80% y también la proporción de presencia de anemia fue algo mayor, 53,8%.

1.3.2. Evolución del déficit de vitamina B12

A lo largo de los 7 años de estudio han aumentando los casos de déficit de vitamina B12. En concreto, los casos de déficits severos se han incrementado con el paso de los años, hasta haber casi duplicado su incidencia en este periodo (de 24 a 47 casos), como indica la **Tabla 25**. Los casos de déficit se estaban en personas que se encontraban en el rango de edad entre los 70-81 años y las mujeres son el sexo predominante de déficits en todos los años. Las características analíticas de los casos de déficits severo diagnosticados, están recogidas en la misma tabla y siguen un perfil analítico de una línea bastante similar a lo largo de los años. Presentaban valores medio de hemoglobina entre 11,8 y 12,5 g/dL, que manifestaban una anemia incipiente, del mismo modo los valores medios de vitamina B12, a partir del año 2008, se encontraban en valores límite para ser considerados como déficit severo, ya que la media se encontró entre 58,61 - 67,4 pg/mL. El VCM indicó la existencia de macrocitosis, según la media anual.

Tabla 25. Casos nuevos anuales de déficit severo de vitamina B12 y sus características analíticas.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Casos	24	27	32	28	28	42	47
Sexo ♀	15	14	21	17	20	23	27
n (%)	(62,5)	(51,8)	(65,6)	(60,7)	(71,4)	(54,8)	(57,4)
Edad (años)							
Mediana	79	75	75,5	79	79	75	78
P25 - P75	66,7-84,2	63,5-81,5	67-83,7	70-87	69,5-84,5	69- 0,7	65,7- 84
VB12 (pg/mL)							
Media	70,5	58,6	66,3	67,4	64,8	58,4	64,3
(DE)	(18,5)	22,6)	(23,0)	(17,9)	(18,5)	(22,4)	(23,9)
VCM (fL)							
Media	103,9	101,9	103,9	100,2	105,0	101,7	103,4
(DE)	(14,8)	(15,8)	(15,7)	(12,1)	(12,4)	(12,3)	(16,0)
Hb (g/dL)							
Media	12,1	11,9	11,8	12,1	12,2	12,5	12,1
(DE)	(3,09)	(2,4)	(2,3)	(1,9)	(2,1)	(2,2)	(2,1)

DE: desviación estándar; **VB12:** vitamina B12; **Hb:** hemoglobina

En definitiva, en los resultados a lo largo de los años de estudio se muestra que los nuevos casos diagnosticados de déficit severo de vitamina B12 (mediana de vitamina B12 de 74,6 pg/mL) son mujeres en su mayoría, con una edad avanzada (≥ 65 años). El perfil analítico que presentan en el momento del diagnóstico se identifica con la presencia macrocitos. La anemia se presenta de forma significativa en mujeres. No presentan déficit de ácido fólico, ni leucopenia.

En cambio, los pacientes con déficit muy severo (mediana de vitamina B12 de 32,5 pg/mL) difieren en el perfil anterior en que presentan de forma significativa un mayor nivel de macrocitos. También se observan niveles más bajos de hemoglobina sin ser significativos, siendo más acusado en los hombres. Son pacientes con una edad

media mayor sin ser significativo, respecto a los pacientes con déficit severo. Por último, la distribución de sexo muestra un predominio femenino en el déficit global de vitamina B12, tanto en el severo como en el muy severo.

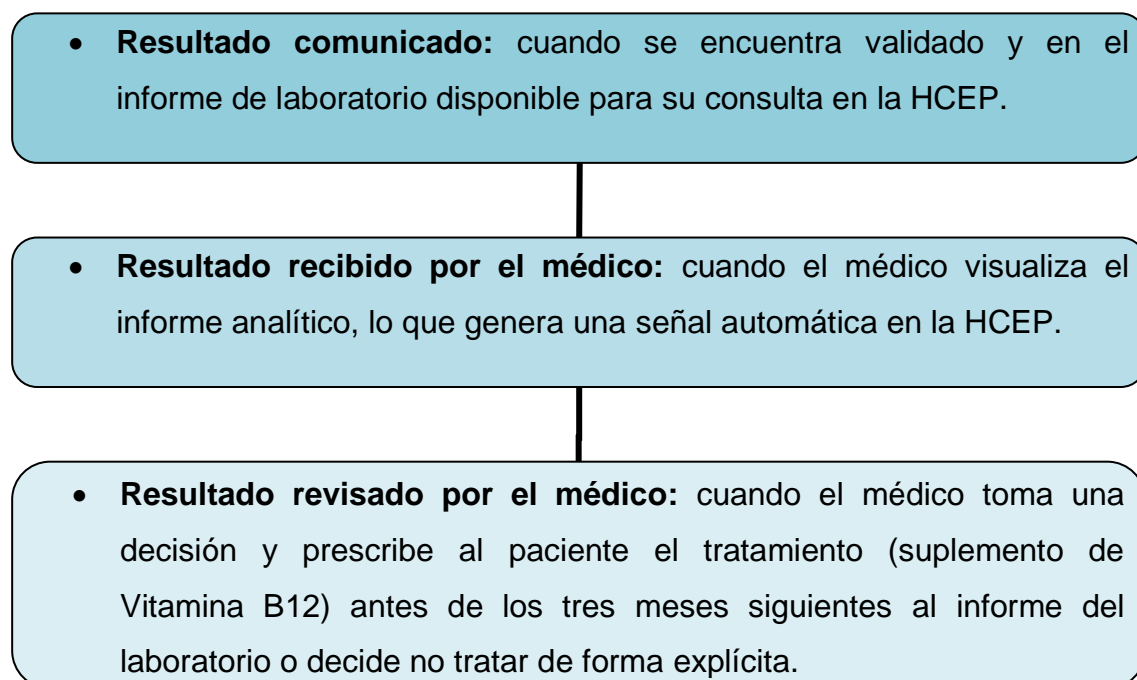
1.4. Características del proceso de manejo del déficit de vitamina B12

Para analizar el proceso de diagnóstico que transcurre desde la aparición analítica del déficit hasta su manejo en la consulta del médico de AP a través de la instauración de un tratamiento, se recurre a la información contenida en HCEP. A través de revisión de HCEP se tuvieron en cuenta las siguientes variables:

- Fecha de emisión de resultado.
- Aceptación de resultado por médico de AP.
- Fecha de la primera visita a su médico de AP.
- Fecha en la que se prescribió el tratamiento y tipo de tratamiento prescrito.

Una vez se emite el resultado desde el laboratorio, éste pasa por distintos “estados” hasta que se toma una decisión en consecuencia del mismo. El resultado puede considerarse como:

Figura 12. Estados de los resultados emitidos por el laboratorio.



Por tanto, la HCEP muestra el registro y “estado” de los resultados analíticos que emite el laboratorio. Este registro en la HCEP requiere una acción manual por parte del médico de AP para aceptar incorporar los resultados a la historia.

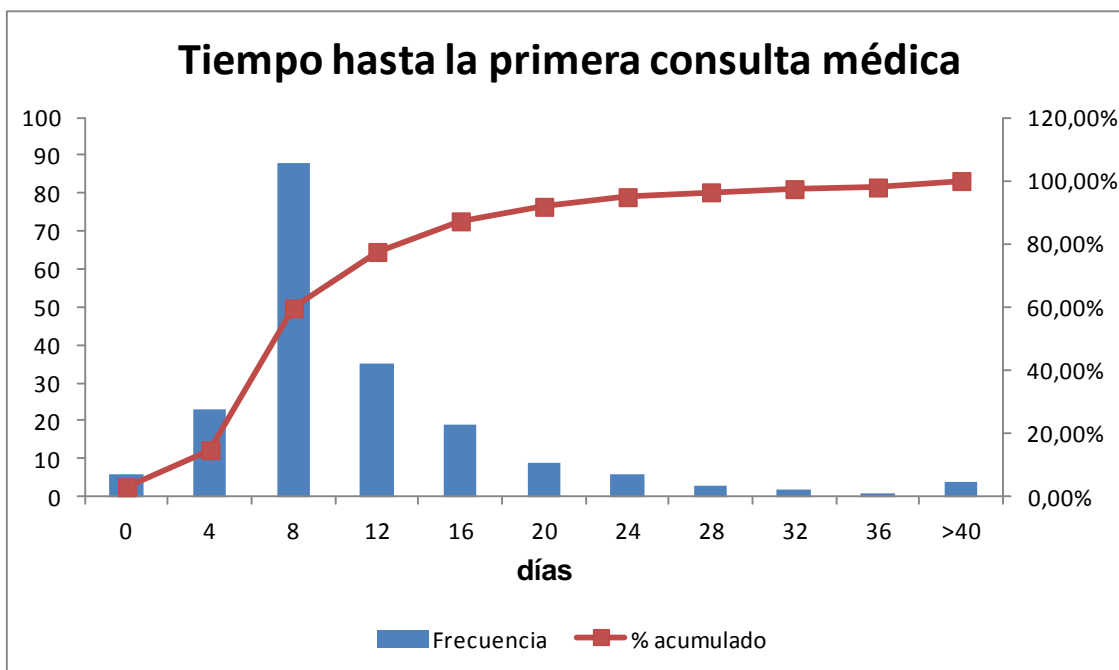
El número de historias clínicas revisadas fueron 196, ya que de los 228 iniciales se descartaron pacientes fallecidos o trasladados durante el estudio. En nuestro caso todos los resultados de déficit severo de vitamina B12 fueron comunicados por el laboratorio y recibidos por el médico.

1.4.1. Tiempo desde la emisión del informe del laboratorio hasta la primera consulta con el médico de AP

La HCEP muestra el registro de los resultados analíticos que emite el laboratorio y la fecha de la primera consulta tras el envío de los resultados, es decir, momento de recepción de resultado.

La **Gráfica 1** describe el tiempo medio que había pasado desde la emisión del informe analítico, hasta que el paciente acude a la primera consulta médica, a lo largo de los años desde enero de 2008 hasta noviembre de 2014. Se ha representado en términos de porcentaje acumulado y frecuencia con la que se repitieron dichos tiempos entre los pacientes.

Gráfica 1. Tiempo medio desde la emisión del informe analítico hasta la primera consulta médica en AP.



El 100% de los resultados fueron comunicados y recibidos por el médico.

La categorización muestra que en 104 casos de los 196 pacientes, la primera visita médica, y por tanto la recepción del informe analítico, se realizó como máximo una semana tras la emisión del dicho informe, mientras que en 61 casos la revisión del mismo se retrasó hasta un máximo de dos semanas. Así un total acumulado de 165 pacientes, tenían su informe revisado, como máximo, en dos semanas tras la aparición del déficit severo. Una pequeña proporción (7 pacientes) tenían la primera visita tras más de un mes del resultado, llegando hasta más de 40 días.

Los pacientes acudían a la primera visita en una mediana que se sitúa en los 7 días, tras la realización de la analítica y por tanto, la detección del déficit. El análisis por año se muestra en la **Tabla 26**.

Tabla 26. Tiempo desde la emisión del informe hasta la recepción del resultado analítico por el médico.

	Tiempo hasta revisión de resultado (días)	
	Mediana	P25-P75
2008	10,5	6,25 – 17,25
2009	7	3,25 – 10,25
2010	7	5,25 - 13
2011	7	6 - 11
2012	8	7 – 13,5
2013	7	6,5 - 11
2014	7	7 - 10

Con el paso de los años los percentiles 25 y 75 se van estrechando, con lo que los datos están menos dispersos y son más representativos. No existieron diferencias significativas entre años.

1.4.2. Instauración del tratamiento de vitamina B12

La HCEP recoge el registro de los tratamientos prescritos al paciente por el facultativo. Se revisó todas las prescripciones relacionadas con vitamina B12 en la HCEP en el año siguiente al diagnóstico del déficit y se consideró que habían recibido tratamiento, cuando la prescripción sucedía dentro de los siguientes 3 meses (90 días).

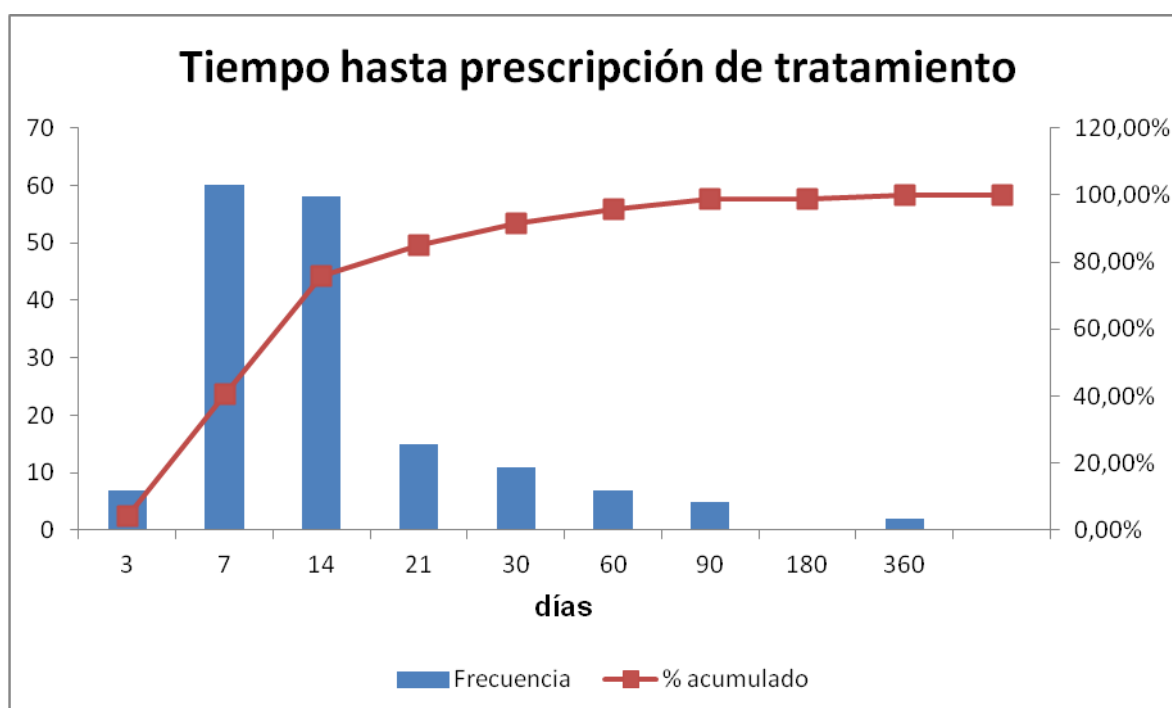
En nuestro trabajo 165 pacientes (84,2%) tenían prescritos un tratamiento de vitamina B12, pero se observó que a 2 pacientes se les prescribió el tratamiento después de tres meses tras varias repeticiones analíticas. Estos pacientes no se tuvieron en cuenta como con tratamiento prescrito puesto que se realizaron de forma posterior a los 90 días. Por lo que finalmente consideramos un total de 163 pacientes (83,2%) como los que recibieron tratamiento.

La HCEP muestra el registro de la fecha de instauración del tratamiento y la fecha de las consultas médicas. Se revisaron todos los casos que tenían prescrito algún tratamiento para el corregir el déficit y se calculó el tiempo de demora de la prescripción desde que se enviaron los resultados analíticos.

En nuestro trabajo en 124 pacientes (76,1%) de los 163 que tenían prescritos un tratamiento de vitamina B12, la prescripción se realizó en la primera consulta en la que se evaluó el resultado.

La **Gráfica 2** muestra el tiempo medio que transcurrió desde la detección analítica del déficit severo hasta que se tomó una decisión que ayude a su normalización.

Gráfica 2. Tiempo medio desde la emisión del informe analítico hasta la prescripción de tratamiento.



La categorización mostró que, entre los años 2008 al 2014, en 60 casos al paciente se le instauró un tratamiento como máximo a la semana y en un periodo de dos semanas dicha cifra ascendió a un total acumulado de 125, un 75,7%. Así queda reflejado en la **Gráfica 2**, donde a casi el 80% de los pacientes se les prescribe tratamiento a las dos semanas de recibir el resultado de laboratorio. A partir del mes sólo queda una pequeña proporción (9%) de pacientes con déficit severo sin prescribir tratamiento.

Se observa una mediana de 9 días para la instauración del tratamiento. La evolución de la mediana de dicho tiempo, por años en los que tiene lugar el estudio, se pueden ver en la **Tabla 27**.

Tabla 27. Tiempo desde la recepción del informe del déficit hasta el inicio del tratamiento.

	Tiempo hasta inicio de tratamiento (días) Mediana	P25-P75
2008	11	8 - 15
2009	8	5,5 – 23,5
2010	12	7 - 22
2011	8	7 - 20,5
2012	13	8 - 15
2013	7	7 - 12
2014	7	7 - 15

El tiempo de demora entre el diagnóstico analítico y la instauración del tratamiento fue menor en los años 2013 y 2014, así como una menor dispersión de sus datos, respecto a los años de inicio del estudio.

1.4.3. Tipo de tratamiento

La HCEP muestra el registro de los tratamientos (nombre comercial y presentación farmacéutica) prescritos al paciente por el facultativo. Se analizó sólo el tipo de tratamiento prescrito (cualquier presentación farmacéutica) que contuviese como principio activo vitamina B12, siendo la vía de administración de elección la IM y sólo en condiciones determinadas, la vía oral.

Se revisó todas las prescripciones relacionadas con vitamina B12 en la HCEP. De los 163 pacientes que se les indicó tratamiento antes de tres meses, a 2 casos no se pudieron determinar qué tipo en cuestión era, puesto que en un caso indicaba de

forma texto libre “se prescribe tratamiento IM” y en otro caso, consta solamente “se prescribe tratamiento”. Por tanto, el tipo de tratamiento se evaluó en 161 pacientes.

En el trabajo, en 135 pacientes (83,8%) de los que tenían prescritos un tratamiento, se utilizó la vía IM y en 28 casos, un tratamiento de medicación oral. No se evidenció ninguna justificación (paciente con contraindicaciones o rechazo explícito) a la administración de medicación IM.

Las presentaciones farmacéuticas más utilizadas fueron las que se muestran en la **Tabla 28**. La tabla representa los distintos tipos de tratamientos que los médicos han prescrito cada año, así como la Media \pm DE de días que transcurrieron desde que el médico recibe el resultado diagnóstico, hasta que toma una decisión terapéutica para corregir el déficit. El tratamiento IM Optovite[®] fue el tratamiento de elección, que fue prescrito al 59,5% de los pacientes, seguido por otro tratamiento, en este caso de vía oral, los comprimidos Folidoce[®] que cuya asignación correspondió al 13,5% de la muestra total.

El tiempo medio que transcurrió desde la aparición del déficit analítico de vitamina B12 hasta la instauración del tratamiento varió ampliamente entre tipos de tratamiento, incluso en un mismo tratamiento no sigue una frecuencia. El más estable respecto a la demora de su instauración fue el tratamiento IM Optovite[®] cuyo tiempo medio varió desde 11,5 días a 17,2 de media, siendo la DE bastante amplia, lo que indica una gran dispersión de los datos.

La distribución de los tratamientos prescritos por año de estudio, está representada en la **Gráfica 3**.

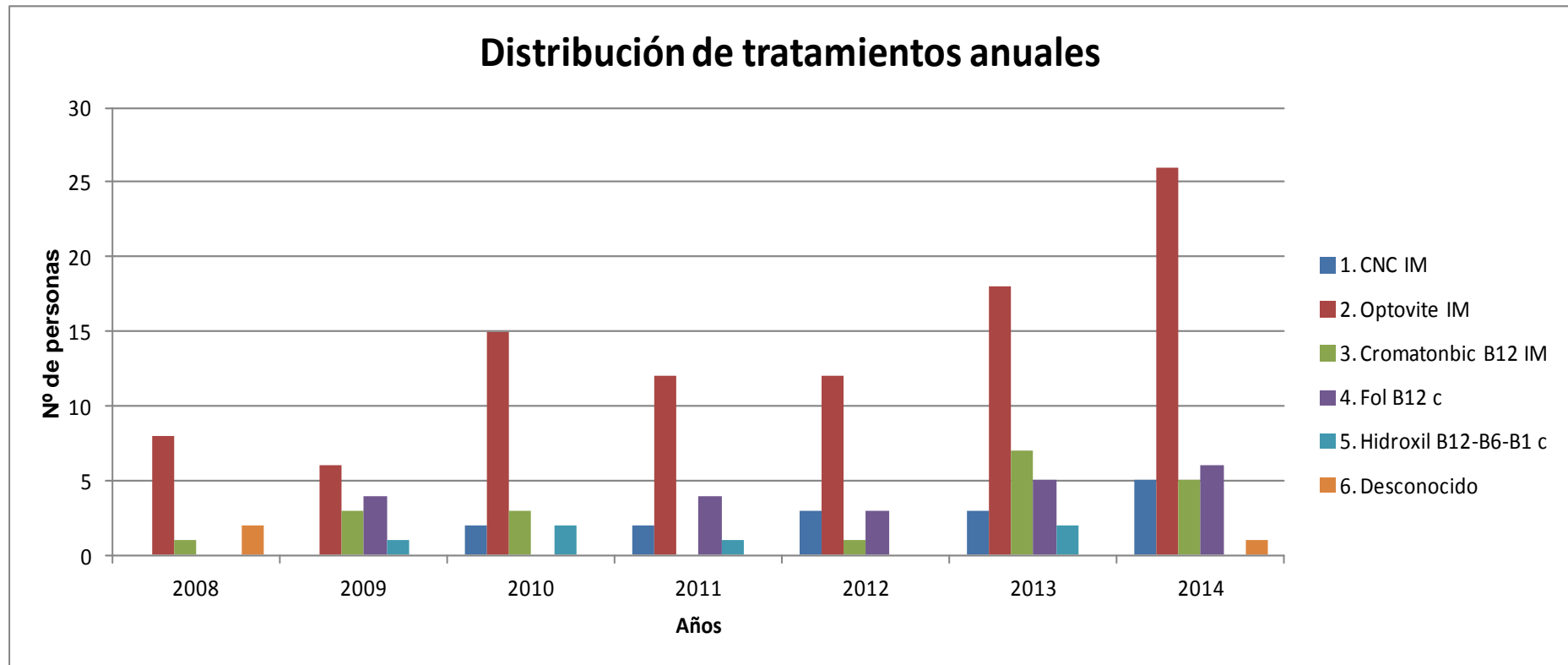
Tabla 28. Tipo de tratamientos prescritos y tiempo medio hasta su instauración.

