

ORIGINAL

Gestión de las peticiones de NT-proBNP y procalcitonina mediante reglas computarizadas basadas en criterios clínicos



José Luis Martín Calderón^{a,*}, Fernando Bustos Guadaño^a, Julia Varona Pérez^a y Ricardo Juárez González^b

^a Servicio de Análisis Clínicos, Hospital General Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo, España

^b Servicio de Urgencias, Hospital General Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo, España

Recibido el 16 de mayo de 2014; aceptado el 23 de noviembre de 2014

PALABRAS CLAVE

NT-proBNP;
Procalcitonina;
Sepsis;
Insuficiencia
cardiaca;
Gestión de
laboratorio

Resumen

Introducción: El péptido natriurético cerebral y su fragmento aminoterminal (NT-proBNP) se secretan en respuesta al incremento de la presión arterial y sobrecarga de volumen. Presenta un elevado valor predictivo negativo para el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca, correlacionándose con su grado de severidad. La procalcitonina es un biomarcador que aumenta su concentración en el plasma de pacientes sépticos, y permite diferenciar infecciones bacterianas frente a otras etiologías, siendo su concentración proporcional a la gravedad de la sepsis. Ambos biomarcadores presentan un elevado precio, que no hace aconsejable su uso indiscriminado. En el presente trabajo hemos propuesto un protocolo de petición para los 2 biomarcadores, basado en los criterios clínicos, con el fin de filtrar adecuadamente las peticiones a través del sistema informático del laboratorio (SIL).

Método: Se diseñaron volantes de petición basados en la guía de la insuficiencia cardiaca de la European Society of Cardiology, para el NT-proBNP y en la guía de la Society of Critical Care Medicine para procalcitonina, puntuándose cada uno de los ítems considerados. Mediante reglas informáticas se excluyeron las peticiones cuya puntuación fuese inferior a un determinado valor. Para ambos biomarcadores se excluyeron aquellas peticiones que no procedían de los servicios clínicos implicados.

Resultados: Se solicitaron un total de 140 peticiones para el NT-proBNP y 339 para la procalcitonina. Para la procalcitonina se excluyeron 32 peticiones (4,42%) y para el NT-proBNP 4 peticiones (9,43%).

Conclusiones: El diseño de una petición específica para NT-proBNP y procalcitonina es una herramienta eficaz para controlar el gasto.

© 2014 AEEM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlmartinc@sescam.jccm.es (J.L. Martín Calderón).

KEYWORDS

NT-proBNP;
Procalcitonin;
Sepsis;
Heart failure;
Laboratory
management

NT-proBNP and procalcitonin request management using computerized rules based on clinical criteria**Abstract**

Background: Type B natriuretic peptide and its N-terminal fragment (NT-proBNP) are secreted in response to an increase in blood pressure and volume overload. NT-proBNP shows a high negative predictive value for heart failure and correlates with the level of severity. Procalcitonin is a biomarker over-expressed in septic patients, which enables bacterial infections to be distinguished from other etiologies, as its concentration is proportional to sepsis severity. Both biomarkers are expensive, thus its indiscriminate use is not advisable. A request protocol based on clinical criteria is presented for both biomarkers, in order to filter the requests using the laboratory informatics system (LIS).

Methods: The request forms were designed following the heart failure guidelines of European Society of Cardiology for NT-proBNP, and the guidelines of Society of Critical Care Medicine for procalcitonin, giving a score for each item. Using computerized rules, requests with a score lower than a specific cut-off value were excluded. In addition requests from clinical departments not involved in critical patient care were rejected.

Results: A total of 140 requests were received for NT-proBNP, with 339 for procalcitonin. Of these 32 (9.43%) were rejected for procalcitonin, and 4 (2.8%) for NT-proBNP. It can be concluded that the design of a specific request form for NT-proBNP and procalcitonin is an efficient tool for the cost management.