Tipo de tratamiento		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
CNC ^{®*} IM	n			2	2	3	3	5	15
	Días**			9,5 ± 3,5	7 ± 5,66	10 ± 4,36	26,6 ± 25,5	9 ± 2,12	
Optovite [®] IM	n	8	6	15	12	12	18	26	97
	Días**	17,2 ± 15,6	13,0 ± 10,7	18,5 ± 16,3	11,6 ± 8,26	16,1 ± 17,6	11,5 ± 14,7	17,2 ± 21,9	
Cromatonbic B12 [®] IM	n	1	3	3		1	7	5	20
	Días**	1	16,3 ± 12,4	14,5 ± 7,63		15	1,43 ± 2,70	8,2 ± 4,08	
FoliB12 [®] c	n		4		4	3	5	6	22
	Días**		8,33 ± 2,51		17,75 ± 21,51	13, ± 2,12	9,66 ± 2,52	9 ± 6,93	
Hidroxil B12-B6-B1 [®] c	n		1	2	1		2		6
	Días**		5	6 ± 2,82	21		9,8 ± 5,63		
Desconocido	n	2						1	3
	Días**	7 ± 8,48						83	
TOTAL	n	11	14	22	19	19	35	43	163

n= número de personas que reciben el tratamiento; **IM=**intramuscular; **c=** comprimidos

*CNC= cianocobalamina

** Tiempo medio desde diagnóstico del déficit hasta instauración del tratamiento (Media ± DE)

Gráfica 3. Distribución de tratamientos para el déficit de vitamina B12 por años de estudio.

Tal como se observa en la **Gráfica 3**, con el paso de los años la prescripción de los tratamientos de elección Optovite® y Folidoce® fueron adquiriendo importancia en el tratamiento, con una evolución al alza. No ocurrió lo mismo con el resto de tratamientos de ambas vías, IM y oral, que a medida que pasan los años no se visualizó ninguna tendencia.

1.5. Control post tratamiento de los pacientes con déficit severo

La HCEP muestra el registro de los tratamientos (fecha) prescritos al paciente por el facultativo y la fecha de nuevos controles analíticos. Se revisaron todos los controles analíticos relacionados con vitamina B12 en la HCEP.

Sobre los 163 pacientes en los que se decidió tratamiento, en 127 pacientes (77,9%) se realizó un control analítico después de finalizar el tratamiento y antes del año de la finalización del tratamiento.

Los controles post-tratamiento mostraron que en 98 (77,1%) pacientes, de los 127 pacientes con control, se normalizaron los valores de vitamina B12 a rangos de referencia (>200 pg/mL).

De los 98 pacientes que normalizaron sus valores, en 69 casos se volvió a repetir la determinación analítica de vitamina B12 desde el último control y en 21 de los casos (30,4%) se volvió a detectar otro déficit de vitamina B12.

2. RESULTADOS DEL GRUPO DE TRABAJO PARA LA MEJORA DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DÉFICIT SEVERO DE VITAMINA B12

Se formó un grupo de trabajo formado por dos médicos de AP y dos analistas clínicos para analizar los resultados obtenidos en el estudio descriptivo. Se realizó una revisión de la literatura científica y los medios con los que se cuentan en el Departamento de Salud para establecer los criterios de actuación deseables en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

2.1 Resultados de los criterios para considerar las acciones que se debían llevar a cabo ante el resultado de déficit severo de vitamina B12

La premisa fundamental que se obtuvo del grupo de trabajo que analizó los resultados del estudio descriptivo y la bibliografía científica existente fue la siguiente:

“Los pacientes a los que se les solicite una exploración analítica, sus resultados deben de ser comprobados y descargados a la historia clínica.”

“Todo paciente con déficit severo de vitamina B12 diagnosticado por el laboratorio debe de ser tratado con vitamina B12 en presentaciones farmacéuticas que obvien la vía oral, debido a la frecuencia de atrofia gástrica, salvo que el paciente muestre contraindicaciones o se rechace expresamente el tratamiento propuesto.”

“Además, el tiempo desde la emisión del resultado hasta el inicio del tratamiento debe ser lo antes posible, deseablemente en el mismo momento del diagnóstico y nunca debe ser superior a 15 días.”

“Por último y debido a la alta probabilidad de recaída de estos pacientes, es recomendable realizar un control analítico de vitamina B12 después de finalizar el tratamiento y antes del año para asegurar que el déficit se ha corregido.”

Por tanto, las conclusiones del equipo de trabajo se tradujeron en las siguientes variables resultados:

1. Exploraciones analíticas de déficit severo de vitamina B12 completadas en la historia clínica.
2. Tratamiento prescrito de vitamina B12 prescrito en todos los casos.
3. La prescripción del tratamiento y la fecha de la primera consulta es deseable que sea la misma.
4. Tiempo desde comunicación de resultado a inicio de tratamiento menor a 15 días.
5. Tipo de tratamiento prescrito igual a cualquier presentación farmacéutica de administración intramuscular y sólo oral, bajo condiciones determinadas.
6. Control analítico posterior al tratamiento y antes del año presente en la historia clínica del paciente.

2.2 Valoración de los resultados del estudio descriptivo de series temporales

Para la valoración del proceso llevado a cabo por los médicos de AP, se realizó la revisión de las historias clínicas de los pacientes. No se pudo completar en 32 ocasiones (31 el paciente había fallecido y en 1 ocasión correspondía un paciente desplazado de otra comunidad autónoma). Por tanto el tamaño relativo a este punto se llevó a cabo en 196 pacientes.

Partiendo de las variables establecidas por el grupo de trabajo, se realizó una descripción del cumplimiento de las mismas, según los resultados obtenidos en el estudio descriptivo previo.

Variable 1: Exploraciones analíticas completadas en la historia clínica

La HCEP muestra el registro de los resultados analíticos que emite el laboratorio. Este registro requiere una acción manual por parte del médico de AP para aceptar incorporar estos resultados a la Historia Clínica.

En el trabajo, los 196 pacientes (100%) tenían incorporados el resultado de déficit severo de vitamina B12. Lo que indica que el criterio se cumple en todos los casos (100%).

Variable 2: Tratamiento prescrito de vitamina B12 prescrito en todos los casos

La HCEP muestra el registro de los tratamientos (presentación farmacéutica) prescritos al paciente por el facultativo. Se revisó todas las prescripciones relacionadas con vitamina B12 en la historia clínica del paciente en el año siguiente al diagnóstico del déficit y se considero que tenían tratamiento cuando era dentro de los siguientes 3 meses (90 días).

De los 196 pacientes, 165 pacientes (84,2%) tenían prescritos un tratamiento de vitamina B12 en los tres meses siguientes a la detección del déficit. Sin embargo, se observó que a 2 pacientes se les prescribió el tratamiento después de tres meses tras varias repeticiones. Estos pacientes no se tuvieron en cuenta como con tratamiento prescrito puesto que se realizaron de forma posterior a los 90 días. Por lo que fueron 163 los considerados (83,2%). Lo que indica que el criterio se incumple en el 16,8% de los casos.

Variable 3: Inicio de tratamiento en el mismo momento que la revisión del resultado.

La HCEP muestra el registro de los tratamientos y su fecha de instauración, así como la fecha de las consultas médicas. Se revisaron todos los casos de prescripción de tratamiento y se calculó el tiempo desde que se envió los resultados analíticos.

En nuestro trabajo, 124 pacientes de los 163 que tenían prescritos un tratamiento (76,1%) dicha prescripción de vitamina B12, se realizó en la primera consulta en la que se evaluó el resultado. Lo que indica que el criterio se incumple en el 23,9% de los casos.

Variable 4: Tiempo desde comunicación de resultado a inicio de tratamiento menor a 15 días.

La HCEP muestra el registro de los tratamientos y la fecha de instauración, así como la fecha de envío del resultado del laboratorio. Se revisaron todos los casos de prescripción de tratamiento y se calculó la fecha desde que se envió los resultados analíticos.

En nuestro trabajo, 125 pacientes de los 163 que tenían prescritos un tratamiento (76,7%), se realizó antes de 15 días. Lo que indica que el criterio se incumple en el 23,3% de los casos.

Variable 5: Tipo de tratamiento prescrito igual a cualquier presentación farmacéutica de administración intramuscular y sólo oral, bajo condiciones determinadas.

La HCEP muestra el registro de los tratamientos (presentación farmacéutica) prescritos por el facultativo. Se revisó todas las prescripciones relacionadas con vitamina B12 en la HCEP. En dos de los casos no se pudo identificar el tratamiento puesto que, en un caso indicaba de forma texto libre “se prescribe tratamiento IM” y en otro caso, consta solamente “se prescribe tratamiento”. Por tanto, el tipo de tratamiento se evalúa de 161 pacientes.

En el trabajo 135 pacientes de los 161 que tenían prescritos un tratamiento (83,8%), se utilizó la vía IM. Lo que indica que el criterio se incumple en el 16,2% de los casos.

Variable 6: Control analítico posterior al tratamiento y antes del año presente en la historia clínica del paciente.

La HCEP muestra el registro de los tratamientos (fecha) prescritos al paciente por el facultativo y la fecha de nuevos controles analíticos. Se revisaron todos los controles analíticos relacionados con vitamina B12 en la HCEP.

Sobre los 163 pacientes en los que se decidió tratamiento en 127 pacientes (77,9%) se realizó un control analítico después de finalizar el tratamiento y antes del año de la finalización del tratamiento. Lo que indica que el criterio se incumple en el 22,1% de los casos.

Por último, se estimó el número de pacientes que cumplieron los siguientes criterios considerados como imprescindibles:

- Variable 1: Exploraciones analíticas completadas en la historia clínica
- Variable 2: Tratamiento prescrito de vitamina B12 prescrito en todos los casos
- Variable 4: Tiempo desde comunicación de resultado a inicio de tratamiento menor a 15 días
- Variable 5: Tipo de tratamiento prescrito igual a cualquier presentación farmacéutica de administración IM y sólo oral salvo condiciones determinadas

Solamente 102 (52%) de los 196 pacientes que se revisaron cumplían todos los criterios considerados como imprescindibles para el correcto manejo de los pacientes con déficit severo de vitamina B12.

3. RESULTADOS DEL ESTUDIO CUASI EXPERIMENTAL (GRUPO CONTROL Y GRUPO INTERVENIDO)

3.1. Mejora del proceso “post-post” analítico

3.1.1. Estrategia de mejora

Los resultados de la estrategia de mejora consensuada por el equipo de trabajo consistieron en las siguientes acciones:

- Población diana: solicitudes de pacientes procedentes de AP o Residencias de ancianos con valores de vitamina B12 <100 pg/mL por primera vez en su historia clínica.
- Acciones de la estrategia: Se añade un comentario automático al informe de laboratorio indicando “Paciente con déficit severo de vitamina B12. Rogamos tratamiento y control”. Se imprimen dichos informes en papel de color chillón, para llamar la atención del médico ya que se considera un valor de alerta y se envía al médico responsable. Se genera una cita virtual (no presencial) en la agenda de su médico responsable con el siguiente comentario “Cita no presencial indicada por el laboratorio. Paciente con déficit severo de vitamina B12. Rogamos tratamiento y control”.
- Registro de la estrategia: se realiza un registro paralelo que permitió marcar la solicitud para poder contabilizarla.
- Responsable de llevar a cabo la estrategia: Un facultativo de Análisis Clínicos que de forma diaria realizó una búsqueda y valoró a cada uno de los pacientes de forma individual.

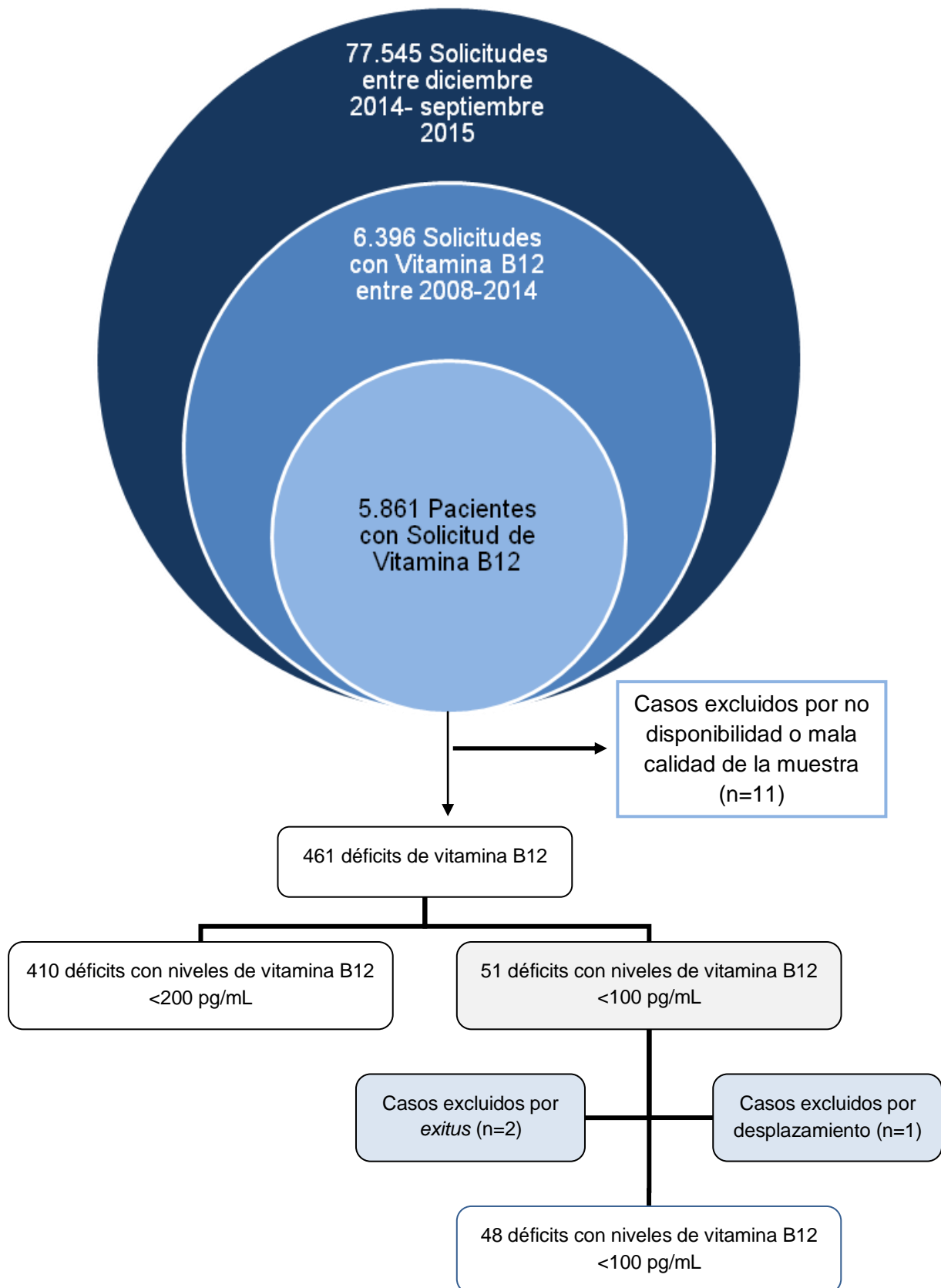
3.1.2. Tamaño de la muestra

El grupo al que se aplicaba la estrategia o intervención (grupo intervenido) se obtuvo del análisis de 77.545 solicitudes procedentes de AP, que fueron solicitadas al laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital de San Juan entre el 1 diciembre de 2014 y 30 de septiembre 2015. Del total de solicitudes, 6.396 incluyeron la solicitud de vitamina B12 (8,2%).

Tras el análisis de los datos se determinó que las solicitudes correspondían a 5.861 pacientes (535 solicitudes realizadas sobre un paciente con más de una solicitud posterior a la inicial). En 11 pacientes no se pudo obtener un resultado por distintos motivos relacionados con la disponibilidad de muestra (falta muestra o muestra insuficiente para realizar el análisis) o con la calidad de muestra (muestra intensamente hemolizada). En 410 casos los valores obtenidos mostraron déficit de vitamina B12 (inferior a 200 pg/mL) y en 51 los valores obtenidos fueron de déficit severo (inferior a 100 pg/mL).

Para el análisis del proceso, llevado a cabo por los médicos de AP, se realizó la revisión de las historias clínicas de los pacientes. De los 51 casos de déficits severos, no se pudo completar el estudio en 3 pacientes, ya que 2 pacientes habían fallecido y en 1 ocasión correspondía un paciente desplazado a otra comunidad autónoma. Por tanto, el tamaño relativo a este punto fue de 48 pacientes, que se considera el grupo intervenido.

El grupo control con el que se comparó esta estrategia fue la muestra obtenida del estudio descriptivo de series temporales compuesto por 196 pacientes. Hablaremos de este grupo como grupo control.

Figura 13. Diagrama de flujo de la selección del grupo intervenido.

3.1.3. Comparación del perfil de las muestras del grupo control y grupo intervenido.

Las dos muestras del estudio tenían las siguientes características:

Tabla 29. Evolución de la edad de diagnóstico respecto al sexo en el estudio.

		Grupo control		Grupo intervenido	
Casos		196		48	
					p*
Hombres n= 82 (41,8%)	Edad (Mediana)	75,5	Hombres n= 20 (41,7%)	74,5	0,694
	(P25 - P75)	64,5 - 81		65,5 - 80	
Mujeres n= 114 (58,2%)	Edad (Mediana)	75,5	Mujeres n= 28 (58,3%)	80,5	0,203
	(P25 - P75)	65 - 82		71,2 - 85	
Total n= 196	Edad (Mediana)	75,5	Total n= 48	77,5	0,413
	(P25 - P75)	64,7 - 82		67,7 - 84	

* Valor p obtenido a través de la prueba de la U de Mann-Whitney

La edad a la que se produce el diagnóstico de déficit de vitamina B12 es mayor en las mujeres que en los hombres, en ambas partes del estudio, pero no son diferencias significativas ($p > 0,05$). La mediana de edad a la que se detecta el déficit en los hombres es menor en el grupo control que en el intervenido, mientras que en las mujeres se detecta a una edad más temprana en el grupo control, sin ser estadísticamente significativo ($p > 0,05$) (**Tabla 29**).

Tabla 30. Perfil diagnóstico de déficit severo de vitamina B12 en el grupo intervenido.

	TOTAL n (%)= 48 (39,91)	SEXO		p
		HOMBRE n (%)= 20 (41,7)	MUJER n (%)= 28 (58,3)	
EDAD (años) ** Mediana (P25 - P75)	73,7 (67,7 – 84)	74,5 (65,5 – 80)	80,5 (71,2 – 85)	0,116
VITAMINA B12 (pg/mL) ** Mediana (P25 - P75)	67,28 (50 – 85,8)	74,3 (53,5 – 87,6)	63,7 (50 – 84,5)	0,418
VCM (fL) * Media (DE)	103,3 (11,64)	101,1 (10,2)	104,9 (12,5)	0,253
Hemoglobina (g/dL) * Media (DE)	12,76 (1,96)	13,5 (1,89)	12,2 (1,88)	0,031

DE: desviación estándar; **VCM:** volumen corpuscular medio

* Valor p obtenido a través de la prueba de la t de Student.

** Valor p obtenido a través de la prueba de la U de Mann-Whitney.

Como indica la **Tabla 30**, Los casos de déficits severos detectados en grupo intervenido, presentan un perfil similar al control. Respecto a la diferencia por sexos, se sigue observando unos valores de vitamina B12 menores en ellas, aunque el salto es más evidente en el grupo intervenido respecto al control, donde los hombres presentaban niveles de 68,8 pg/mL frente a los 64,7 de las mujeres. El perfil de macrocitosis concomitante sigue apareciendo, sin embargo los valores de hemoglobina media se encuentran los límites de anemia. Al igual que en el grupo control las diferencias de hemoglobina por sexos son significativas ($p < 0,05$).

Tabla 31. Comparación de las variables analíticas del perfil diagnóstico de déficit severo de vitamina B12 entre el grupo control y grupo intervenido.

	Grupo control n= 196	Grupo intervenido n= 48	p
Edad (años)** Mediana (P25 - P75)	75,5 (64,7 – 82)	77,5 (67,7 – 84)	0,413
VITAMINA B12 (pg/mL) ** Mediana (P25 - P75)	65,7 (44,6 – 82,5)	66,8 (49,5 – 85,3)	0,382
VCM (fL) * Media (DE)	102,9 (14,24)	103,3 (11,64)	0,825
Hemoglobina (g/dL) ** Mediana (P25 - P75)	12,4 (11,1 – 13,6)	12,5 (11,6 – 14,2)	0,123

DE: desviación estándar; **VCM:** volumen corpuscular medio

* Valor p obtenido a través de la prueba de la t de Student.

** Valor p obtenido a través de la prueba de la U de Mann-Whitney.

Al comparar directamente los datos entre ambos grupos, se observa un perfil analítico y de edad bastante similar, siendo las diferencias entre ambas muestras de población no son significativas (**Tabla 31**). Por tanto, estamos hablando de que nos encontramos con dos grupos comparables entre ellos, al no existir diferencias en sus características demográficas y analíticas.

Tabla 32. Comparación de las variables analíticas del perfil diagnóstico de déficit severo de vitamina B12, de los dos grupos, por sexo.

	Grupo control n (%)= 196 (100)			Grupo intervenido n (%)= 48 (100)		
	HOMBRE n (%)	MUJER n (%)	p	HOMBRE n (%)	MUJER n (%)	p
	82 (41,89)	114 (58,2)	0,022	20 (41,7)	28 (58,3)	0,248
Edad (años)**						
Mediana (P25 - P75)	77 (66 – 81)	79 (67 – 85)	0,095	74,5 (65,5 – 80)	80,5 (71,2 – 85)	0,116
VB12 (pg/mL)**						
Mediana (P25 - P75)	68,8 (48,5 - 83,1)	64,7 (45,7 – 81,5)	0,632	74,3 (53,5 – 87,6)	63,7 (50 – 84,5)	0,418
VCM (fL)*						
Media (DE)	104,3 (13,6)	101,9 (14,6)	0,220	101,1 (10,2)	104,9 (12,5)	0,253
Hb (mg/dL)						
Mediana (P25 - P75)	13,1 (11,6 – 14,5)	11,9 (10,8 – 13,0)	<0,001**	13,5 (1,89)	12,2 (1,88)	0,031*

DE: desviación estándar; **VB12:** vitamina B12; **VCM:** volumen corpuscular medio; **Hb:** hemoglobina

* Valor p obtenido a través de la prueba de la t de Student.

** Valor p obtenido a través de la prueba de la U de Mann-Whitney.

Al estratificar por sexo, tampoco se observan diferencias significativas. Los valores demográficos y analíticos de las muestras son comparables en cuanto al momento diagnóstico (**Tabla 32**). Sólo la hemoglobina presenta diferencias por sexo, algo esperable.

3.1.4. Resultados del grupo intervenido tras aplicar las acciones estratégicas y comparación con el grupo control.

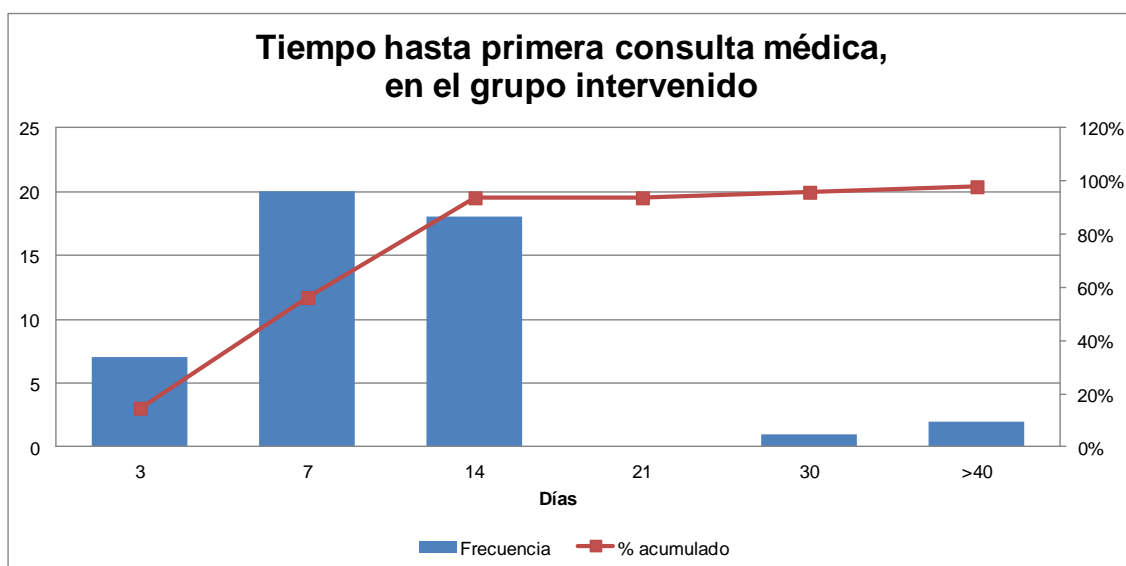
En los siguientes apartados se muestran los resultados relativos al proceso tras la intervención realizada y la comparación de los resultados con el estudio descriptivo.

Para ello se revisaron las historias clínicas de los pacientes que componen la muestra sobre la que se llevo a cabo la intervención (grupo intervenido).

3.1.4.1. Tiempo desde la emisión del informe del laboratorio hasta la primera consulta con el médico de AP

Al igual que en el grupo control se determinó el tiempo medio que pasa desde el resultado analítico hasta que el paciente acude a la primera consulta médica, siendo es este caso en el grupo intervenido.

Gráfica 4. Tiempo medio desde la emisión del informe analítico hasta la primera consulta médica en AP, en el grupo intervenido.



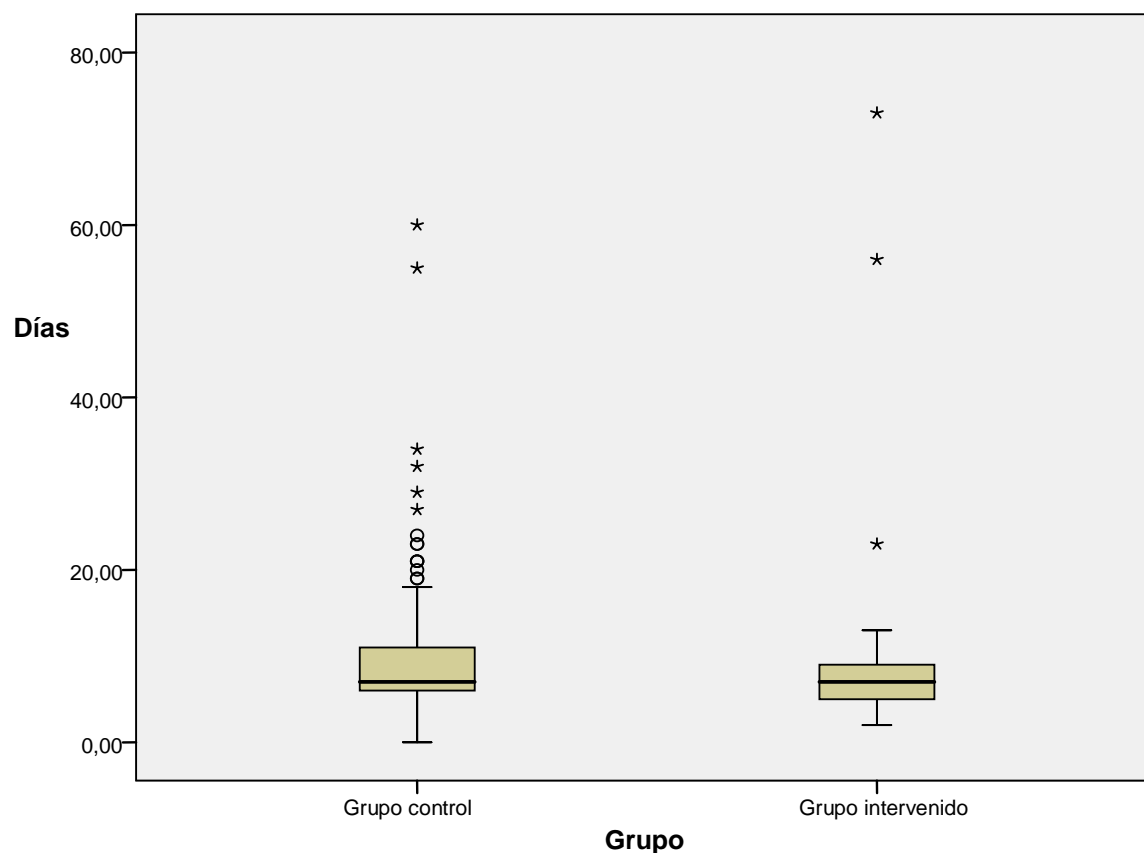
El 100% de los resultados fueron comunicados y recibidos por el médico.

Se evidencia que cerca de un 50% de los pacientes acudían a la primera cita una semana tras la detección del déficit y algo más del 90%, habían concertado la primera cita a las dos semanas (**Gráfica 4**).

Los pacientes acudían a la primera visita en una mediana que se situaba en los 7 días, tras la realización de la analítica y por tanto, la detección del déficit. Una pequeña proporción (6,25%) tenían la primera visita tras más de dos semanas del resultado, llegando hasta 40 días.

La comparación con el grupo control mostró lo siguiente:

Gráfica 5. Esquema de la dispersión de los tiempos hasta la primera consulta médica en ambos grupos.



No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos estudios. Aunque, como se observa en la **Gráfica 5**, además de reducir de forma importante los valores atípicos, también disminuye la variabilidad en el tiempo del proceso, siendo la concentración de los datos mayor.

El análisis de los percentiles, que se expone en la siguiente tabla (**Tabla 33**), muestra que hasta los 7 días no existían variaciones, pero que se reduce mucho el valor del percentil 75 (2 días) y en el percentil 90 (6 días), en relación al grupo control.

Tabla 33. Percentiles del tiempo medio hasta la primera consulta médica.

PERCENTIL	10	25	50	75	90
Grupo control	3,1	6	7	11	18
Grupo intervenido	2,9	5	7	9	12,1

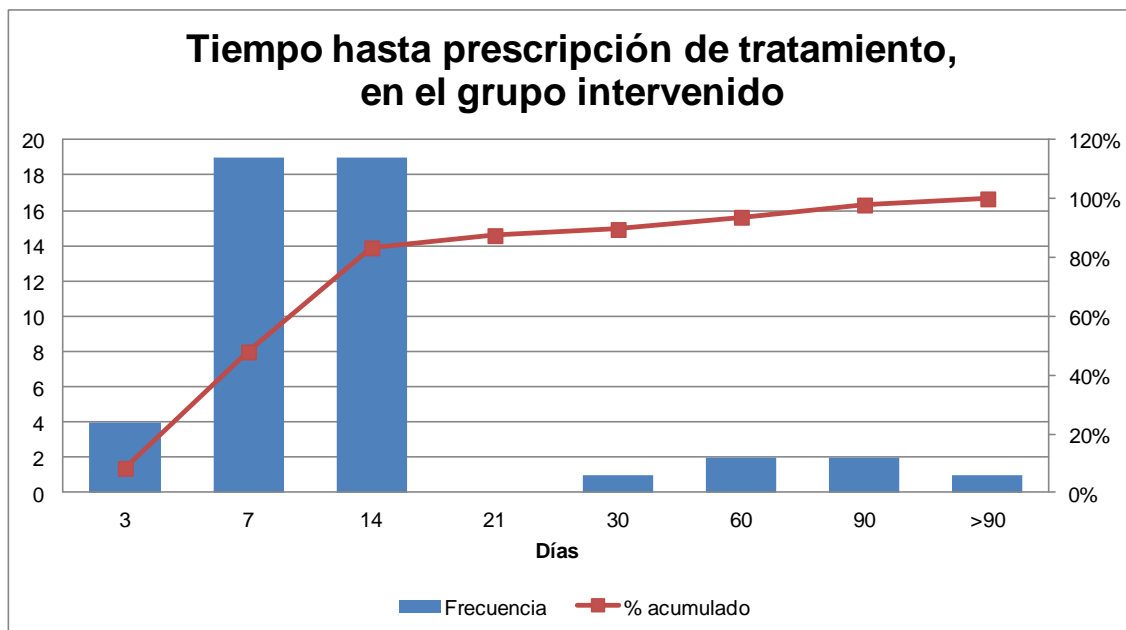
3.1.4.2. Instauración de tratamiento de vitamina B12 en el grupo intervenido

En el grupo intervenido de los 48 pacientes, 47 (97,9%) tenían prescritos un tratamiento de vitamina B12 en los tres meses siguientes a la detección del déficit, ya que se observó que a 1 pacientes se les prescribió el tratamiento después de tres meses tras varias repeticiones. Por lo que ese paciente no se tuvo en cuenta como con tratamiento prescrito puesto que se realizaron de forma posterior a los 90 días.

La comparación con el estudio previo mostró diferencias significativas ($p < 0,01$) respecto al número de pacientes a los que se instauraba el tratamiento. En el grupo intervenido se instauró tratamiento a un 97,9%, mientras que en el grupo control a un 83,2%.

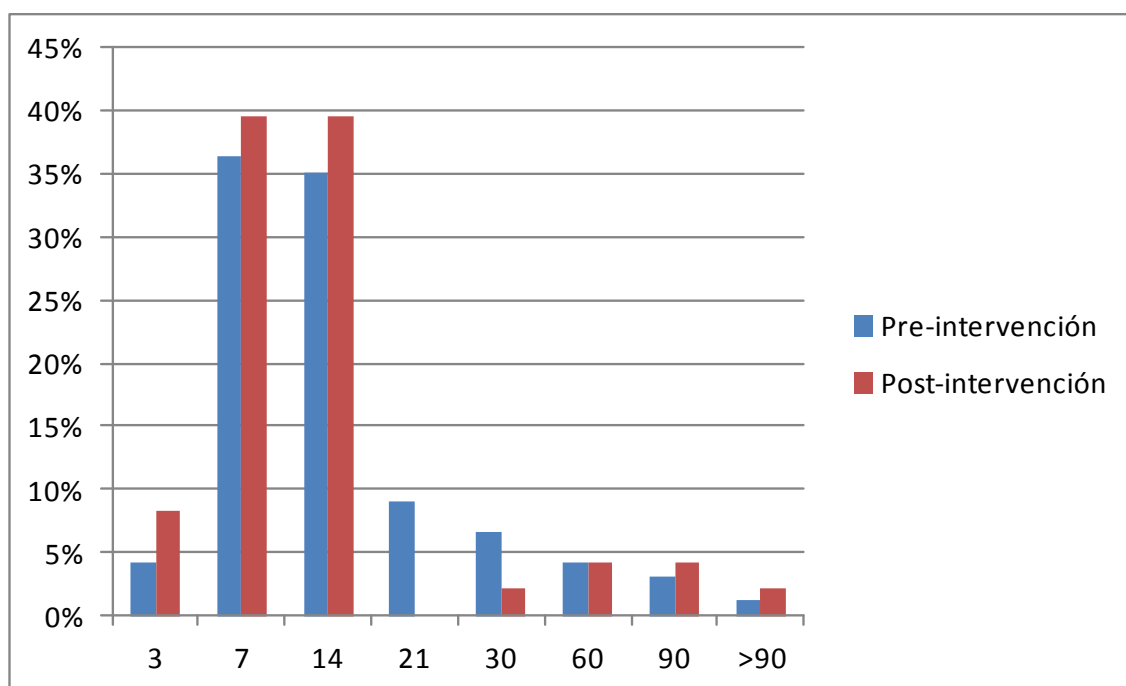
El tiempo que se tardó en instaurarse el tratamiento en el grupo intervenido fue de una mediana de 8 días, tras la realización de la analítica y por tanto, la detección del déficit. En la **Gráfica 6** se observa como más del 80% de las personas del grupo intervenido habían recibido la prescripción de tratamiento en las dos primeras semanas.

Gráfica 6. Tiempo medio desde la emisión del informe analítico hasta la prescripción del tratamiento, en el grupo intervenido.



La comparación de tiempos de instauración de tratamiento con respecto al grupo control mostró lo siguiente:

Gráfica 7. Esquema de la dispersión de los tiempos hasta la prescripción del tratamiento, en ambos periodos del estudio.



La **Gráfica 7** muestra como en el grupo intervenido (post-intervención) el porcentaje acumulado de personas que recibieron el tratamiento tanto en la primera semana como en la segunda, fue mayor que en el grupo control (pre-intervención). Sin embargo, el porcentaje que lo recibió en tiempos mayores parece ser superior respecto al grupo control. No existieron diferencias estadísticamente significativas.

El análisis de los percentiles, que se observa en la **Tabla 34**, muestra que el 75% de los pacientes en el grupo intervenido tienen el tratamiento puesto en 11 días.

Tabla 34. Percentiles del tiempo medio hasta la prescripción del tratamiento.

PERCENTIL	10	25	50	75	90
Grupo control	5	7	9	15	34,4
Grupo intervenido	3	7	8	11	38

En el grupo intervenido, en 42 de los 47 pacientes se instauraron tratamiento antes de las dos semanas (89,4%). Estos resultados han mejorado la proporción de pacientes respecto al grupo control (75,7%). Esta diferencia está muy cerca de ser significativa ($p=0,05$).

En 37 (78,7%) de los 47 casos la prescripción del tratamiento se produjo en el mismo día de la primera visita. El resultado es similar al obtenido en el grupo control (76,1%).

3.1.4.3. Tipo de Tratamiento en el grupo intervenido

Se revisó todas las prescripciones relacionadas con vitamina B12 en la HCEP. De los 47 pacientes que se les indicó tratamiento, en todos los casos se pudo determinar qué tipo en cuestión era.

En el trabajo 43 (91,5%) pacientes de los que tenían prescritos un tratamiento, se utilizó la vía IM y en 5 casos, un tratamiento de medicación oral. En dos casos se evidenció una justificación (un paciente con contraindicaciones y un rechazo explícito) a la administración de medicación IM.

Las presentaciones farmacéuticas más utilizadas fueron 29 casos con Optovite® y 13 con Cromantobic B12®.

La comparación con el grupo control muestra que el número de prescripciones IM fue más elevado en el grupo intervenido (91,5%) que en el control (83,8%), aunque la diferencia no es significativa.

3.2. Evaluación según los criterios propuestos

Por último, se evaluó el número de pacientes que cumplieren los siguientes criterios considerados como imprescindibles:

- Variable 1: Exploraciones analíticas completadas en la historia clínica
- Variable 2: Tratamiento prescrito de vitamina B12 prescrito en todos los casos
- Variable 4: Tiempo desde comunicación de resultado a inicio de tratamiento menor a 15 días
- Variable 5: Tipo de tratamiento prescrito igual a cualquier presentación farmacéutica de administración IM y sólo oral salvo condiciones determinadas

En 37 (77%) de los 48 pacientes que se revisaron cumplían todos los criterios considerados como imprescindibles para el correcto manejo de los pacientes con déficit severo de vitamina B12.

Este resultado es mejor que el obtenido en el grupo control (52%) y resultó significativo en la comparación de proporciones ($p < 0,05$).

3.3. Mejora diagnóstica; mejora del proceso “pre-pre” analítico

3.3.1. Estrategia de mejora

Los resultados de la estrategia de mejora consensuada por el equipo de trabajo consistieron en las siguientes acciones:

- Población diana: solicitudes de pacientes procedentes de AP o Residencias de ancianos sin estudios de vitamina B12 en el año previo con VCM mayor de 100 fL.
- Acción de la estrategia: verificar que se dispone de muestra de suero extraída a la misma vez que la muestra de sangre con EDTA-K3 y en caso afirmativo, ampliar el estudio de vitamina B12 junto con un comentario que indicaba que se había realizado en el contexto de la estrategia.
- Registro de la estrategia: se realiza un registro en paralelo que permitió marcar la solicitud para poder contabilizarla.
- Responsable de llevar a cabo la estrategia: Un facultativo de Análisis Clínicos que de forma diaria realizó una búsqueda y valoró a cada uno de los pacientes de forma individual.

3.3.2. Tamaño de la muestra

La muestra se obtuvo de aplicar la estrategia desde el 2 de enero hasta el 30 de julio de 2015. Se incluyeron 126.927 solicitudes que correspondía a 93.975 pacientes.

Se detectaron 402 (0,42%) solicitudes que correspondían a pacientes con VCM > 100 fL en el periodo estudiado, 369 procedentes de AP y 33 de Residencias. En 206 casos se consideró adecuada la ampliación de determinación de vitamina B12 (no disponían de valores previos en un año). En 5 casos el estudio no se pudo llevar cabo por no disponer de muestra.

Por tanto, al final la estrategia conllevó la ampliación de vitamina B12 en 201 pacientes (192 procedentes de AP y 9 procedentes de residencias). Este grupo será considerado como grupo intervenido, según esta estrategia.

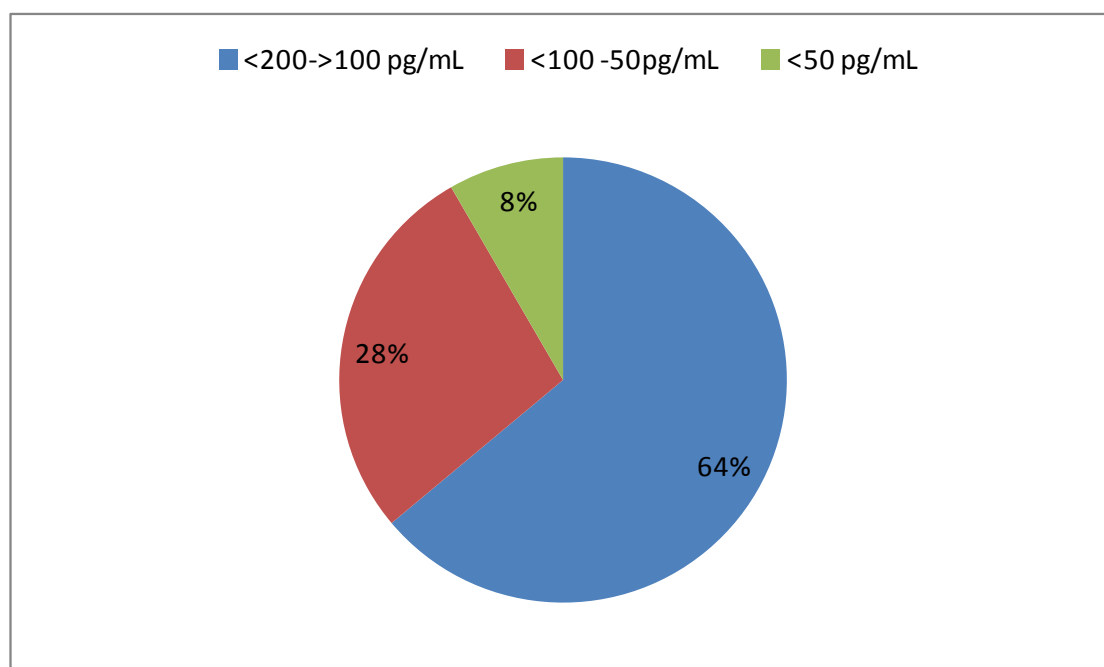
El grupo control con el que se comparó esta estrategia fue la muestra obtenida del estudio descriptivo de series temporales compuesto por 196 pacientes. Hablaremos de este grupo como grupo control.