© 2014 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años la demanda de pruebas de laboratorio por parte de los clínicos ha crecido exponencialmente sin que haya una correlación con la actividad hospitalaria¹. Esta creciente demanda de los test de laboratorio ha llevado en algunas ocasiones a la solicitud de pruebas inapropiadas, es decir, aquellas que son demandadas sin tener claro cómo van a ser utilizadas en beneficio del paciente^{1,2}. Esto genera un incremento importante del gasto sanitario, no solo del asociado al laboratorio, sino también del generado por otras pruebas diagnósticas que puedan solicitarse como consecuencia de hallazgos analíticos inesperados no derivados del proceso patológico que sufre el paciente². Por todo ello el laboratorio es un área crucial en lo que se refiere a disminuir costes y aumentar eficiencia. Por ejemplo, en el Reino Unido se estima un ahorro potencial del 20% por parte del laboratorio a pesar del incremento interanual del 8-10% de la carga de trabajo³. Esto requiere la implicación del analista clínico en la gestión de la demanda, tanto en la reducción del volumen de las peticiones como en la generación de test apropiados cuando es necesario³. En este campo, todavía incipiente de la gestión de la demanda analítica, que requiere dedicación y valentía por parte del profesional de laboratorio, se han realizado recientemente, algunas aportaciones de interés en nuestro país⁴.

Los péptidos natriuréticos son hormonas con propiedades vasodilatadoras y natriuréticas secretadas por el corazón que pueden considerarse antagonistas fisiológicos del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático^{5,6}. El péptido natriurético que ha demostrado mayor interés diagnóstico y pronóstico es el péptido natriurético tipo B, también llamado péptido natriurético

cerebral (BNP), aislado inicialmente en cerebro porcino^{5,6}. El BNP se sintetiza como prohormona de 134 aminoácidos (el pre-proBNP) que se procesa mediante escisión proteolítica para producir proBNP. Cuando hay un estímulo para la síntesis, como es el incremento de la tensión en la pared del cardiomiocito, el proBNP se escinde de forma equimolecular en 2 fragmentos: a) la molécula biológicamente activa (BNP) de 32 aminoácidos y b) el segmento aminoterminal (NT-proBNP) de 76 aminoácidos⁷. Hay diferencias entre los 2 péptidos en cuanto a su semivida plasmática (120 min para el NT-proBNP frente a 20 min del BNP), modo de eliminación (aclaramiento renal frente a unión a receptores catabólicos) y estabilidad *in vitro*^{8,9}, pero las guías clínicas publicadas por las sociedades cardiológicas internacionales consideran aceptable el uso de cualquiera de los 2 péptidos para el diagnóstico y pronóstico de la insuficiencia cardíaca⁷.

Las concentraciones de BNP o de NT-proBNP presentan un elevado valor predictivo negativo para descartar la insuficiencia ventricular izquierda, en pacientes con disnea aguda que acuden a Urgencias^{10,11}. Además la concentración de estos péptidos se correlaciona con el grado de severidad de la New York Heart Association (NYHA)¹². Aunque la sensibilidad diagnóstica es elevada, la especificidad es muy mejorable^{12,13} debido a la presencia de falsos positivos en enfermedades no cardíacas como el embolismo pulmonar, enfermedades metabólicas o insuficiencia renal. Por ello es esencial la selección de los pacientes con arreglo a una elevada probabilidad pretest, lo que indica que estas determinaciones no deben reemplazar a la evaluación clínica convencional por parte del médico⁷. El diagnóstico definitivo de insuficiencia cardíaca vendrá dado por la ecocardiografía, pero debido a que se trata de una técnica cara, que requiere el concurso de un ecografista experto y que no

está disponible normalmente en Urgencias, el uso de biomarcadores como los péptidos natriuréticos es muy útil para descartar la disnea de origen no cardíaco. Por otro lado el NT-proBNP presenta un valor pronóstico bien establecido, que puede servir para la estratificación del riesgo, así como para guiar el tratamiento con diuréticos, β -bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina II^{12,13}, si bien esta última utilidad no está recogida aún en las guías clínicas.