3.3.3. Resultados de la estrategia

La estrategia resultó aplicada en el 0,21% (201) de los pacientes del total de la población diana.

En 36 casos (17,9% de las personas a las que se les amplió la determinación de vitamina B12) se detectó un déficit de vitamina B12 (<200 pg/mL), en 13 (6,4%) casos, se detectó un déficit severo (<100 pg/mL) y en 3 casos (1,5%) un déficit muy severo (<50 pg/mL) (Véase **Figura 14**).

Figura 14. Casos detectados a través de la estrategia diagnóstica.



La evolución del número total (incluyendo la estrategia y la práctica clínica habitual) de casos detectados con déficit severos de vitamina B12 (16 casos con vitamina B12 <100 pg/mL), muestra que el número de nuevos casos detectados en el periodo de la intervención (7 meses) fue de 32 casos (16 por parte de la estrategia y 16 por la práctica asistencial habitual), lo que supone un incremento respecto al año previo de 36,2%, ya que fueron 47 casos en el año entero.

El coste de la estrategia teniendo sólo en cuenta la el coste del reactivo fue de 522,6 Euros y cada caso diagnosticado de déficit, teniendo en cuenta que se diagnosticaron 36 casos fue de 14,5 Euros por paciente diagnosticado.

Tabla 35. Evolución de la solicitud de vitamina B12 respecto a otras determinaciones.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Grupo intervenido
Vitamina B12	2.083	2.314	2.992	3.670	3.515	4.599	6.647	7.759
Glucosa	69.066	66.551	69.316	72.545	68.706	73.365	70.950	58.084
Creatinina	67.317	64.440	66.538	69.809	65.738	70.550	69.017	56.153
Número de VB12 por 100 glucosas solicitada	3,02	3,48	4,32	5,06	5,12	6,27	9,37	13,4
Glucosa/creatinina	1,03	1,03	1,04	1,04	1,05	1,04	1,03	1,03

VB12: vitamina B12

La **Tabla 35** muestra la evolución de demanda de vitamina B12 del grupo control al grupo intervenido. Este incremento no se puede justificar con la aplicación de la estrategia (206 casos añadidos). Se observa que el número de vitamina B12 se ha incrementado en el grupo intervenido que consta de 6 meses, superando las del año 2013 completo (7.759 vs. 4.599). Este incremento no se relaciona con un mayor número de demanda, sino con una mayor inclusión de la prueba dentro de la solicitud analítica. Ya que el número de vitaminas B12 por 100 glucosas se ha incrementado hasta alcanzar los 13,4 casos por 100 glucosas solicitadas.

En la **Gráfica 8** se muestra la evolución de solicitud de la determinación de vitamina B12, así como la del ratio glucosa/creatinina. Se observa que desde el comienzo del estudio y también tras la aplicación de la estrategia o intervención, el incremento es continuo, siendo más pronunciado a partir del año 2013.

Gráfico 8. Evolución de la solicitud de la determinación de vitamina B12 a lo largo del estudio.

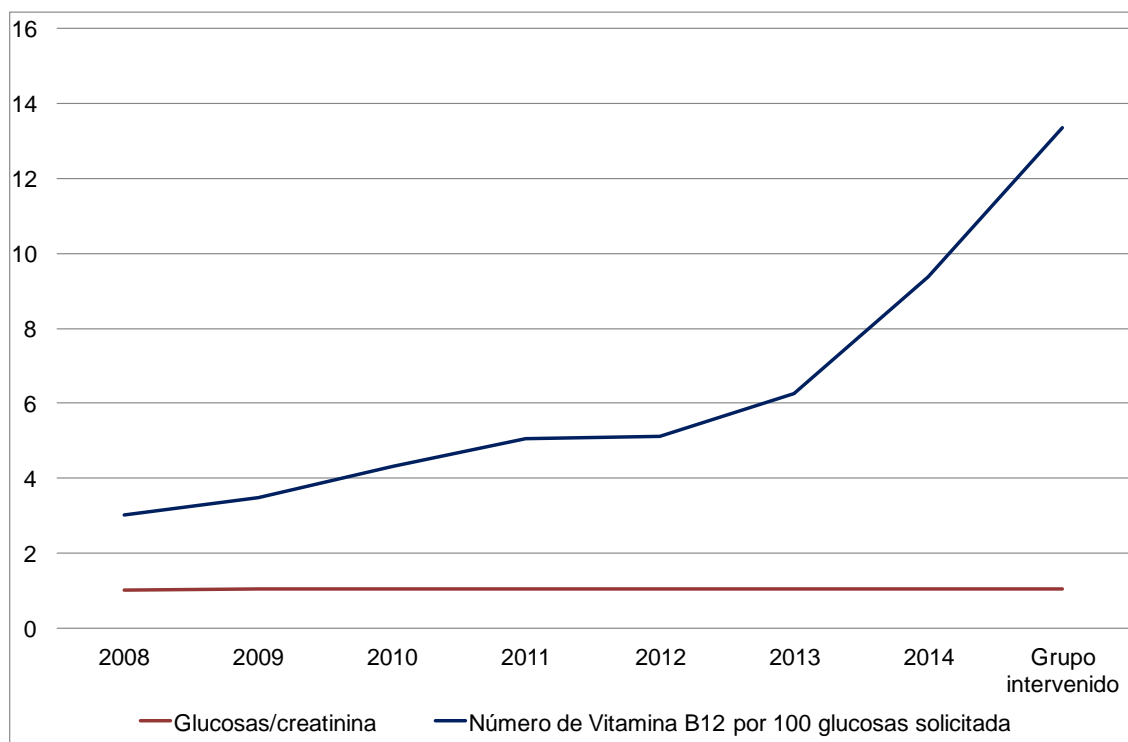


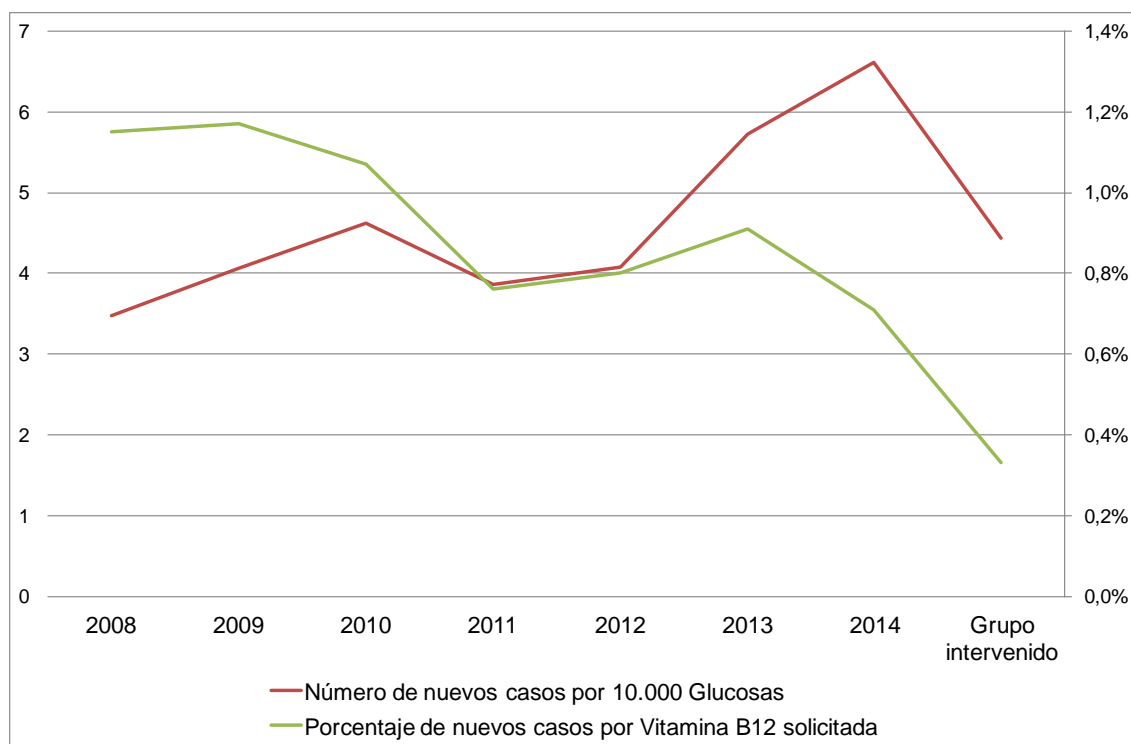
Tabla 36. Evolución del número de nuevos casos diagnosticados de déficit de vitamina B12 a lo largo del estudio.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Grupo intervenido
Nuevos casos de Déficit de vitamina B12	24	27	32	28	28	42	47	32
Número de nuevos casos por 10.000 Glucosas	3,47	4,06	4,62	3,86	4,08	5,72	6,62	5,68
Porcentaje de nuevos casos por vitamina B12 solicitada	1,15%	1,17%	1,07%	0,76%	0,80%	0,91%	0,71%	0,43%

La **Tabla 36** muestra el número de casos nuevos diagnosticados de déficit severo de vitamina B12 y su relación por el número de total de glucosas y de vitaminas B12 solicitadas. Los datos muestran que en el grupo intervenido disminuyó el número de

nuevos casos por peticiones de glucosa total, a pesar de la tendencia alcista que mostraba. En cambio, el rendimiento de la prueba parece disminuir. La **Gráfica 9** muestra cómo va progresando año tras año.

Gráfico 9. Evolución del rendimiento y uso de la vitamina B12 a lo largo del estudio.



En resumen, la estrategia aplicada para mejorar el diagnóstico muestra que 0,42% de nuestra población cumple criterios analíticos para la determinación de vitamina B12 y que en el 0,21% no disponen de un estudio reciente de vitamina B12.

Además, de los pacientes a los que se les amplió el estudio analítico el 17% mostró déficit (<200 pg/mL) y el 6,4 % de los pacientes se confirmó un déficit severo (<100 pg/mL).

La estrategia ha incrementado el número de casos detectados en relación a los años anteriores. Pero el número total de casos y de estudios también se han incrementado. Este hecho está originando mayor uso, con un menor rendimiento de la prueba diagnóstica.

4. PRINCIPALES RESULTADOS DEL ESTUDIO

A continuación se muestra un resumen de los principales resultados obtenidos en el trabajo.

4.1. Establecer el perfil de solicitud del proceso de diagnóstico y de manejo de los pacientes con déficit severo de vitamina B12

A raíz del estudio descriptivo de series temporales realizado entre enero de 2008 y noviembre 2014, se determinó que la solicitud de vitamina B12. Durante este periodo se triplicó pasando de 2.083 determinaciones en 2008, a 6.647 en 2014. La solicitud en hombres se había prácticamente cuadruplicado en 7 años, mientras que en mujeres se habían solicitado en 2014, casi el triple que en 2008. La edad media de las solicitudes en los hombres se encontraba entre los $59 \pm 23,3$ y los $62,1 \pm 22,1$ años. El rango en las mujeres era algo más estrecho, estando la edad medida de diagnóstico entre los $60,1 \pm 23,6$ y los $62,4 \pm 24,1$ años. Cada vez se solicitó a población más anciana ($p > 0,05$) y en mayor proporción de mujeres.

Se realizaron determinaciones de vitamina B12 a 18.422 personas, 6,11% de los cuales fueron diagnosticados de un déficit de vitamina B12 (niveles < 200 pg/mL). El 20,2% de esos déficits correspondían a déficits severos (niveles de vitamina B12 < 100 pg/mL), es decir, un 1,23% del total.

En su mayoría se trataba de mujeres (60,1%) que tenían una mediana de edad de diagnóstico de 79 años, siendo los hombres diagnosticados a una edad algo más temprana (77 años).

Las características analíticas que presentaban la muestra de población en el momento del diagnóstico de déficit severo, correspondían a un nivel medio de vitamina B12 de 66,5 pg/mL, junto a un perfil anémico en ambos sexos y presencia de macrocitosis. No presentaban leucopenia ni déficit de ácido fólico.

Para estudiar el manejo clínico que realizaban los médicos de AP ante estos déficits severos, se revisaron las HCEP en el mismo periodo (2008-2014); se revisaron 196, ya que dos pacientes murieron y otro se desplazó de Departamento de Salud. De los 196 iniciales, se observó que 165 (84,2%) acudieron a la consulta médica a las dos semanas de la emisión de dicho informe, donde se revisó el informe analítico con el diagnóstico de déficit. De estos 165, al 83,2% (163) se les prescribió un tratamiento

dentro de los tres meses tras el diagnóstico. De hecho, el 76,1 % recibió la prescripción en la primera consulta médica.

El tratamiento de elección fue el tratamiento IM y concretamente el de nombre comercial correspondiente a Optovite® que fue prescrito al 59,5% de los pacientes. El tiempo medio de prescripción desde la primera consulta médica, iba desde 11,5 días a 17,2 de media.

De los 163 pacientes con tratamiento dentro de los tres meses tras la analítica, a 77,9% se les realizó un seguimiento analítico antes de cumplirse el año desde el diagnóstico y de estos, el 77,1% recuperaron valores normales de vitamina B12.

4.2. Establecer en consenso con la bibliografía existente y con los médicos de AP las pautas deseables de actuación en este proceso

Con el fin de mejorar el diagnóstico y manejo de estos pacientes, bajo consenso de 2 médicos de AP y 2 analistas clínicos, se establecieron unos criterios imprescindibles con los que se consideraba que existía un correcto manejo del paciente:

1. Exploraciones analíticas de déficit severo de vitamina B12 completadas en la historia clínica.
2. Tratamiento prescrito de vitamina B12 prescrito en todos los casos.
3. La prescripción del tratamiento y la fecha de la primera consulta es deseable que sea la misma.
4. Tiempo desde comunicación de resultado a inicio de tratamiento menor a 15 días.
5. Tipo de tratamiento prescrito igual a cualquier presentación farmacéutica de administración IM y sólo oral, bajo condiciones determinadas.
6. Control analítico posterior al tratamiento y antes del año presente en la historia clínica del paciente.

Además se establecieron estrategias, para llevarlas a cabo y ver si su implantación mejoraba el diagnóstico del déficit y manejo del paciente.

4.3. Valorar la actuación según los objetivos establecidos del proceso en un Departamento de Salud

- Variable 1:

En nuestro trabajo los 196 pacientes (100%) tenían incorporados el resultado de déficit severo de vitamina B12. Lo que indica que el criterio se cumple en todos los casos.

- Variable 2:

En 165 pacientes (84.2%) tenían prescritos un tratamientos de vitamina B12 en los tres meses siguientes a la detección del déficit. Lo que indica que el criterio se incumple en el 15.8% de los casos.

- Variable 3:

En 124 pacientes de los 165 que tenían prescritos un tratamiento (75.2%) tenían prescritos un tratamientos de vitamina B12, se realizó en la primera consulta en la que se evaluó el resultado. Lo que indica que el criterio se incumple en el 24.8% de los casos.

- Variable 4:

En 124 pacientes de los 165 que tenían prescritos un tratamiento (75.6%), se realizó antes de 15 días. Lo que indica que el criterio se incumple en el 24.4% de los casos.

- Variable 5:

En 135 pacientes de los 163 que tenían prescritos un tratamiento (82.8%), se utilizó la vía IM. Lo que indica que el criterio se incumple en el 13.2% de los casos.

- Variable 6:

Sobre los 165 pacientes en los que se decidió tratamiento en 127 pacientes (76.9%) se realizó un control analítico después de finalizar el tratamiento y antes del año de la finalización del tratamiento. Lo que indica que el criterio se incumple en el 23.1% de los casos.

Por último, pacientes que cumplieren todos criterios considerados como imprescindibles (Exploraciones analíticas completadas en la historia clínica, Tratamiento prescrito de vitamina B12 prescrito en todos los casos, Tiempo desde comunicación de resultado a inicio de tratamiento menor a 15 días, Tipo de tratamiento

prescrito igual a cualquier presentación farmacéutica de administración IM y sólo oral salvo condiciones determinadas). Solamente 102 (52%) de los 196 pacientes que se revisaron cumplían todos los criterios considerados como imprescindibles para el correcto manejo de los pacientes con déficit severo de vitamina B12.

Tras el análisis del estudio descriptivo de series temporales, según los objetivos establecidos, se realizaron 2 estrategias (que se explicarán a continuación), cuyos resultados fueron comparados con los de este estudio descriptivo. Así se nombrará a este grupo, “grupo control” y a los grupo a los que se les aplica cada estrategia o intervención, “grupo intervenido”.

4.4. Implantar y valorar una acción de mejora sobre el manejo de los nuevos casos diagnosticados. Mejora del proceso “post-post” analítico

- Población diana: solicitudes de pacientes procedentes de AP o Residencias de ancianos con valores de vitamina B12 <100 pg/mL por primera vez en su historia clínica.

- Acción de la estrategia: Se añade un comentario automático al informe de laboratorio indicando “Paciente con déficit severo de vitamina B12. Rogamos tratamiento y control”. Se genera una cita virtual (no presencial) en la agenda de su médico responsable con el siguiente comentario “Cita no presencial indicada por el laboratorio. Paciente con déficit severo de vitamina B12. Rogamos tratamiento y control”.

- Registro de la estrategia: se realiza un registro paralelo que permitió marcar la solicitud para poder contabilizarla.

- Responsable de llevar a cabo la estrategia: Un facultativo de Análisis Clínicos que de forma diaria realizó una búsqueda y valoró a cada uno de los pacientes de forma individual.

Para el análisis del proceso llevado a cabo por los médicos de AP, se realizó la revisión de las historias clínicas de los pacientes. De los 51 casos de déficits severos, no se pudo completar el estudio en 3 pacientes, ya que 2 pacientes habían fallecido y en 1 ocasión correspondía un paciente desplazado de otra comunidad autónoma. Por tanto el tamaño relativo a este punto se llevó a cabo en 48 pacientes.

Para el grupo control se utilizó la muestra obtenida del estudio descriptivo compuesto por 196 pacientes.

Estos pacientes tenían un perfil de distribución de edad y sexo similar al grupo control (58,2% eran mujeres y la edad media se situaba en 70,6 en los hombres y 75,9 en las mujeres). Respecto a las características analíticas, presentaban niveles límite de anemia y también se evidenciaba macrocitosis. En este caso el nivel de vitamina B12 de diagnóstico de déficit severo se situaba entre 69,7 en los hombres y 65,4 en las mujeres).

De los 48 iniciales, se observó que 45 (90%, que implica una mejora respecto al grupo control que era del 84,2%) acudieron a la consulta médica, donde se revisó el informe analítico con el diagnóstico de déficit, a las dos semanas de la emisión de dicho informe. De estos 48, al 97,9% se les prescribió un tratamiento dentro de los tres meses tras el diagnóstico. Mejora de un 14,7% respecto al grupo control (el resultado fue de 83,2%) De hecho, el 78,7% (algo más de dos puntos mejor que el grupo control, que fue de un 76,1%) recibió la prescripción en la primera consulta médica.

El tratamiento de elección fue también el tratamiento IM Optovite® que fue prescrito al 69,05% (10 puntos por encima del grupo control: 59,5%) de los pacientes.

Tras el aplicación de la intervención se determinó que el 77% (37 pacientes) de los 48 pacientes del grupo intervenido, cumplían todos los criterios considerados como imprescindibles para el correcto manejo de los pacientes con déficit severo de vitamina B12. Lo que mejora el cumplimiento respecto al grupo control, que fue del 52%, resultando además significativo en la comparación de proporciones ($p < 0,05$).

4.5. Implantar y valorar una acción de mejora sobre el diagnóstico de nuevos casos

Se diseñó una estrategia para mejorar el número de casos diagnosticados de pacientes con déficit de vitamina B12.

- Población diana: solicitudes de pacientes procedentes de AP o Residencias de ancianos sin estudios de vitamina B12 en el año previo con VCM mayor de 100 fL.

- Acción de la estrategia: verificar que dispone de muestra de suero extraída a la misma vez que la muestra de sangre con EDTA-K3 y en caso afirmativo, se amplió el estudio de vitamina B12 junto con un comentario que indicaba que se había realizado en el contexto de la estrategia.

- Registro de la estrategia: se realiza un registro en paralelo que permitió marcar la solicitud para poder contabilizarla.

- Responsable de llevar a cabo la estrategia: Un facultativo de Análisis Clínicos que de forma diaria realizó una búsqueda y valoró a cada uno de los pacientes de forma individual.

La estrategia conllevó la ampliación de vitamina B12 en 201 pacientes (192 procedentes de AP y 9 procedentes de residencias).

La estrategia aplicada para mejorar el diagnóstico mostró que 0,42% de nuestra población cumplió criterios analíticos para la determinación de vitamina B12 y que en el 0,21% no se disponía de un estudio reciente de vitamina B12. La estrategia incrementó el número de casos detectados en relación a los años anteriores. En 36 casos (17,9%) de los casos se detectó un déficit de vitamina B12 (<200 pg/mL), en 13 (6,4%) casos, se detectó un déficit severo (<100 pg/mL) y en 3 casos (1,5%) un déficit muy severo (<50 pg/mL).

Pero el número total de casos y de estudios también se incrementaron. Este hecho está originando mayor uso, con un menor rendimiento de la prueba diagnóstica.

V. DISCUSIÓN

V. DISCUSION

1. DISCUSIÓN METODOLÓGICA

1.1. Tipo de estudio

El tipo de estudio combinado (descriptivo de series temporales más cuasi experimental) fue el adecuado para poder alcanzar los objetivos propuestos. Fue necesario recurrir a un diseño mixto, debido a que no había suficiente información publicada sobre el perfil de solicitud y el perfil diagnóstico de pacientes con déficit de vitamina B12. Por tanto, no se podían llevar a cabo estrategias de mejora para este proceso asistencial sin conocer los datos iniciales. Por otra parte, la variabilidad de los pacientes obligó a conocer primero las características de la población antes de llevar a cabo estrategias sobre ella.

En primer lugar, el estudio descriptivo de series temporales nos ha permitido conocer las características de la solicitud de vitamina B12, el perfil diagnóstico de los pacientes y el manejo de los pacientes con déficit severo de vitamina B12 en la población perteneciente al Departamento de Salud 17 de la CV. Esta información es de gran utilidad para valorar la situación y el manejo de estos pacientes. Así mismo, este estudio como todos los estudios descriptivos, son muy útiles para formular hipótesis. Caracterizan la distribución de la enfermedad respecto a diferentes variables y además son los útiles en la planificación y Administración Sanitaria (Identifican el nivel de salud, los grupos vulnerables y la prevalencia) (1). En cambio, no nos permite establecer una secuencia temporal de las variables (factores de riesgo).

En segundo el lugar, se aplica un estudio cuasi experimental para ver el efecto de las estrategias diseñadas para mejorar el diagnóstico y manejo del paciente. En este caso, por motivos éticos, no es posible aleatorizar una intervención y tampoco es posible tener un grupo control, ya que perjudicaríamos claramente a un grupo de la población a la que no se aplica la intervención.

Su principal limitación es la ausencia del grupo control. Por tanto, aplicamos la mejora del diseño de incluir un grupo de control no equivalente. En este diseño se dispone de dos mediciones (la del grupo antes de las intervenciones y la del grupo tras las intervenciones) en dos muestras de sujetos y de las intervenciones. Se asume que cuanto mayor sea la equivalencia entre ambos grupos al inicio del estudio, más nos aproximaremos a la situación de investigación experimental.

Este estudio se lleva cabo ya que la población sobre la que hemos aplicado las estrategias no presenta diferencias demográficas ni analíticas estadísticamente significativas sobre la población del periodo anterior, siendo totalmente comparables ambos grupos poblacionales. La única diferencia que se observa al comparar grupos de sexo, es la hemoglobina, hecho totalmente justificable por la idiosincrasia propia de los diferentes niveles que presentan hombres y mujeres.

1.2. Ámbito del estudio

El estudio se llevó a cabo en un Departamento de Salud de la CV (en concreto el Departamento 17). Debido a que es el único laboratorio que atiende a la población de AP de dicho Departamento, nos aseguramos que no hubiese pérdidas de información de pacientes.

Además, el modelo de laboratorio corresponde al modelo organizativo general de laboratorios de Departamento de Salud con tiempos de respuesta diarios para la determinación de los estudios realizados en este trabajo (vitamina B12 y Hemograma).

1.3. Población del estudio

No se realizó una estimación del tamaño muestral porque toda la población accesible fue analizada sin tener ningún caso de déficit del Departamento sin incluir dentro del estudio. Tampoco existen trabajos publicados en el área sobre el déficit población de vitamina B12. Si realizáramos el cálculo del tamaño muestral en base a otros trabajos publicados en países desarrollados como en Estados Unidos (2), donde obtienen cifras similares al 3%, con una población de 220.000 habitantes, un intervalo de confianza del 95%, una precisión del 3% y esperando unas pérdidas del 15%, serian necesarios 146 pacientes. Una cifra inferior al tamaño de muestra de nuestro estudio. Los criterios de inclusión y exclusión son coherentes y adecuados para seleccionar la muestra del estudio.

1.4. Variables del estudio

Todas las variables fueron cuidadosamente diseñadas en la recogida de los datos para evitar sesgos. Aún así las variables relacionadas con el manejo del paciente que son obtenidas de la HCEP pueden tener pequeños sesgos de interpretación porque en

varias ocasiones los datos aparecían en forma de texto libre (como el tipo de tratamiento) y están sujetos al error del médico y al error del investigador que interpreta y transcribe los datos.

Otra limitación de las variables fue el coste de la determinación de vitamina B12, ya que sólo se tuvo en cuenta el coste del reactivo. Pero para su realización es necesaria la participación del personal, la cual no fue tomada en cuenta. Aunque también es cierto que no hubiesen sido necesarios más recursos para la realización de la actividad.

Tampoco se analiza si la posología prescrita por el facultativo es correcta o no, lo que puede originar el fracaso terapéutico también. Este hecho se decidió no analizarlo por la existencia de muchas prescripciones en formato de texto libre. Lo que imposibilitó un seguimiento de esta variable.

El estudio podría haberse ampliado a analizar cómo afectan las causas del déficit al perfil analítico y a la prevalencia del déficit, pero la limitación de información clínica recogida en la HCEP no ha permitido su realización.

2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El estudio muestra la importancia de la implicación del profesional del laboratorio clínico, no solo en la mejora de la etapa de solicitud de las pruebas de laboratorio, sino también en la utilización de sus resultados y su interpretación.

El estudio descriptivo de series temporales, puso de manifiesto la incorrecta utilización por parte del clínico de resultados de laboratorio con gran valor clínico. Esta oportunidad de mejora se aprovechó mediante la intervención prospectiva, que mejoró significativamente el porcentaje de enfermos correctamente tratados. Esto fue posible gracias a la búsqueda en el SIL de pacientes afectados de déficit de vitamina B12 y posterior revisión de sus historias clínicas.

Se observa el gran aumento en la solicitud de la vitamina B12 por parte del médico de AP, que por otra parte, ocurría con una disminución en el rendimiento de detección de nuevos casos de déficit a lo largo de los años. Sin embargo, la estrategia prospectiva, también consensuada con el médico mediante la adición de la prueba en pacientes de AP (que cumplían una serie de condiciones en la solicitud actual y en las de un año previo) sí que obtuvo un mayor rendimiento de número de casos detectados respecto al número de pruebas añadidas mediante la intervención.

Otro hallazgo importante de este trabajo fue el establecimiento del perfil de los pacientes con déficit severo de vitamina B12, necesario para aplicar estrategias de mejora en el diagnóstico. Los pacientes más afectados de déficit de B12 correspondían a mujeres mayores de 70 años y con anemia y macrocitosis, por lo que es necesario que en ningún paciente con estas características deje de comprobarse su nivel de vitamina B12.

2.1. Solicitud de vitamina B12

La solicitud de determinaciones a lo largo de los años de estudio ha incrementado su número, no siendo un aumento muy marcado. Según los resultados obtenidos la solicitud específica de vitamina B12 ha triplicado su demanda a lo largo de los 7 años del estudio descriptivo. Este hecho podría explicarse por el envejecimiento de la población, por los enormes avances tecnológicos e informáticos que han elevado la productividad de los laboratorios, es decir, por una población más propensa a estudios, por mayor accesibilidad a las pruebas (79) o incluso por la mayor “cultura” de

dicha población respecto a las ciencias del laboratorio clínico a través de los nuevos medios de comunicación o tecnologías.

Según indica el ratio vitamina B12/ Glucosa, que muestra la comparación de la solicitud de vitamina B12 con la glucosa, la cual es casi sistemáticamente demandada en cada solicitud, el incremento de la vitamina B12 no está supeditado al aumento general de pruebas totales solicitadas, sino que sigue una trayectoria propia de crecimiento. También se confirma el exponencial incremento de la demanda de la vitamina B12, al compararla con la evolución del ratio de la demanda de la creatinina respecto a glucosa cuyo aumento a lo largo del tiempo es muy suave. De hecho, de cada 100 glucosas solicitadas se solicitaban 3 vitaminas B12 en 2008, cantidad que se incrementó a 9 en 2014. Se desconoce la razón, ya que para ello, posiblemente fuese necesario realizar un estudio más exhaustivo para saber las razones de la solicitud por parte del médico o investigar en la HCEP si existía una sospecha diagnóstica que justificase su petición, pero ello no era el cometido de este trabajo. Probablemente el hecho de que el laboratorio haya centrado su atención en este tipo de déficit haya generado un incremento de la demanda. Aunque también puede ser que estemos ante la “punta del iceberg de una patología más prevalente de lo esperado”.

Pero atendiendo a la edad media de los pacientes a los que se le solicita la determinación de vitamina B12 (**Tabla 16**) y que con el paso de los años la edad de solicitud es mayor, se deduce que el envejecimiento de la población, que lleva sucediendo desde hace años (164, 165), y las comorbilidades y enfermedades asociadas al deterioro fisiológico propio del avance de la edad, podría estar jugando un papel importante en este incremento.

Otro factor que puede afectar a este hecho, es que hace 10 años el acceso a la determinación de vitamina B12 en los laboratorios clínicos era difícil y muchos pacientes con déficit no tenían acceso a ser diagnosticados. Al ser una patología que se cronifica y se desarrolla lentamente, puede ser que estemos detectando casos en los que el déficit empezó a desarrollarse en edades más tempranas.

Por tanto, se solicita a población cada vez más mayor y en mayor proporción a mujeres.

2.2. Prevalencia del déficit

El estudio de prevalencia no fue uno de los objetivos del estudio. Se ha considerado útil mostrar los resultados del estudio, aún sabiendo que presenta la gran limitación de que sólo se muestrearon los pacientes solicitados por el médico y no la población total como se realiza en los estudios de prevalencia.

A lo largo de los 7 años analizados en nuestro estudio, la prevalencia del déficit de vitamina B12 (< 200 pg/mL) osciló entre un 2,91 y un 6,65%, encontrando una media del 4,78%. Este dato es algo más elevado de los encontrados en otros estudios nacionales. En el estudio SENECA la prevalencia encontrada en la población fue del 2,7 %, pero hay que tener en cuenta que en este caso consideraban déficit a valores de vitamina B12 por debajo de los 150 pg/mL (40). En otros estudios poblacionales realizados en España, que sí consideraban déficit el hallazgo de valores de vitamina B12 por debajo de 200 pg/mL, la prevalencia fue mayor que la de nuestro estudio, siendo del 8,5% en la población canaria (42) y del 12% en la vasca (43).

Según otros estudios de ámbito internacional, las prevalencias encontradas fueron similares a las de este trabajo; un estudio realizado en Estados Unidos detectó una prevalencia en su población del 3% (2), y en otro realizado en Tailandia se observó que era del 2,3% (3). En un estudio realizado en población mayor (73-94 años) finlandesa detectó una prevalencia similar a la del estudio Framingham (4, 30), es decir, del 5,3%, tal vez debido al rango de edad que estudiaban. Según los resultados de la distribución por edad de los déficits severos de nuestra población la mayor parte se encontraban en dicho rango.

Así, los resultados muestran que la prevalencia del déficit se posicionaba a favor del sexo femenino y principalmente en población mayor; de hecho, el rango de edad en el que se encontraba la mayor parte de mujeres con déficit (81-90 años) era superior al de los hombres (71-80 años). Esta diferencia puede ser debida a la mayor esperanza de vida de las mujeres, lo que permite el diagnóstico a edades mayores.

Al no haber una edad concreta ni una causa única del déficit de vitamina B12, su determinación puede solicitarse por distintas razones. De hecho se observa, que la edad mediana de solicitud en este trabajo se encuentra sobre los 60 años, mientras que la edad de diagnóstico es mayor. Al no haber sido objeto de estudio las sospechas diagnósticas ni el diagnóstico final de cada caso a estudio, no podemos determinar las

razones por las que se solicitan con anterioridad a la edad mediana del diagnóstico. Es difícil establecer una edad concreta de cribado, pero se puede determinar razones analíticas que puedan desencadenar su realización.

2.3. Aumento de casos de déficit

El déficit de vitamina B12 es una entidad de una prevalencia baja en los países desarrollados, pero su frecuencia aumenta en población mayor y en personas con trastornos a nivel gástrico o intestinal y anemia perniciosa, casos donde se produce malabsorción de la cobalamina. La vitamina B12 es importante para la síntesis de ADN, formación y mantenimiento de las vainas de mielina y la síntesis de neurotransmisores y eritropoyesis (51). Sus consecuencias pueden ser potencialmente graves e incluso, en ciertos casos, irreversibles. El diagnóstico a tiempo puede revertir ciertos síntomas y signos, con un tratamiento adecuado, el cual, además, no provoca efectos adversos. Bajo estas premisas parece necesario abordar la mejora de aquellos casos de déficit que siguen dilatándose en el tiempo sin una solución acorde.

Muchas son las pruebas que son solicitadas a diario en los laboratorios clínicos y a pesar de acompañar un resultado alterado que debe ser tenido en consideración para la toma de alguna decisión clínica (pruebas adicionales, tratamiento, seguimiento), sin embargo, se mantienen o incluso empeoran, junto la clínica con el tiempo. La deficiencia de cobalamina puede pasar desapercibida durante varios años, durante los cuales las manifestaciones neuropsiquiátricas pueden llegar a ser irreversibles (11)

La determinación de vitamina B12 no forma parte de ningún perfil de solicitud del laboratorio, sino que debe ser seleccionada específicamente del panel de pruebas que se realizan, por lo que la intencionalidad de búsqueda o sospecha de alguna posible alteración en su resultado va implícita en su selección.

Este estudio mostró un paralelismo entre el aumento de las solicitudes de determinaciones de vitamina B12 a lo largo de los años y de la detección de número de casos de déficit. Sin embargo, en valores relativos no existe una tendencia de incremento sustancial. El análisis por grupos de déficit muestra que mientras los nuevos casos detectados con déficit muy severo (vitamina B12 <50 pg/mL) se mantienen constantes año tras año, son los casos menos severos (vitamina B12 <100

pg/mL) los que más se incrementan. Lo que puede estar indicando que cada vez se diagnostican de forma más temprana.

Cuando se relacionan los nuevos casos en referencia al número total de solicitudes, se deduce que el rendimiento de nuevos casos de déficit diagnosticados respecto a pruebas de vitamina B12 solicitadas es menor a lo largo del estudio. Sin embargo, dados los enormes efectos adversos que genera el déficit de vitamina B12, no solo trastornos neurológicos, como los cognitivos, demencia y medulares, sino también los daños en ADN y cáncer, y el tratamiento tan poco costoso y carente de efectos adversos de los enfermos con déficit de la vitamina, se deduce que probablemente siga siendo coste-efectivo. Sin embargo, sería necesario establecer posteriores estudios conducentes a averiguar si la amplia solicitud de la vitamina B12 en pacientes de AP que se observa en nuestro estudio es realmente coste-efectiva.

Los cambios en el estilo de vida de la sociedad actual pueden influir en el aumento de los casos de déficit. La promoción sobre una vida más saludable y en mayor consonancia con la naturaleza animal, ha incrementado la adopción de nuevas formas de alimentación. Bajo esas premisas y otras más, ha ido aumentando el número de personas vegetarianas o que siguen otros tipos de dietas más novedosas (veganos, frugivorismo, apivegetarianismo). Aunque no existen estimaciones fiables sobre la proporción de vegetarianos en la población general, algunas encuestas y sondeos han reportado una prevalencia en la población de entre el 1% y el 10% en la Unión Europea, los Estados Unidos y Canadá (5). De acuerdo con anteriores estudios en la Unión Europea, la proporción de autodefinidos como vegetarianos en la población general es de cerca del 5% (6). La adopción de estas dietas suelen producirse en gente joven o adulta, pero suelen mantenerse de por vida, con lo cual el periodo durante el cual estas personas están en riesgo de déficit de vitamina B12 es muy largo. Esto puede provocar un mayor número de casos o sino, una mayor población en riesgo permanente.

Por último, se están publicando muchos estudios que relacionan el uso de fármacos de uso muy diverso como el omeprazol con atrofia gástrica que ocasiona déficit de vitamina B12 (7). Se ha comprobado un aumento del riesgo de déficit de vitamina B12 en personas mayores y en pacientes con tratamientos prolongados por el síndrome de Zollinger-Ellison (8). El consumo de IBPs en España ha aumentado considerablemente en los últimos años, pasando de 21,8 dosis diarias definidas x 1.000 habitantes en el año 2000 a 96,57 dosis diarias definidas x 1.000 habitantes en el año 2008 (9). .Esto

implica un incremento anual promedio del 20,44% en ese período. Su prescripción sigue aumentando a pesar de las medidas de ahorro impuestas los últimos años por el gobierno. Estos datos nos deben poner en alerta y fomentar un mayor contacto con el médico, ante cualquier sospecha de dicho efecto e intentar buscar alternativas y buenas prácticas clínicas que mejoren la seguridad del paciente. Esto puede haber provocado un incremento de la demanda de consecuencia de la alarma social generada.

El déficit de vitamina B12 puede darse con bastante frecuencia, sin embargo, los tratamientos, distintos a los dirigidos a recuperar valores normales de vitamina B12, y enfermedades de base no fueron variables del estudio, por tanto no podemos estimar los casos encontrados en nuestro estudio que puedan deberse a esta circunstancia.

2.4. Perfil analítico

Tras el estudio del perfil analítico, es decir valores de hemoglobina, y VCM fundamentalmente, se deduce que, en los pacientes afectados de déficit de vitamina B12, es difícil establecer “reglas” o “patrones” a aplicar conducentes a mejorar el rendimiento de la solicitud de vitamina B12 para detectar pacientes afectados de dicho estado carencial. En contra de lo esperado, no hay una clara correlación de niveles de la vitamina y los de hemoglobina y VCM a cualquier edad. Lo que se ha observado es que los niveles de vitamina B12 bajos están acompañados de anemia y presencia de macrocitos cuando se trata de personas mayores (en el rango de 70-90 años), sobre todo si pertenece al sexo femenino, ya que la prevalencia del déficit es mayor en ellas. Estos resultados podrían sugerir la indicación de solicitud de vitamina B12 en pacientes mayores de 70 años, con anemia y presencia de macrocitos.

Aunque por otro lado, restringir su solicitud a gente joven puede ocasionar una pérdida de diagnósticos tempranos. Además de la dificultad añadida de gestionar a los pacientes más jóvenes que son mucho menos frequentadores de los servicios sanitarios.

El estudio también mostró que al analizar la distribución de anemia y macrocitos por severidad de déficit, se demuestra que hay una mayor proporción de anemia y macrocitos en los casos de déficits muy severos. De hecho, en el déficit muy severo, no se encuentran diferencias por sexos, al contrario de lo que pasa normalmente en

referencia a las diferencias entre hombre y mujeres y sus niveles de hemoglobina. Este hecho se ve enfrentado a las diferencias establecidas por la fisiología humana y diferencias por sexo. Pero al tratarse de un déficit tan severo la síntesis de hemoglobina se ve afectada sin diferencias por sexo.

Según los datos obtenidos, parece claro que no se puede dejar pasar la oportunidad de realizar estudio de vitamina B12 a pacientes con macrocitosis y anemia que no tengan realizado el estudio de forma reciente.

Uno de los aspectos que se muestran en el trabajo es que los pacientes no presentan en una proporción significativa (4%) de forma concomitante leucopenia. A pesar de ser una característica clínica descrita en estos pacientes (13), en nuestro estudio no puede ser aplicado a una característica del perfil de estos pacientes y por tanto tampoco puede ser usado como indicativo de ampliar el estudio de vitamina B12 ante pacientes con leucopenia.

En la misma línea podemos observar que ningún paciente con déficit de vitamina B12 tiene déficit de ácido fólico. En los protocolos diagnósticos de anemias macrocíticas se recomienda la determinación de vitamina B12 y ácido fólico (10). Así un estudio realizado en España (11), en el que se comparan las determinaciones realizadas desde AP por 76 laboratorios distintos, muestra que la solicitud de vitamina B12 y ácido fólico se realiza en proporción 1:1. Probablemente y debido a que la presentación clínica difiere según el déficit sea de ácido fólico o vitamina B12, esta proporción debería ir modificándose, a favor del ácido fólico que es la causa más frecuente de anemia megaloblástica y no causa ninguna clínica neurológica, al contrario del déficit de vitamina B12.

Por todo esto es muy importante conocer primero el perfil del paciente diana a antes de aplicar estrategias de mejora.

2.5. Recomendaciones de grupo de consenso

Tras el estudio de la situación actual sobre el diagnóstico y manejo del paciente con déficit de vitamina B12, se pensó que era oportuno establecer medidas que mejorasen ambos procesos. Se pretendía detectar el máximo número posibles de déficits que pudieran estar pasando desapercibidos y evitar que fuesen pasados por alto, implementando cambios que ayudasen a su atención temprana.

Se pretendía establecer las mejores vías de manejo del paciente, a través de un consenso con representantes de médicos de AP y especialistas de laboratorio. Las decisiones que se tomaron estaban basadas en las evidencias clínicas actuales publicadas, sobre tratamiento más adecuado y más aceptado por la comunidad científica, ya que no existe consenso actual.

Se pretendió que los recursos utilizados para la implementación de las estrategias estuvieran al alcance de ambos servicios y no supusieran un incremento del gasto sanitario, aunque al final el gasto generado se traduce en tiempo del personal de laboratorio dedicado a su puesta en marcha y seguimiento.

La HCEP ha destacado como una gran herramienta de uso conjunto, a modo de registro de las acciones realizadas sobre el paciente y fuente de información sanitaria relativa al curso de su estado de salud. Permite el seguimiento y extracción de datos para analizar las estrategias y su impacto sobre el proceso diagnóstico.

Probablemente el sólo hecho de realizar estrategias comunes entre Laboratorio y AP, mejore “per sé” el proceso, ya que la participación en procesos comunes mejora la concienciación de los problemas.

Fomentar las relaciones laborales activas entre servicios, actuando bajo un mismo objetivo y mejorar la asistencia sanitaria dirigida hacia el paciente, puede conllevar un mejor aprovechamiento de los recursos, ahorrando realización de pruebas innecesarias y adelantando los procesos.

2.6. Diagnóstico de nuevos casos

Los resultados del estudio muestran que la estrategia diseñada en la etapa “pre-pre” analítica del proceso del laboratorio, consistente en la adición de la prueba realizada por facultativo especialista de laboratorio, cuando el paciente cumplía una serie de requisitos en la solicitud actual y en las realizadas en el periodo previo de un año, ha cumplido nuestras expectativas.

Pone de relieve, una vez más, la importancia de la intervención del profesional del Laboratorio Clínico en la etapa de solicitud de las pruebas (12) y la importancia del diseño de estrategias para conseguir mejorar la adecuación de la demanda y también de realizarlas en consenso con los médicos solicitantes. Para ello, como se deduce de

este estudio, no solo es clave el conocimiento del profesional del laboratorio y del médico para el diseño de estrategias (111, 128) y de imaginación, comunicación y liderazgo (13), sino también la realización de estudios retrospectivos que nos den las claves para el diseño de las estrategias.