La procalcitonina (PCT) es un polipéptido de 116 aminoácidos que tiene un origen común con la hormona calcitonina, ya que procede de la expresión del gen *CALC-I*, a partir de una molécula la precursora, la preprocalcitonina. En condiciones fisiológicas este gen se expresa casi exclusivamente en las células C del tiroides¹⁴. Sin embargo hay ciertos estímulos que propician la expresión extratiroides del gen *CALC-I*, como las endotoxinas bacterianas y las citocinas proinflamatorias^{14,15}. En consecuencia, la PCT es un biomarcador cuya concentración aumenta en el suero de pacientes sépticos, y permite diferenciar infecciones bacterianas frente a otras causas de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), lo que la dota de un mayor rendimiento diagnóstico frente al marcador clásicamente utilizado, la proteína C reactiva que aumenta su concentración en cualquier situación inflamatoria sin discriminar procesos víricos, bacterianos o no infecciosos^{16,17}. Además la PCT presenta la ventaja de su mayor precocidad, con un aumento de su concentración a las 2-3 h tras el estímulo infeccioso, con un pico plasmático a las 6-12 h, y una semivida plasmática de 25 h, mientras que la proteína C reactiva comienza a aumentar a las 12 h, con un pico hacia las 24 h, volviendo a los valores normales hacia los 3-4 días^{14,16}. Por otro lado la concentración plasmática de PCT se correlaciona con la gravedad de la sepsis¹⁷. Asimismo en diversos trabajos se ha demostrado la utilidad de la PCT como guía de la terapia antibiótica, reduciendo la prescripción de antimicrobianos y acortando significativamente la duración del tratamiento^{18,19}.

El problema del uso rutinario de estos 2 biomarcadores es su elevado precio, que no hace aconsejable el utilizarlos indiscriminadamente. Además su rendimiento diagnóstico mejora considerablemente cuando se hace una correcta selección de la población basada en criterios clínicos, pudiéndose ahorrar costes en cuidados médicos y en días de ingreso^{20,21}.

En el presente trabajo proponemos un protocolo de petición para cada uno de estos biomarcadores, basados en los criterios diagnósticos de insuficiencia cardíaca⁷ y sepsis²² respectivamente, con el fin de filtrar a partir de reglas automatizadas creadas en el sistema informático del laboratorio (SIL) las peticiones adecuadas según datos clínicos, así como establecer un cribado por el servicio peticionario.

Material y métodos

Se diseñó un volante de petición específico para el NT-proBNP, que se puede descargar e imprimir desde la Intranet del hospital para ser cumplimentado manualmente. El diseño del volante está basado en la guía del manejo de la insuficiencia cardíaca de 2012 de la European Society

of Cardiology⁷. Los ítems incluidos fueron: disnea, edemas periféricos o hepatomegalia, presencia de signo hepatoyugular, estertores pulmonares, soplos cardíacos y anomalías electrocardiográficas o cardiomegalia, así como el grado NYHA. Cada uno de estos signos recibe un punto, excepto el grado que se puntúa del 1 al 4. Se creó como prueba concurrente la puntuación obtenida al sumar todos los apartados. Mediante reglas informáticas se excluyeron las peticiones cuya puntuación fuera inferior a 4. Además se configuró en el SIL una regla para excluir todos aquellos servicios peticionarios que no fuesen Cardiología, Neumología, Medicina Interna, Urgencias y UCI. La medición de NT-proBNP se hizo en sangre total anticoagulada con EDTA tripotásico mediante un fluoroinmunoanálisis que utiliza 2 anticuerpos, uno de captura y otro trazador unido a un quelato de europio que da lugar al desarrollo de fluorescencia. La medida se llevó a cabo en el analizador AQT90 FLEX (RADIOMETER®).