Al aplicar la primera estrategia (adición de vitamina B12 según criterios en la solicitud actual y las previas) el número de casos severos detectados, igualó al número de casos detectados de manera rutinaria. Es decir, cuando la solicitud es realizada intencionadamente por el médico. El número total de casos detectados tras la intervención (32 casos, en 7 meses), indica un incremento del 36,2% respecto al último año estudiado en periodo control (47 casos en un año). Esto indica “un mayor acierto” en la detección de casos de déficit de vitamina B12 cuando la solicitud de la prueba es a través de la estrategia de adición realizada por el facultativo. De hecho, la tasa de resultados con déficit severo en la estrategia (6.4% de las solicitudes añadidas) fue muy superior a las cifras del estudio descriptivo (<1%).

Otro aspecto a valorar es el coste; cada caso diagnosticado supuso un coste añadido respecto al gasto sin aplicar la estrategia de 15,5 €. Un precio muy razonable teniendo en cuenta que el tratamiento de elección también resulta muy moderado (2,28 € / 5 ampollas).

2.7. Correcto manejo del paciente

El estudio muestra como no solo la intervención del profesional del laboratorio clínico es importante en la etapa “pre-pre” analítica o de solicitud de las pruebas, sino también en la “post-post” analítica o de recepción e interpretación de los resultados.

El exponencial aumento en la solicitud de las pruebas al laboratorio ha generado importantes efectos adversos. No solo el coste de la prueba en sí, o de los resultados falsos positivos, sino que el gran número de pruebas conduce a la imposibilidad de que el profesional del laboratorio reporte conocimiento en lugar de datos, y por otro lado a que los datos realmente útiles en la decisión clínica queden ocultos o escondidos por la gran cantidad de datos que no lo son. Es lo que se observa claramente tras analizar los resultados del estudio. Solo el 52% de los pacientes cumplían los criterios que se consensuaron con los médicos de AP como de correcto manejo del paciente afecto de déficit de vitamina B12. También mediante consenso se

decidió qué estrategias aplicar para mejorar el tratamiento de los pacientes afectos de esta entidad.

Tras la aplicación de la intervención, se observó un aumento en el adecuado manejo clínico del paciente (del 52 % en el grupo control al 77% del grupo intervenido), incrementando un 25% el correcto manejo. Aunque la mejora del tratamiento de la población de pacientes afectos de un déficit de vitamina B12 es grande, y además significativa, los resultados del estudio muestran que todavía existe un claro intervalo de mejora. Y que serán necesarias más estrategias, también consensuadas con el médico solicitante, y probablemente haciendo uso de nuevas tecnologías a nuestro alcance como podría ser correo electrónico, telefonía móvil, etc, para intentar alcanzar casi el 100% de solución de un problema médico tan sencillo y simple de solucionar y con nulos efectos adversos.

Tradicionalmente, los informes de laboratorio eran impresos, generados y entregados en la consulta médica, pero desde diciembre de 2010 los informes son enviados desde SIL a la HCEP. Este cambio ha aportado beneficios, principalmente el ahorro de papel y la reducción de tiempo para visualizar los resultados, ahora bien, este hecho alteró el hábito diario de los médicos de comprobar manualmente cada informe de laboratorio con el fin de buscar los resultados de pruebas que podrían requerir una nueva cita médica para su valoración. Este nuevo sistema puede provocar una mayor tasa de resultados perdidos, errores asociados a fallos informáticos que impiden su visualización, a la poca experiencia y soltura de médicos no familiarizados con las nuevas tecnologías.

Esto finalmente puede retrasar el diagnóstico y su tratamiento, lo que podría conllevar complicaciones, sobre todo teniendo en cuenta que el déficit de vitamina B12 se concentra principalmente en personas mayores. Esto acarrea una gravedad mayor, ya que son personas que suelen presentar pluripatologías y además muchas han desarrollado o desarrollarán patologías neurológicas.

2.8. Rendimiento de la prueba

Así como el estudio muestra que mediante la estrategia prospectiva de adición de la determinación de vitamina B12 por parte del facultativo, se obtiene un rendimiento superior de detección de nuevos casos de déficit, no ocurre así a lo largo de los años

cuando la prueba es solicitada por el médico. A medida que avanzan los años el médico solicita más pruebas por caso detectado.

Es verdad que el mayor efecto adverso de la solicitud elevada de vitamina B12 es el aumento del gasto. Y las consecuencias del concepto de “coste-oportunidad” en la medicina pública. El dinero que podríamos estar invirtiendo en el exceso de la demanda de vitamina B12 se podría utilizar en otros ámbitos que pudiera ser más útil. Sin embargo, el exceso en la solicitud de vitamina B12 no genera resultados falsos positivos. Ni en consecuencia los efectos adversos del Síndrome de Ulises (35) o del Enfermo imaginario (98). Ante un valor de déficit el médico sabe claramente que existe, y más aún aunque hubiera un sobre-tratamiento, éste siempre inocuo.

Esta perspectiva de visión de los resultados del estudio, el gran envejecimiento de la población y los enormes efectos adversos que genera el déficit, parece que apoyaría el aumento de la solicitud, aunque serán necesarios diseñar estudio de coste-efectividad, y diseñar más estrategias con los médicos de atención primaria.

Cada vez se pide más pero se diagnostica menos, por tanto el rendimiento de la prueba disminuye. Este aumento puede deberse a que las analíticas control establecida como criterio del correcto manejo, empiezan a realizarse en el periodo tras la instauración de las intervenciones.

2.9. Implicaciones generales

El deterioro cognitivo, la demencia y la enfermedad de Alzheimer también se han asociado con el déficit de vitamina B12, de hecho hay estudios que han referido que el 30% de los pacientes hospitalizados por depresión presentan déficit en vitamina B12 (14) y que las personas con deficiencia eran los que más probabilidades presentaban de sufrir depresión (15). Las enfermedades neurológicas están siendo foco de muchas investigaciones hoy en día, debido a su frecuencia y a la edad de diagnóstico cada vez más temprana.

Con todo ello, parece importante investigaciones que ayuden a una mejor gestión del déficit de la vitamina B12 o buscar estrategias que incrementen su utilidad o disminuyan sus efectos potenciales si no se tiene en cuenta a tiempo.

Los investigadores Brouwer y Herrmann sugirieron que los valores de ácido fólico y vitamina B12 debían ser aumentados. En realidad, las ingestas diarias recomendadas solo tienen en cuenta la cantidad que evita la aparición de alteraciones hematológicas, pero no los valores de marcadores funcionales como AMM (51). Hallazgos demuestran que los valores de AMM y Hcy bajan y la holoTC aumenta, cuando se ingiere vitamina B12. Parece que unos 6 µg de vitamina B12 serían adecuados para conseguir unos valores plasmáticos óptimos de los biomarcadores. Así puede que al estar infra estimadas las recomendaciones de ingesta diaria, puede que las deficiencias de vitamina B12 estén siendo infra diagnosticadas

Sin embargo, esta medida no evitaría el diagnóstico de aquellos casos cuyo origen de la deficiencia sea distinto a la de las restricciones del aporte de vitamina B12 a través de la dieta (16, 17).

Se debe reconocer una deficiencia de vitamina B12 “indetectada”, a pesar de que el diagnóstico es sencillo con la disponibilidad de prueba de laboratorio existente. Teniendo en cuenta las complicaciones irreversibles y devastadoras de este déficit, que su tratamiento temprano es efectivo y previene sus efectos hematológicos o neuropsiquiátricos, o ambos, y que el acceso y administración del tratamiento es simple además de no tener efectos adversos, parece incomprensible que existan déficits de vitamina B12 que sean pasados por alto o no tratados.

Parece necesario elaborar recomendaciones sobre la detección activa y el cribado. La realización de estudios adicionales sobre estrategias de mejora de las fases “pre-pre” y “post-post” analíticas aportaría mayor evidencia sobre las hipótesis aquí establecidas y ampliaría información útil para fomentar estrategias efectivas para abordar los problemas relacionados con el manejo del paciente. Conseguir poner de manifiesto la efectividad de ciertas estrategias o acciones posibilitaría aportar indicaciones para una GPC basada en el manejo del paciente con déficit de vitamina B12. Esto ayudaría al médico en la toma de decisiones consiguiendo mejores resultados y mayor efectividad de su actividad laboral, así como mayor seguridad al paciente.

2.10. Importancia del laboratorio en la Gestión “pre-pre” y “post-post” analítica

La asistencia sanitaria es el conjunto de servicios que se proporcionan al individuo, cuyo objetivo es promover, proteger y restaurar su salud, formando además, parte de los derechos humanos universales. Se lleva a cabo a través de la atención integral por distintas áreas de conocimiento clínico.

La sanidad es un sector de servicios que debe conseguir de los mayores beneficios posibles en la salud del paciente, sometiéndolo a los menores riesgos posibles y procurando el óptimo uso de los recursos disponibles. Ello implica dirigir la actividad asistencial hacia una racionalización de los recursos pero asegurando la seguridad del paciente.

El laboratorio es centro de demandas de pruebas de gran importancia en el diagnóstico, monitorización y la prevención de las enfermedades y suministra información esencial y básica para el proceso asistencial. La buena realización de su trabajo no sólo depende del propio laboratorio sino también de la interacción con los servicios peticionarios. Desde hace años se han ido implantando mejoras internas, a través de cambios que han supuesto una gran reducción de errores o de métodos que han supuesto una mejoría del proceso (83, 124).

2.10.1. Seguridad en el laboratorio y errores en la fase de análisis “pre-pre”

2.10.1.1. Las ventajas de una adecuada solicitud

En primer lugar, reduce los costes de laboratorio. Aunque el precio de una prueba suele ser barata de forma individual, la solicitud de numerosas pruebas genera un alto coste a la sanidad (18).

En segundo lugar, la incidencia de resultados falsos positivos por el hecho de ser solicitada en una población con baja prevalencia de una determinada enfermedad, podría reducirse significativamente (19).

En tercer lugar, una adecuada solicitud disminuye la demanda global de pruebas de laboratorio. De hecho, la inadecuación por exceso puede haber contribuido al aumento considerable del volumen de las pruebas en los últimos años. Esta sobrecarga hace

que el profesional del laboratorio no disponga del tiempo necesario para impartir la atención necesaria a los resultados, y así reportar información clínica de laboratorio en lugar de simplemente datos. De hecho, existe el peligro real de que el laboratorio se convierta en una máquina dispensadora de datos en lugar de una organización moderna que emita de manera personalizada, información individualizada acorde al resultado de la prueba y a la situación clínica del paciente. Por otra parte, los resultados de las pruebas solicitadas de manera innecesaria pueden ocultar o enmascarar la información de laboratorio con alto valor en la decisión clínica del paciente. Ello genera un vínculo entre la fase “pre-pre” analítica o de solicitud de pruebas y la “post-post” analítica de utilización de sus resultados. En consecuencia una adecuada solicitud de pruebas, también mejorará la interpretación de sus resultados.

2.10.1.2. Los efectos adversos de una inadecuada solicitud

El impacto de los errores de laboratorio en la solicitud de pruebas adicionales más invasivas y también consultas adicionales es grande. Además crea incomodidad al sujeto e incurre en mayores costes en los pacientes y en el sistema de atención de salud. Algunos autores han referido que la solicitud de pruebas de bioquímica para la detección de enfermedad en pacientes sintomáticos y asintomáticos se ha traducido en un marcado aumento en el número de resultados anormales, que debe ser interpretado por los médicos (20-29).

Dichos resultados de pruebas de laboratorio anormales pueden ser el primer indicio de la enfermedad subclínica y por lo tanto guiar hacia la consecución de un diagnóstico (30). La historia, el examen físico y el uso de marcadores de enfermedades más específicos ayudarán a estrechar el diagnóstico diferencial (31, 32).

Sin embargo, en un paciente asintomático, unos resultados de laboratorio anormales es un escenario al que con frecuencia se enfrentan los médicos de AP. De hecho, alteraciones aisladas de marcadores bioquímicos en un paciente aparentemente sano puede presentar un reto diario para el clínico (33). A modo de ejemplo, se ha referido que de un 1% a 4% de los pacientes asintomáticos exhibirá pruebas hepáticas anormales (34). En ese caso, el primer paso será repetir la prueba para confirmar el resultado. Sin embargo el desconocimiento por parte del médico solicitante de las ciencias del laboratorio clínico, a menudo conducirá a la solicitud de pruebas

diagnósticas innecesarias o a un considerable número de consultas médicas de atención especializada.

De hecho, los resultados falsos positivos generados ya sea por solicitar la prueba en una población con baja prevalencia de la enfermedad o por la naturaleza estadística de los valores de referencia poblacionales, pueden producir daños devastadores. El paciente ansioso puede emprender un largo viaje de pruebas diagnósticas adicionales, generalmente más caras que la original, o de nuevas consultas médicas, para finalmente, por suerte, ser diagnosticados como sanos, después de pasar por el "Síndrome de Ulises" (35). Otra opción más perjudicial sería continuar en el "Síndrome Enfermo Imaginario" (98) para convertirse en "una persona con un valor anormal de laboratorio" (36).

Las pruebas de laboratorio son un ejemplo clásico de "little ticket test", cada uno suele ser muy barato individualmente, pero al estar muy solicitados genera un enorme gasto. Además de los costes adicionales en el laboratorio, de reactivos y personal, se generan gastos suplementarios, tales como más pruebas de diagnóstico innecesarias y los efectos adversos en los pacientes, no solo físicos, sino también psicológicos. Es por ello necesario desarrollar estrategias en consenso con los médicos para conseguir mejorar la solicitud de pruebas de laboratorio (37-39, 123).

Todo parece indicar que las pruebas solicitadas inadecuadamente, no sólo van a generar altos costes económicos, sino también los efectos adversos típicos y potencialmente devastadores de los resultados falsos positivos, que incluso podrían poner en peligro la seguridad del paciente.

2.10.2. Seguridad en el laboratorio y errores en la fase de análisis "post-post"

La evidencia demuestra que las fases "pre-pre" y "post-post" analíticas del proceso del laboratorio son más propensas a errores que la fase de análisis. La mayoría de los errores se identifican en los pasos que ocurren fuera del laboratorio. En el servicio de atención de salud el enfoque debe centrarse en el paciente. Ello genera la necesidad de investigar cualquier posible defecto en el proceso del laboratorio que pueda tener un impacto negativo en el paciente.

Uno de los retos más importantes de los profesionales de laboratorio es ayudar en la gestión de los resultados de las pruebas, que requiere una expansión de la función del profesional del laboratorio. Ya no es suficiente enviar resultados de las pruebas a través de una interfaz electrónica o comunicar un resultado crítico. El laboratorio debe centrarse en que el informe se utilice adecuadamente y sea una fuente de información clínica significativa.

2.10.2.1. Ventajas de la reducción de la tasa de solicitudes inapropiadas

El control del último paso del proceso del laboratorio generará varias ventajas. Sobre todo la comunicación precisa y oportuna del resultado de la prueba por el laboratorio, paso que está bajo el control directo y exclusivo del laboratorio. También hay que revisar que los resultados sean recibidos por el proveedor apropiado, e interpretados correctamente. Que los resultados de las pruebas sean revisadas y que tengan un seguimiento adecuado pueden considerarse procesos clínicos en los que el laboratorio tiene poca participación. Sin embargo, es necesario que también desde el laboratorio se ayude y aconseje al médico en la correcta interpretación. La seguridad del paciente requiere que todos los pasos de la fase de post-analítica sean completados, como se detalla a continuación.

- a) Comunicación del resultado por laboratorio.
- b) Resultado recibido por el proveedor correcto.
- c) Resultado revisado.
- d) Resultado interpretado correctamente.
- e) Resultado seguimiento apropiado para el paciente.

a) Comunicación del resultado por laboratorio

Los laboratorios están sometidos a una continua presión para suministrar la información lo más rápidamente posible (40); de hecho más del 80% de los laboratorios reciben quejas acerca del tiempo de respuesta (41-43). Hoy en día, en un mundo tan cambiante, con tratamientos más agresivos, pacientes más informados y cargas de trabajo mayores, es un reto diario para los profesionales del laboratorio clínico obtener el tiempo de respuesta adecuado a cada situación clínica específica para una mejor contribución a la evolución del paciente y a la satisfacción del médico (44).

La puntualidad en la notificación del resultado crítico es clave. Los procesos de documentación y comunicación deben ser monitorizados e implementados en los sistemas de calidad del laboratorio (45-47).

Fue Lundberg (48) hace más de 30 años, quien inventó el concepto de resultado crítico. El desarrollo de una política de valores críticos es una práctica de calidad habitual en el laboratorio clínico, y, en algunos países, como en Estados Unidos, los requisitos para reportar valores críticos se describen específicamente en las normas de las agencias de acreditación. A nivel internacional, el estándar más ampliamente aceptado es, ISO EN 15189: 2007, que incluye (en la cláusula 5.8.7) la notificación inmediata de un valor crítico como requisito especial (49).

b) Resultado recibido por el proveedor correcto

En un primer artículo, Yackel y Embi (50) examinaron los errores involuntarios en la gestión de los resultados de pruebas de laboratorio en la historia clínica electrónica, centrándose en las razones de no recibir un resultado.

c) Resultado revisado

Los laboratorios no son directamente responsables de garantizar que todos los resultados reportados hayan sido revisados. En mayo de 2011, un programa de trasplante renal en los Estados Unidos fue cerrado tras la falta de seguimiento de un resultado de una prueba de laboratorio. Los resultados positivos de una prueba de hepatitis C estaban informados en la historia clínica la del donante de riñón 2 meses antes de trasplantarse dicho riñón a un paciente carente del virus (51). A pesar de varias oportunidades de haber revisado el resultado de la prueba y posiblemente de detener el trasplante, ninguno de los médicos o enfermeras involucrados en el caso lo hicieron, según los Centros para la investigación Servicios de Medicare y Medicaid. Aunque no es directamente responsable, los laboratorios pueden participar en el diseño de la organización establecidos para monitorizar la revisión de los resultados, que implican sistemas de seguimiento automático o manual.

d) Resultado interpretado correctamente

Es conocido que la interpretación incorrecta de las pruebas de laboratorio es responsable de un porcentaje significativo de errores en el medio ambulatorio. Un estudio mostró que aproximadamente en el 7% de los casos, no se informa a los pacientes ambulatorios de los resultados anormales clínicamente significativos o no se

les da la información pertinente. Los ejemplos incluyen pacientes que no están informados de resultados de colesterol total de hasta 318 mg/dl, de un nivel de hematocrito tan bajo como 28,6% y de un nivel de potasio tan bajo como 2,6 mmol/L. La tasa global de no informar al paciente fue de 7,1%, oscilando del 0% a 26% (52). Otro estudio mostró la prescripción de potasio a pesar de la presencia de hiperpotasemia (53). Otro encontró que más del 2% de los pacientes con resultados de tirotrópina superior al 20mU/ml no tuvieron seguimiento (54). Lo mismo ocurrió en pacientes con hipercalcemia (55). Por último, un interesante estudio de pacientes hospitalizados mostró que casi la mitad de los pacientes dados de alta tuvieron resultados de laboratorio pendientes y que el 9% de estos resultados fueron potencialmente adversos (56). Es importante que desde el laboratorio se reporte información en lugar de datos para obtener el mejor resultado en el paciente (57, 58, 111, 128).

2.10.3. El laboratorio en el sistema sanitario

Los facultativos de laboratorio deben dirigir su actividad como profesionales que se implican en el equipo diagnóstico. Se ha visto una mejora del uso de recursos a través de estrategias que ayudan a gestionar una mejor solicitud de pruebas (122, 123) lo que además disminuye los costes globales sanitarios. Una inadecuación por defecto puede propiciar la pérdida de un diagnóstico, pero una inadecuación por exceso no solo produce el aumento del gasto de la prueba en sí, sino falsos positivos (98).

La relación clínico-profesional de laboratorio es crucial para evitar errores en la etapa “post-post” analítica, ya que no siempre los datos entregados son tenidos en cuenta ni bien interpretados (111, 128). Además los resultados analíticos, son los que en ocasiones permiten o propician procedimientos diagnósticos más invasivos que los del laboratorio en sí, tratamientos también cada vez más agresivos e incluso decisiones de tipo logístico.

El laboratorio es un valor crucial dentro del sistema sanitario, cuyas mejoras han sido elaboradas en base a enriquecer la gestión del sistema y vigilando principalmente la seguridad del paciente. Dichas mejoras, aunque no se evidencien son de una gran relevancia para el paciente, su salud y el beneficio de la sociedad.

Por tanto, teniendo en cuenta todo lo anterior parece necesario demostrar que el ejercicio profesional activo mejora los resultados globales del sistema.

2.11. Limitaciones del trabajo

La principal limitación del estudio es el corto periodo y la baja muestra de grupo intervenido disponible, en la parte del estudio cuasi experimental, por tanto, la existencia de errores aleatorios es inevitable, lo que disminuye la precisión e los resultados obtenidos. Ello unido al hecho de desconocer el origen de la causa del déficit de vitamina B12, puede ser un factor de confusión a la hora de estimar la recuperación de los valores de normalidad de la prueba, ya que puede que ciertas causas de déficit se recuperen antes que otras.

Existen datos, como los valores de ácido fólico de ciertos pacientes que no tenían la determinación realizada, que no estaban disponibles, así como información respecto al tratamiento de ciertos pacientes, por tanto hay cierto sesgo de información.

Aquellas personas que no cumplían los criterios de inclusión o sufrían pérdidas en el seguimiento eran excluidas del estudio, lo que limita la existencia de sesgo de selección. Especialmente las pérdidas debidas a muerte de los pacientes, dado que en esos casos no ha sido posible revisar la historia clínica con vistas a averiguar la posible relación con dicho déficit. Por otro lado, las especiales características de nuestro Departamento de Salud en cuanto a numerosa población flotante todavía lo complica más.

Un gran inconveniente para implementar sistemas que mejoren la selección de pruebas analíticas y en la interpretación del informe analítico, es la dificultad de demostrar que implementando dichas actividades, se acorta el tiempo de diagnóstico y mejora la exactitud del diagnóstico.

Por último y tras la discusión de los principales resultados del trabajo, se ha mostrado que mejorar el proceso diagnóstico y de manejo del paciente con déficit severo de vitamina B12, a través de la realización de acciones en los puntos críticos del proceso es posible. Por tanto, se confirma la hipótesis propuesta y podemos afirmar que:

Conocer el perfil de los pacientes con déficit severo de vitamina B12 y las características del proceso de diagnóstico y gestión de estos pacientes, permite

implantar estrategias de mejora desde el laboratorio que mejoren el diagnóstico y manejo de estos pacientes.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. La demanda desde atención primaria de la determinación de vitamina B12 se ha incrementado respecto a otras pruebas muy establecidas y como consecuencia, ha aumentado el número de casos diagnosticados en los últimos años. El perfil de las solicitudes corresponde a mujeres de población joven (<65 años) y en cambio los diagnósticos de déficit se producen en población mayor (>65 años).
2. El perfil del paciente diagnosticado de déficit severo se corresponde con mujeres de edad avanzada. En estudio analítico destaca que los pacientes de ambos sexos presentan macrocitosis y las mujeres presentan anemia. En cambio no se observa ni leucopenia, ni déficit de ácido fólico.
3. El manejo de los pacientes con déficit de vitamina B12, según las recomendaciones realizadas por un grupo de consenso, se realiza de forma adecuada sólo en la mitad de los casos.
4. La estrategia de laboratorio en la fase “pre-pre” analítica, en base a los datos analíticos en la solicitud actual y de las posibles solicitudes en el año previo, permiten incrementar el número de casos diagnosticados de déficit de vitamina B12.
5. Estrategias de laboratorio en la fase “post-post” analítica, en base a la mejora de la comunicación con el médico, permiten incrementar de forma significativa el correcto manejo de los pacientes diagnosticados de déficit de vitamina B12.
6. Por último, conocer el perfil de los pacientes con déficit severo de vitamina B12 y las características del proceso de diagnóstico y gestión de estos pacientes, permite implantar estrategias de mejora desde el laboratorio que mejoren el diagnóstico y manejo de estos pacientes.

VII. BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Minot, GR, Murphy WP. Treatment of pernicious anemia by a special diet. J Am Med Assoc. 1926; 87: 470–476.
2. Olson RE. Biographical article: Karl August Folkers (1906–1997). J Nutr. 2001. 131: 2227–2230.
3. Mataix Verdú, FJ, Sánchez de Medina F. Bioquímica nutricional. Barcelona: Fundación Universitaria Bioamericana; 2005
4. Weir DG, Scott J.M. Cobalamins Physiology, Dietary Sources and Requirements. In: Sadler M.J., Strain J.J., Caballero B., eds. Encyclopedia of Human Nutrition. 1999; 1: 394-401.
5. Forrellat Barrios M, Gómis Hernández I, Gautier du Défaix Gómez H. vitamina b12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1999; 15:159-174
6. Shane B. Folate and vitamin B12 metabolism: Overview and interaction with riboflavin, vitamin B6 and polymorphisms. Food Nutr Bull. 2008; 29: 5-16.
7. The official Website of the Nobel Prize. [Sitio en internet]. [Consultado: 17 agosto 2015]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1964/hodgkin-bio.html. >
8. Food and Nutrition Board. National Research Council: Recommended dietary allowances. 7th ed. Washington DC: National Acad Sciences, 1968.
9. Albert MJ, Mathan VI, Baker SJ. Vitamin B12 synthesis by human small intestinal bacteria. Nature. 1980; 283:781-782.
10. Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Allen LH, Uauy R. Folatos y vitamina B12 en la salud humana. Rev Med Chile. 2012; 140:1464-1475.
11. Andrés E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ. 2004; 171:251-259.

12. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician*. 2003; 67:979-986.
13. Dali-Youcef N, Andrés E. An update on cobalamin deficiency in adults. *Q J Med*. 2009; 102:17-28.
14. Nexo E, Hvas AM, Bleie O, Refsum H, Fedosov SN, Vollset SE, et al. Holotranscobalamin is an early marker of changes in cobalamin homeostasis. A randomized placebocontrolled study. *Clin Chem*. 2002;48:1768–1771
15. Herrmann W, Obeid R. Cobalamin deficiency. *Subcell Biochem*. 2012; 56:301-322.
16. Wick M, Pinggera W, Lehmann P. *Clinical Aspects and Laboratory Iron Metabolism, Anemias*. Austria:Springer-Verlag Wien New York;2003.
17. Brada N, Gordon MM, Wen J, Alpers DH. Transfer of cobalamin from intrinsic factor to transcobalamin II. *J Nutr Biochem*. 2001; 12:200–206.
18. Walker PF. Vitamin B12 Deficiency in Resettled Bhutanese Refugees --- United States, 2008—2011. *MMWR Morb Moratl Wkly Rep*. 2011; 60:343-346.
19. Vorvick LaM, J. Vitamin B12 levels-Results. 2010; [Sitio en internet]. [Consultado: 16 agosto 2015]. Disponible en: <<http://www.umm.edu/ency/article/003705res.htm>>
20. Rodríguez Arciniegas DE, Marulanda Fernández H, Lúquez Mindiola AJ. Déficit de vitamina B12 asociado al consumo de inhibidores de bomba de protones. [Tesis]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina, 2015.
21. Carmel R. Malabsorption of food-cobalamin. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8: 639-655.
22. *Acta Médica Colombiana*. [Consultado: 29 agosto 2015]. Disponible en: <<http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/03-1976-02.htm>. Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? *Am J Clin Nutr*. 2009; 89 (suppl):693-696.>
23. Arranz E, et al. *Enfermedad Celíaca*. Madrid: Ergon; 2009.

24. Asociación de enfermos de Crohn y colitis ulcerosa. [Sitio en internet]. [Consultado: 29 agosto 2015]. Disponible en:< <http://www.accuesp.com/es/Ell/crohnycolitisulcerosa.html>. >
25. M. D. Ballesteros Pomar MD, Vidal Casariego A. Síndrome del intestino corto: definición, causas, adaptación intestinal y sobrecrecimiento bacteriano. *Nutr Hosp.* 2007; 22:74-85.
26. Martín de Argila C, Boixeda D, Gisbert JP. Epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori*. En: *Infección por Helicobacter pylori. ¿Dónde está el límite?* Prous Science, Barcelona 1996: 75-92.
27. Kaptan K, Beyan C, Ural AU et al.: *Helicobacter pylori* – is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med.* 2000; 160: 1349–1353.
28. Aparicio López, C, de Lucas Collante C, Jiménez F, Antón Martín P. Síndrome Imlerslund-Gräsbeck: anemia megaloblástica con proteinuria. *An Pediatr.* 2014; 80:e62-e63.
29. Qiu A, Jansen M, Sakaris A, Min SH, Chattopadhyay S, Tsai E, et al. Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell.* 2006; 127: 917-28.
30. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr.* 1994; 60:2–11.
31. Andrès E, Kaltenbach G, Perrin AE, Kurtz JE, Schlienger JL. Food-cobalamin malabsorption in the elderly. *Am J Med.* 2002; 113:351-352.
32. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med.* 2000; 51:357–375.
33. Snow CF. Laboratory, diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. *Arch Intern Med.* 1999; 159; 1289-1298.
34. Mariño Suárez JE, Monedero Recuero I, Peláez Laguno C. Deficiencia de vitamina B12 y tratamiento por vía oral. Una opción tan eficaz como (todavía) poco utilizada. *Aten Primaria.* 2003; 32:382-387.

35. Herrmann W, Obeid R, Schorr H, Geisel J: Functional vitamin B12 deficiency and determination of holotranscobalamin in populations at risk. *Clin Chem Lab Med.* 2003; 41: 1478–1488.
36. Mattson MP, Haberman F. Folate and homocysteine metabolism: therapeutic targets in cardiovascular and neurodegenerative disorders. *Curr Med Chem.* 2003; 10:1923-1929.
37. Lachner C, Steinle NI, Regenold WT. The neuropsychiatry of vitamin B12 deficiency in elderly patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012; 24:5-15.
38. Lipton SA, Kim WK, Choi YB, Kumar S, D'Emilia DM, Rayudu PV, et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997; 94:5923-5928
39. Euronut SENECA investigators. Nutricional status: blood vitamins A, E, B6, B12, folic acid and carotene. *Eur J Clin Nutr.* 1991; 45: 63-82.
40. Brussaard JH, Lowik MR, Van den Berg H, Brants HA, Goldbohm RA. Folate intake and status among adults in the Netherlands. *Eur J Clin Nutr.* 1997; 51: 46-50.
41. Vioque J, Quiles J. Resultados preliminares de la Encuesta de Nutrición de la Comunidad Valenciana. *Guías Alimentarias para la población española.* SG Editores, 1995.
42. Gutiérrez Revilla JL, Pérez Hernández F, Castrillo Rubio J, Gracia Romero J, Bocos Terraz P. Distribución de la concentración sérica de folato, folato eritrocitario y cobalamina. *Química Clínica.* 2003; 22: 403-408.
43. Aranceta J, Pérez C, Marzana I, Eguileor I, González de Galdeano L, Sáenz de Buruaga J. Encuesta de Nutrición de la Comunidad Autónoma Vasca. Tendencias de consumo alimentario, indicadores bioquímicos y estado nutricional de la población adulta de la Comunidad Autónoma Vasca. *EINUT-I.* Vitoria: Gobierno Vasco, 1995.
44. Herbert V. Vitamin B12 and elderly people. *Am J Clin Nutr.* 1994; 59: 1093-1095.
45. Obeid R, Geisel J, Schorr H, Hübner U, Herrmann W. The impact of vegetarianism on some hematological parameters. *Eur J Haematol.* 2002; 69:275–279.
46. Herbert V. Aseptic addition method for lactobacillus casei assay of folate activity in human serum. *J Clin Pathol.* 1996;19:12-16
47. National Committee of Clinical Laboratory Standards: guidelines for evaluating a B12 (Cobalamin) assay. Villanova, P.A: 1980.

48. Henderson DR, Friedmann SF, Harris Jd, Manning WB, Zoccoli MA. CEDIA TM, a new homogeneous immunoassay system. *Clin Chem*. 1986; 32:1637-1641.
49. Herrmann W, Schorr H, Obeid R, Geisel J. Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78:131-136.
50. Herrmann W, Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Dtsch Arztebl Int*. 2008; 105:680-685.
51. Schneede J, Ueland PM. Novel and established markers of cobalamin deficiency: complementary or exclusive diagnostic strategies. *Semin Vasc Med*. 2005; 5:140-155.
52. Albers U, Pedrero-Chamizo R, Meléndez A, Pietrzik K, Castillo MJ, González-Gross M. Efficacy of a 28-day oral cyanocobalamin supplementation on vitamin B status in Spanish institutionalized elderly. *Int J Vitam Nutr Res*. 2012; 82:104-112.
53. Herzlich B, Herbert V. Depletion of serum holotranscobalamin II. An early sign of negative vitamin B12 balance. *Lab Invest*. 1988; 58:332-337.
54. Herrmann W. Homocysteine research--where do we stand and where are we going? *Clin Chem Lab Med*. 2005; 43:977-979.
55. Willis CD, Elshaug AG, Milverton JL, Watt AM, Metz MP, Hiller JE. Diagnostic performance of serum cobalamin tests: a systematic review and meta-analysis. *Pathology*. 2011;43:472-81.
56. Willis CD, Metz MP, Hiller JE, Elshaug AG. Vitamin B12 and folate tests: the ongoing need to determine appropriate use and public funding. *Med J Aust*. 2013; 198:586-568.
57. Miller JW, Garrod MG, Rockwood AL, Kushnir MM, Allen LH, Haan MN, Green R. Measurement of total vitamin B12 and holotranscobalamin, singly and in combination, in screening for metabolicvitamin B12 deficiency. *Clin Chem*. 2006; 52:278-285.
58. Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency. An update. *Haem* 2006 91: 1506-1512.
59. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary*. 2004; 48:456-7.
60. Elia M. Oral or parenteral therapy for B12 deficiency. *The Lancet*. 1998; 352:1721-1722.

61. Nilsson M, Norberg B, Hultdin J, Sandstrom H, Westman G, Lökk J. Medical intelligence in Sweden. Vitamin B12: oral compared with parenteral?. *Postgraduate Medical Journal* 2005; 81:191-193
62. Lederle FA. Oral Cobalamin for Pernicious Anemia: Back from the Verge of Extinction. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1998; 46:1125-1127.
63. Hernández García MT, Hernández Nieto L. Anemias megaloblásticas. En: Rodés Teixidor J, Guardia Massó J. *Medicina Interna*. Barcelona: Masson; 2004.
64. Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc*. 1994; 69:144-150.
65. Bastrup-Madsen P, Helleberg-Rasmussen I, Norregaard S, Halver B, Hansen T: Long term therapy of pernicious anemia with the depot cobalamin preparation betolvex. *Scand J Haematol*. 1983; 31: 57–62.
66. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, et al. Administración oral versus intramuscular de vitamina B12 para el tratamiento de la deficiencia de vitamina B12. [Sitio en internet]. (Traducida de The Cochrane Library, Issue. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.) [Sitio en internet]. [Consulta: 1 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.bibliotecacochrane.com/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD004655> >
67. Fernández MA. *El control, fundamento de la gestión por procesos*. Madrid: Esic Editorial; 2003.
68. Salas A. *Procesos e indicadores en el laboratorio clínico*. Barcelona: Comité de Comunicación de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular; 2010.
69. International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM). 3rd edition. *JCGM 200:2012*
70. Lundberg GD. Acting on significant laboratory results. *JAMA*. 1981; 245: 1762-1763.
71. Ventura Pedret S, Chueca Rodríguez P, Rojo Vizcaíno I, Castaño Vidriales JL. Errores relacionados con el laboratorio clínico. *Quím Clín*. 2007; 26: 23-28.

72. Martínez Llamas MS, López Barba J, Hijano Villegas S, Orgaz Morales T, Díaz Portillo J. Actualización de la fase preanalítica de los laboratorios Clínicos del hospital “Cruz Roja” del Ingresa de Ceuta. Madrid: Instituto Nacional de Gestión Sanitaria; 2007.
73. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Franchini M, Guidi GC. Phlebotomy Issues and Quality Improvement in Results of Laboratory Testing. *Clin Lab*. 2006;52: 217-230
74. Domenech Clar M. Interferencias analíticas y efectos biológicos. Interferencias analíticas en química clínica. 1ªed. Barcelona: Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Biopatología Molecular. 1997. p. 9-17.
75. Doc A. Efectos de los medicamentos en química clínica. *Quím Clín*. 1989; 8: 353-355.
76. Guder W. The quality of diagnostics samples. Recommendations of the Working group on Preanalytical of the German Society for Clinical Chemistry and the German Society of Laboratory Medicine. Verlag 2001.
77. National Committee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS). Procedures for the handling and processing of blood specimens. Approved guidelines. Second ed. NCCLS document H18-A2. NCCLS Wayne PA, USA 1999.
78. Cava Valenciano F. Autovalidación de resultados en el laboratorio clínico. *Ed Cont Lab Clín*; 13: 104-135.
79. Bossuyt X, Verweire K, Blanckaert N. Laboratory Medicine: challenges and opportunities. *Clin Chem*. 2007; 53:1730-1733.
80. Kratz A, Soderberg BL, Szczepiorkowski ZM, Dighe AS, Versalovic J, Laposata M. The generation of narrative interpretation in laboratory medicine: a description of individual sign-out rounds. *Am J Clin Pathol*. 2001; 116:S133–140.
81. 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;45:712–719
82. St Peter RF, Reed MC, Kemper P, Blumenthal D. Changes in the scope of care provided by primary care physicians. *N Engl J Med*. 1999; 341:1980–1985.
83. Salinas M, Lopez-Garrigos M, Flores E, Leiva-Salinas M, Ahumada M, Leiva-Salinas C. Education and communication is the key for the successful management of vitamin D test requesting. *Biochemia Medica*. 2015;25:237–241.

84. Plebani M, Laposata M, Lundberg GD. The Brain-to-Brain Loop concept for laboratory testing 40 years after its introduction. *Am J Clin Pathol.* 2011; 136:829-833
85. Jones A, McArdle PJ, O'Neill PA. Perception on how well graduates are prepared for the role of pre-registration house officer: a comparison of outcomes from a traditional and an integrated PBL curriculum. *Med Educ.* 2002; 36:16-25.
86. Plebani M. Quality specifications: self pleasure of clinical laboratories or added value for patient management? *Clin Chem Lab Med.* 2007; 45: 462–466.
87. International Organization for Standardization/Technical Specification. Medical laboratories: reducing error through risk management and continual improvement: complementary element. ISO/TS 22367, Geneva, 2008.
88. Castel ES, Ginsburg LR, Zaheer R, Tamim H. Understanding nurses' and physicians' fear of repercussions for reporting errors: clinician characteristics, organization demographics, or leadership factors? *BMC Health Services Research.* 2015 15:326.
89. Garbutt J, Waterman AD, Kapp JM, Dunangan WC, Levinson W, Fraser V, et al. Lost opportunities: how physicians communicate about medical errors. *Health Aff (millwood).* 2008; 27: 246-255.
90. Mounmtzoglou A. Factors that prevent physicians reporting adverse events. *Int J Health Care Qual Assur.* 2010; 23:51-58.
91. Astion ML, Shojana KG, Hamil TR, Kim S, Ng VL. Classifying laboratory incidents reports to identify problems that jeopardize patient safety. *Am J Clin Pathol.* 2003; 120:18–26.
92. Lillo-Bernabeu R, Salinas-La Casta M, López-Garrigos M, Cruz-Bonmati L, Planelles-Fernández JB, Uris-Selles J. Variabilidad en los errores preanalíticos entre centros de extracción: un reto para la seguridad del paciente. *Enferm Clin.* 2010; 20:36-39.
93. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To err is human: building a safer health system. Washington, D.C.; National Academy Press, 2000.
94. Wahls TL and Cram PM. The frequency of missed test results and associated treatment delays in a highly computerized health system. *BMC Fam Pract.* 2007; 8:32.
95. 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.

96. Kachalia A, Gandhi TK, Puopolo AL, Yoon C, Thomas EJ, Griffey R, Brennan TA, Studdert DM. Missed and delayed diagnoses in the emergency department: a study of closed malpractice claims from 4 liability insurers. *Ann Emerg Med.* 2007; 49:196-205.
97. Carraro P, Zago T, Plebani M. Exploring the Initial Steps of the Testing Process: Frequency and Nature of Pre-Preanalytic Errors. *Clin Chem.* 2012; 58:638–642.
98. Salinas M, López-Garrigós M, Leiva-Salinas M. False positive results: the imaginary invalid síndrome. *Aten Primaria* 2013; 45:542.
99. 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; 116:247-251.
100. Carraro P, Plebani M. Errors in a Stat Laboratory: Types and Frequencies 10 Years Later. *Clin Chem.* 2007; 53:1338-1342.
101. Lippi G, Banfi G, Church S, Cornes M, De Carli G, Grankvist K, et al. Preanalytical quality improvement. In pursuit of harmony. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:357-70
102. Plebani M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine. *Ann Clin Biochem.* 2010; 47:101-110.
103. Plebani M et al. Laboratory errors – their frequency type and causes. The impact of the pre- analytical phase on the quality of laboratory results. Oxford, July 1996.
104. Bellk WP, Sunderman FW. A survey of the accuracy of chemical analyses in clinical laboratories. *AM J Pathol.* 1947; 17: 853-861.
105. Steindel SJ, Howanitz PJ, Renner SW. Reasons for proficiency testing failures in clinical chemistry and blood gas analysis: a College of American Pathologists Q-Probes study in 665 laboratories. *Arch Pathol Lab Med.* 1996; 120:1094-101.
106. Dalal BI, Bridgen ML. Factitious biochemical measurements resulting from hematologic conditions. *Am J Clin Pathol.* 2009; 131:195-204.
107. Nevalainen D, Berte L, Kraft C, et al. Evaluating laboratory performance on quality indicators with the six sigma scale. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124: 516–519.
108. Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Rubboli F. Errors in laboratory medicine. *Clin Chem.* 2002; 48:691-698.

109. Roy CL, Poon EG, Karson AS, Ladak-Merchant Z, Johnson RE, Maviglia SM, et al. Patient safety concerns arising from test results that return after hospital discharge. *Ann Intern Med.* 2005; 143:121-128.
110. Burke MD. Clinical laboratory consultation: appropriateness to laboratory medicine. *Clin Chim Acta.* 2003; 333:125-129.
111. Flores E, Leiva M, Leiva-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
112. Salinas M, López-Garrigós M, Flores E, Guitiérrez M, Lugo J, Uris J. Three years of preanalytical errors: Quality specifications and improvement through implementation of statistical process control. *Scand J Clin Lab Inv.* 2009;69:822-826
113. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *Clin Chem Lab Med.* 2006; 44:750-759.
114. Schiff GD, Kim S, Krosnjar N, Wisniewski MF, Bult J, Fogelfeld L, et al. Missed hypothyroidism diagnosis uncovered by linking laboratory and pharmacy data. *Arch Intern Med.* 2005; 165:574-577.
115. Edelman D. Outpatient diagnostic errors: unrecognized hyperglycemia. *Eff Clin Pract.* 2002; 5:11-16.
116. Schiff GD, Aggarwal HC, Kumar S, McNutt RA. Prescribing potassium despite hyperkalemia: medication errors uncovered by linking laboratory and pharmacy information systems. *Am J Med.* 2000; 109:494-497.
117. Smith PC, Araya-Guerra R, Bublitz C, Parnes B, Dickinson LM, Van Vorst R, Westfall JM, Pace WD. Missing clinical information during primary care visits. *JAMA.* 2005; 293:565-571.
118. Borrell-Carrió F et al. Errores clínicos y eventos adversos: percepción de los médicos de atención primaria *Aten Primaria.* 2006;38:25-32
119. Lippi G, Guidi GC. Risk management in the preanalytical phase of laboratory testing. *Clin Chem Lab Med.* 2007; 45:720 – 727.
120. Howanitz PJ, Cembrowski GS. Postanalytical quality improvement: College of American Pathologists Q-Probes study of elevated calcium results in 525 institutions. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124:504–510.
121. López Azorín F. La necesidad de mejores evaluaciones metodológicas y nuestra exigencia ante los criterios de aceptabilidad de los resultados. *Quím Clín.* 2003; 22: 431-432.

122. Salinas M, López-Garrigós M, Asencio A, Leiva-Salinas M, Lugo J, Leiva-Salinas C. Laboratory utilization improvement through a computer-aided algorithm developed with general practitioners. *Clin Chem Lab Med.* 2015; 53:1391-1397.
123. Salinas M, López-Garrigós M, Asencio A, Batlle E, Minguez M, Lugo J, et al. Strategy to improve the request of uric acid in primary care: Preliminary results and evaluation through process and outcome appropriateness indicators. *Clin Biochem.* 2014; 47: 467–470.
124. Lillo R, Salinas M, Lopez-Garrigos M, Naranjo-Santana Y, Gutiérrez M, Marín MD, et al. Reducing preanalytical laboratory sample errors through educational and technological interventions. *Clin Lab.* 2012; 58:911-917.
125. Bölenius K, Söderberg J, Hultdin J, Lindkvist M, Brulin C, Grankvist K. Minor improvement of venous blood specimen collection practices in primary health care after a large-scale educational intervention. *Clin Chem Lab Med.* 2013; 51:303-310.
126. Mittman BS, Tonesk X, Jacobson PD. Implementing clinical practice guidelines: social influence strategies and practitioner behavior change. *Qual Rev Bull.* 1992; 18:413.
127. Da Rin G. Pre-analytical workstations: a tool for reducing laboratory errors. *Clin Chim Acta.* 2009; 404:68-74.
128. Salinas M, López-Garrigós M, Uris J. Towards laboratory knowledge, not data, in 70% of clinical decision-making. What “knowledge management” can add to clinical practice? *Clin Chem Lab Med.* 2011; 49:1389-1390.
129. Plebani M. Appropriateness in programs for continuous quality improvement in clinical laboratories. *Clin Chim Acta.* 2003; 333:131–139.
130. Dighe AS, Soderberg BL, Laposata M. Narrative interpretations for clinical laboratory evaluations: an overview. *Am J Clin Pathol.* 2001; 116:S123–128.
131. Organización Mundial de la Salud. Calidad de la atención: seguridad del paciente. [Sitio en internet]. [Consulta: 4 Julio 2015]. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/seguridad/articulos/calidaddeatencion.pdf> >
132. García-Barberos M. Alianza mundial para la seguridad del paciente. [Sitio en internet]. [Consulta: 4 Julio 2015]. Disponible en: <http://www.fundacionmhm.org/pdf/Mono8/Articulos/articulo14.pdf>>

133. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med.* 1991; 324: 370-376.
134. de Vries EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM, Gouma DJ, Boermeester MA. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *Qual Saf Health Care.* 2008; 17:216-223.
135. OECD. Health policies and data. [Internet]. OECD. Healthcare quality indicators- Patient Safety. [Sitio en internet]. [Consulta: 1 noviembre 2015]. Disponible en: <<http://www.oecd.org/els/health-systems/hcqi-patient-safety.htm>>
136. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC). [Sitio en internet]. [Consulta: 1 noviembre 2015]. Disponible en: <http://www.seqc.es/es/Publicaciones/2/41/Comision_de_Seguridad_del_paciente_-_Documentos_definitivos/>
137. Estrategia de Seguridad del Paciente. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad. [Consulta 11 noviembre 2015] Disponible en: <<http://www.seguriddelpaciente.es/resources/documentos/2015/Estrategia%20Seguridad%20del%20Paciente%202015-2020.pdf>>
138. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud 2006. [Internet] Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud; 2006. [Sitio en internet]. [Consulta 1 noviembre 2015] Disponible en: <<http://www.seguriddelpaciente.es/es/informacion/publicaciones/2015/estrategia-seguridad-del-paciente-2015-2020/>>
139. Forsman RW. Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations? *Clin Chem* 1996; 42: 813–816.
140. Estudio nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización: ENEAS 2005. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
141. Salinas M, López-Garrigós M, Uris J, C. Leiva-Salinas La seguridad del laboratorio clave en la seguridad del paciente. *Rev Calid Asist.* 2013; 28:63-64.

142. Salinas La Casta M, Flores Pardo E, Uris Selles J. Cuadro de mando integral en el laboratorio clínico: indicadores de perspectiva interna del negocio. *Gac Sanit.* 2009; 23: 250-252.
143. Salinas M, López-Garrigós M, Gutiérrez M, Lugo J, Uris J. The financial and learning and growth perspectives of the balanced scorecard in public institutions: application in the clinical laboratory. *Gac Sanit.* 2012; 26:97.
144. Asensio Antón, J.; Otero de Becerra, J.; Hernando de Larramendi, C. El Laboratorio Clínico, la confidencialidad y la protección de datos. Situación actual y proyecto de adecuación en el Laboratorio del Hospital Niño Jesús. VIII Reunión Sociedad Española de Dirección y Gestión de los Laboratorios Clínicos Vigo, 10-12 de marzo de 2004 Resumen -19.
145. Clancy CM, Cronin K. Evidence-based decision making: global evidence, local decisions. *Health Aff (Millwood).* 2005;24:151-162
146. Cochrane AL. Efectividad y eficiencia: reflexiones al azar sobre los servicios sanitarios. Centro Cochrane Iberoamericano, Barcelona; 2000.
147. Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud. [Sitio en internet]. [Sitio en internet]. [Consulta: 1 noviembre 2015]. Disponible en: <<http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica>>
148. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole Therapy Causes Malabsorption of Cyanocobalamin (Vitamin B12). *Ann Intern Med.* 1994; 120:211- 215.
149. Saltzman JR, Kemp JA, Golner BB, Pedrosa MC, Dallal GE, Russell RM. Effect of hypochlorhydria due to omeprazole treatment or atrophic gastritis on protein-bound vitamin B12 absorption. *J Am Coll Nutr.* 1994; 13:584-591.
150. Institute for Healthcare IMS. Informatics April 2014 medicine use and shifting costs of healthcare a review of the use of medicines in the United States in 2013, vol. 3; 2014. [Sitio en internet]. [Consultado: 03 noviembre 2015]. Disponible en: <<http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth/menuitem.18c196991f79283fdd>>

[c0ddc01ad8c22a/?vgnnextoid=9da5e590cb4dc310VgnVCM100000a48d2ca2RCRD&vgnnextfmt=default>](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9822-2_45)

151. Wallace JL, Sharkey KA. Chapter 45. Pharmacotherapy of Gastric Acidity, Peptic Ulcers, and Gastroesophageal Reflux Disease. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e. New York, NY: mcgraw-Hill; 2011.
152. Berardi RR, Welage LS. Proton-pump inhibitors in acid-related diseases. *Am J Health Syst Pharm: AJHP: Off J Am Soc Health Syst Pharm.* 1998; 55:2289–2298.
153. Thomson ABR, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol.* 2010; 16: 2323-2330.
154. Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol.* 2000; 30: 29–33.
155. Buhr G, Bales CW. Nutritional supplements for older adults: review and recommendations – Part II. *J Nutr Elder.* 2010; 29:42–71.
156. Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Effects of proton pump inhibitors on vitamin B12. *Maturitas.* 2014; 79:1-2.
157. Valucka R.J, Ruscinb J. M. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol.* 2004; 57: 422-428.
158. Hirschowitz B. I, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27: 1110–1121.
159. Den Elzen W. P. J, Groeneveld Y, De Ruijter W, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27: 491–497.
160. Cotter P.E, O'Keeffe S.T. Use of proton pump inhibitors is not associated with Vitamin B12 deficiency and in older hospital patients: A case control study. *EGM.* 2011; 2: 253–255.
161. Dharmarajan T. S, Kanagala M. R, Murakonda P, Lebelt A. S, Norkus E. P. Do Acid-Lowering Agents Affect Vitamin B12 Status in Older Adults?. *J Am Med Dir Assoc.* 2008; 9: 162–167.

162. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA. 2013; 310: 2435-2442.
163. Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? Am J Clin Nutr 2009; 89: 693S-6S.
164. Gomez-Cabello A, Pedrero-Chamizo R, Olivares PR, Luzardo L, Juez-Bengoechea A, Mata E, Albers U, Aznar S, Villa G, Espino L, Gusi N, González-Gross M, Casajus JA, Ara I. Prevalence of overweight and obesity in non-institutionalized people aged 65 or over from Spain: the elderly EXERNET multi-centre study. Obes Rev. 2011; 12: 583-92.
165. World Health Organization. [Consultado: 19 mayo 2015] Disponible en: <<http://www.who.int/ageing/about/facts/es/>>
166. Gómez-Cabello A, Vicente Rodríguez G, Vila-Maldonado S, Casajús JA y Ara I. Envejecimiento y composición corporal: la obesidad sarcopénica en España. Nutr Hosp. 2012; 27:22-30.
167. Roche España. [Consultado: 08 agosto 2015] Disponible en: <[https://pim-eservices.roche.com/eLD/\(S\(zhnupy32va3seok4sugkxco\)\)/es/es/Documents/GetDocument?documentId=0aec31df-a6c8-e411-a8af-00215a9b0ba8&referrer=Dialog](https://pim-eservices.roche.com/eLD/(S(zhnupy32va3seok4sugkxco))/es/es/Documents/GetDocument?documentId=0aec31df-a6c8-e411-a8af-00215a9b0ba8&referrer=Dialog)>
168. Roche España. [Sitio en internet]. [Consultado: 08 agosto 2015] Disponible en: <[https://pim-eservices.roche.com/eLD/\(S\(zhnupy32va3seok4sugkxco\)\)/es/es/Documents/GetDocument?documentId=37da1833-16fe-e411-598e-00215a9b3424&referrer=Dialog](https://pim-eservices.roche.com/eLD/(S(zhnupy32va3seok4sugkxco))/es/es/Documents/GetDocument?documentId=37da1833-16fe-e411-598e-00215a9b3424&referrer=Dialog)>
169. Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group, Geneva. World Health Organization, 1968. (WHO Technical Report Series, No.405). [Sitio en internet]. [Consultado: 10 agosto 2015] Disponible en: <<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en/>>
170. Interpretación del hemograma automatizado: claves para una mejor utilización de la prueba. Campuzano- Maya G. Medicina&Laboratorio. 2013; 19:11-68

171. OMEGA 3mil. Sistema de Gestión de Laboratorio. Roche Diagnostics España.
172. Manual de formación en seguridad para profesionales de la sanidad. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat, 2003.
173. Conselleria de Sanidad Comunidad Valenciana. [Sitio en internet]. [Consultado: 16 julio 2015] Disponible en: <<http://www2.san.gva.es/prof/bcalidadyacred/abucasiscalidad.html>>
174. Fisterra [Internet]. Anemia perniciosa. [Sitio en internet]. [Consultado: 26 enero 2015] Disponible en: <<http://www.fisterra.com/quias-clinicas/anemia-perniciosa/>>
175. Salinas M, Lopez-Garrigos M, Asencio A, Lugo J, Gutiérrez M, Flors L, et al. Alert value reporting: a new strategy for patient safety. Clin Biochem. 2013; 46:245-249.
176. Pita Fernández, S. Epidemiología. Conceptos básicos. En: Tratado de Epidemiología Clínica. Madrid; DuPont Pharma, S.A.; Unidad de epidemiología Clínica, Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Alicante: 1995. p. 25-47.
177. Wright JD, Bialostosky K, Gunter EW, Carroll MD, Najjar MF, Bowman BA, et al. Blood folate and vitamin B#12#: United States, 1988-94. Vital Health Stat 1998; 11:1-78.
178. Tungtrongchitr R, Pongpaew P, Phonrat B, Chanjanakitskul S, Paksanont S, Migasena P, et al. Vitamin B#12#, folic acid, ferritin and haematological variables among Thai construction site workers in urban Bangkok. J Med Assoc Thai. 1995; 78:5-10.
179. Rissanen PM, Laakkonen EI, Suntioinen S, Penttilä IM, Uusitupa MI. The nutritional status of Finnish home-living elderly people and the relationship between energy intake and chronic diseases. Age Ageing. 1996; 25:133-138.
180. McEvoy CT, Temple N, Woodside JV. Vegetarian diets, low---meat diets and health: a review. Public Health Nutrition. 2012; 15: 2287–2294.
181. Sabate J, Wien M. Vegetarian diets and childhood obesity prevention. Am J Clin Nutr. 2010; 91:1525S-1529S.

182. Bradford GS, Taylor CT. Omeprazole and vitamin B12 deficiency. *Ann Pharmacother.* 1999; 33:641-643.
183. Thomson A, Sauve M, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol.* 2010; 16:2323-2330.
184. García del Pozo J. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). *IT del Sistema Nacional de Salud.* 2009; vol. 33, n.º 2.
185. Fistera [Internet]. Anemia perniciosa. [Consultado: 04 noviembre 2015]. Disponible en: <<http://www.fistera.com/guias-clinicas/macrocitosis/#21491>>
186. Salinas M, López-Garrigós M, Flores E, Uris J, Leiva-Salinas C; Pilot Group of Appropriate Utilization of Laboratory Tests (REDCONLAB) working group. Potential over request in anemia laboratory tests in primary care in Spain. *Hematology.* 2015; 20:368-373.
187. Salinas M, López-Garrigós M, Pomares F, Lugo J, Asencio A, López-Penabad L et al. Serum Calcium (S-Ca), the Forgotten Test: Preliminary Results of an Appropriateness Strategy to detect Primary Hyperparathyroidism (pHPT). *Bone.* 2013 ;56:73-76
188. Salinas M. Knowledge is not enough the Prominence of the Laboratory in Clinical Decision Making Through Creative Imagination, Communication and leadership. *Journal of Hematology &Thromboembolic Diseases.* 2013; 1:3
189. Hutto BR. Folate and cobalamin in psychiatric illness. *Compr Psychiatry.* 1997; 38:305-314.
190. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MM. Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. *Am J Psychiatry.* 2002; 159:2099-2101.
191. D. A. Janneke BrouwerDAJ, Welten HTME, et al. Plasma folic acid cutoff value, derived from its relationship with homocyst(e)ine. *Clinical Chemistry.* 1998; 44:1545–1550.
192. Herrmann W. The importance of hyperhomocysteinemia as a risk factor for diseases: an overview. *Clin Lab.* 2001; 39: 666-674.

193. Moloney TW, Rogers DE. Medical technology: a different view of the contentious debate over costs. *N Engl J Med*. 1979;301:1413–1419
194. 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.
195. Salinas M, López-Garrigós M, Uris J, on behalf of the Pilot Group of the Appropriate Utilization of Laboratory Tests (REDCONLAB) working group. Differences in laboratory requesting patterns in Emergency Department in Spain. *Ann Clin Biochem*. 2013; 50:353-359.
196. Lumbreras B, López-Garrigos M, Salinas M. Variation in prostate specific antigen (PSA) test ordering in primary care centers: tendencies 2002-2009. *Clin Lab*. 2012; 58:573-577.
197. Salinas M, Lopez Garrigós M, Pomares F, Ruiz-Palomar JM, Santo-Quiles A, Lopez-Penabad L, et al. An evaluation of hemoglobin A1c tests ordering patterns in a primary care setting. *Lab Med*. 2012; 43:44-46.
198. Salinas M, Lopez-Garrigos M, Diaz 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; 116:247-251.
199. Salinas M, López-Garrigós M, Carratala A, Aguado C, Díaz J, Ortuño M, et al. Evaluación del patrón de solicitud de hemoglobina glucosilada por Atención Primaria: estudio piloto regional en la Comunidad Valenciana. *Endocrinol Nutr*. 2011; 58:219-223.
200. Salinas M, López-Garrigós M, Miralles F, Chinchilla V, Ortuño M, Aguado C, et al. Evaluación de la solicitud de antígeno prostático específico por Atención Primaria: estudio piloto regional en la Comunidad Valenciana. *Arch Esp Urol*. 2011; 64:435-440.
201. Salinas M, Maite López-Garrigós, Joaquín Uris on behalf of the Pilot Group of the Appropriate Utilization of Laboratory Tests (REDCONLAB) working group. Primary care use of laboratory tests in Spain: measurement through appropriateness indicators. *Clin Lab*. 2014; 60:483-940.

202. Diaz Fernandez J, Ortolá Devesa J, López-Garrigós MT, Miralles Dolz F, Salinas La Casta M. Propuestas para un uso adecuado del Laboratorio clínico. *Todo Hospital*. 2011; 270:89-92.
203. Salinas M, López-Garrigós M, Yago M, Vinuesa C, Sastre J, Ortolá J, et al. Estudio piloto regional de evaluación de las solicitudes de pruebas urgentes al laboratorio en la Comunidad Valenciana. *Todo Hospital*. 2011; 270:93-96.
204. Salinas M, López-Garrigós M, Chinchilla L, Ortuño M, Aguado C, Marcaida G, et al. Variabilidad en la solicitud de pruebas a laboratorio por Atención Primaria: estudio piloto regional en la Comunidad Valenciana. *Gestión y Evaluación de Costes Sanitarios*. 2010; 11:1-12.
205. 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
206. Mahl TC. Approach to the patient with abnormal liver tests. *Lippincotts PrimCare Pract*. 1998; 2:379-389.
207. Lee TH, Kim WR, Poterucha JJ. Evaluation of elevated liver enzymes. *Clin Liver Dis*. 2012; 16:183-198.
208. Maier KP. The patient with slightly increased liver function tests. *Praxis (Bern 1994)*. 2005; 94:139-43.
209. Krier M, Ahmed A. The asymptomatic outpatient with abnormal liver function tests. *Clin Liver Dis*. 2009; 13:167-177.
210. Rang M. The Ulysses syndrome. *Can Med Assoc J*. 1972; 106:122–123.
211. Tryding N, Hultdin J, Larsson A. Continuing education is the correct way to influence the use of laboratory analyses. *Lakartidningen* 2004; 101:495–496.
212. Salinas M, López-Garrigós M, Pomares F, Lugo J, Asencio A, López-Penabad L, Dominguez JR, Leiva-Salinas C. Serum Calcium (S-Ca), the Forgotten Test: Preliminary Results of an Appropriateness Strategy to detect Primary Hyperparathyroidism (pHPT). *Bone*. 2013; 56:73-76.

213. 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; 65:928-933.
214. Salinas La Casta M, Flores Pardo E, Lugo Arocena J, Uris J. Disminución de la demanda de laboratorio tras modificación del formato de solicitud. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:716.
215. Hawkins RC. Laboratory turnaround time. *Clin Biochem Rev*. 2007; 28:179-194.
216. Steindel SJ, Howanitz PJ. Physician satisfaction and emergency department laboratory test turnaround time. *Arch Pathol Lab Med*. 2001; 125:863-871.
217. Salinas M, López-Garrigós M, Yago M, Ortuño M, Díaz J, Marcaida G, et al. Estudio piloto regional de evaluación del tiempo de respuesta de laboratorio según el tipo de cliente. *Rev Calid Asist*. 2011; 26:104-110.
218. Salinas M, Lugo J, Gutierrez M, Borrás F, Llorca F. Tiempo de respuesta en el laboratorio de urgencias. Comparación de dos años consecutivos. *Todo Hospital*. 1998;146:253-257
219. Salinas M, López-Garrigós M, Gutierrez M, Lugo J, Llorca F. Stat laboratory timeliness management according to clinician needs. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49:331-333
220. Novis DA, Jones BA, Dale JC, et al. Biochemical markers of myocardial injury test turnaround time: a College of American Pathologists Q-Probes study of 7020 troponin and 4368 creatine kinase-MB determinations in 159 institutions. *Arch Pathol Lab Med*. 2004; 128:158–164.
221. Steindel SJ. Timeliness of clinical laboratory tests. A discussion based on five College of American Pathologists Q-Probe studies. *Arch Pathol Lab Med*. 1995; 119:918–922.
222. Salinas M, Flores E, Lugo J, Gutierrez M y Uris J. Retrospective Study of Critical Values: Agreement and Improvement. *Lab Med*. 2008; 39:413-417.
223. Lundberg GD. When to panic over abnormal values. *MLO Med Lab Obs*. 1972; 4:47-54.

-
224. International Organization for Standardization. ISO 15189:2007: Medical laboratories: particular requirements for quality and competence. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2007.
 225. Yackel TR, Embi PJ. Unintended errors with EHR-based result management: a case series. *J Am Med Inform Assoc.* 2010; 17:104–107.
 226. Hamill SD. Transplant error finds more at fault: a probe into the UPMC kidney transplant error found a nephrologist was also to blame. Pittsburgh (PA): Pittsburgh Post Gazette; 2011.
 227. Stankovic AK. The laboratory is a key partner in assuring patient safety. *Clin Lab Med.* 2004; 24:1023-1035.
 228. Golemboski K. Improving patient safety: lessons from other disciplines. *Clin Lab Sci.* 2011; 24:114-119.
 229. Kay J. Technology to improve quality and accountability. *Clin Chem Lab Med.* 2006; 44:719-723.
 230. Lippi G, Plebani M. Informatics aids to reduce failure rates in notification of abnormal outpatient test results. *Arch Intern Med.* 2009; 169:1815.
 231. Salinas M, Flores E, Lugo J, López Garrigós M. Reporting test results in hemolyzed samples from primary care patients. *Clin Biochem.* 2009; 42:1204.
 232. Haverstick DM. Critical value called, read-back obtained [editorial]. *Am J Clin Pathol.* 2004; 121:790-791.
 233. Valenstein P. A proposed national dataset of 8 key quality indicators. In: Program and abstracts of the CLMA/ASCP ThinkLab '05 Conference & Exhibition; March 5-8, 2005; Chicago, IL. Session 627