Para la PCT se diseñó un volante, imprimible desde la Intranet de nuestro centro para su cumplimentación manual, basado en la redefinición de sepsis de la International Sepsis Definition Conference²², considerando como ítems cada uno de los signos del SRIS: taquipnea (más de 20 respiraciones por minuto) o hiperventilación (pCO_2 arterial inferior a 32 mmHg), taquicardia (más de 90 latidos por minuto), fiebre o hipotermia (más de 38 °C o menos de 36 °C), leucocitosis o leucopenia (más de 12.000 leucocitos/mm³ o menos de 4.000 leucocitos/mm³), de tal modo que cada uno de ellos recibe un punto en caso de estar presente. Se creó una prueba concurrente donde se registró la puntuación global obtenida y mediante una regla informática se excluyeron aquellas peticiones cuya puntuación fuese inferior a 2. Las peticiones que no procedían de los servicios de Urgencias, UCI, Medicina Interna, Neumología o Cirugía fueron excluidas. En ambos casos se empleó el SIL OMEGA 3000 (Roche Diagnostics). En las figuras 1 y 2 se recogen los volantes de petición diseñados para NT-proBNP y PCT. En las figuras 3-6 se recoge la sintaxis de las reglas de exclusión según la puntuación obtenida en la prueba concurrente y según los servicios peticionarios. La medición de PCT se llevó a cabo mediante un procedimiento inmunocromatográfico tipo sándwich que proporciona valores semicuantitativos. Se utilizan 2 anticuerpos, uno de captura y otro trazador unido con oro coloidal que desarrolla la coloración de la banda cuya intensidad de color nos indica la concentración de PCT según una escala. El test ofrece solo 4 posibles resultados: 1) negativo: concentración inferior a 0,5 ng/mL; 2) concentración entre 0,5 y 2 ng/mL; 3) concentración entre 2 y 10 ng/mL; 4) concentración superior a 10 ng/mL.

Resultados

Se examinó el periodo comprendido entre agosto de 2012 (fecha de introducción de las pruebas en el laboratorio) y abril de 2013, incluyéndose un total de 140 peticiones para el NT-proBNP y 339 para la PCT. En el caso de la PCT se excluyeron 32 peticiones (9,43%). Para el NT-proBNP se excluyeron 4 peticiones (2,8%). El resumen de resultados se expone en la tabla 1.

PETICIÓN DE NT-PROBNP EN PLASMA (TUBO MALVA, EDTA)

Nombre del paciente

NHC

Servicio

Criterios de diagnósticos de insuficiencia cardíaca (Guía de la Sociedad Española de Cardiología 2012)

Item	Sí	No
Disnea		
Taquicardia o taquipnea		
EKG sugestivo o cardiomegalia		
Soplos cardíacos		
Edemas, Derrame pleural		
Grado NYHA (de 1 a 4)		

Puntuación total -----

Nombre y firma del médico petionario

Figura 1 Solicitud diseñada para la petición de NT-proBNP según los criterios de la European Society of Cardiology (2012).

Discusión

El actual incremento de las peticiones analíticas por parte de los clínicos debido a una medicina cada vez más *defensiva*, así como la creciente necesidad de los laboratorios hospitalarios de adecuarse a sus limitados recursos

PETICIÓN DE PROCALCITONINA EN PLASMA (TUBO VERDE, HEPARINA LITIO)

Nombre del paciente

NHC

Servicio

Criterios de la conferencia de la SCCM (*Society of Critical Care Medicine*) de 2003

Item	Sí	No
Fiebre o hipotermia (> 38 o $< 36^{\circ}\text{C}$)		
Taquicardia (> 90 lpm)		
Taquipnea (> 24 rpm)		
Leucocitosis (> 12.000) o leucopenia (< 4.000)		

Puntuación total -----

Nombre y firma del médico petionario

Figura 2 Solicitud creada para la petición de la procalcitonina según los criterios de la International Sepsis Definition Conference (2001). Cada ítem recibe una puntuación de un punto.

económicos hacen necesaria la utilización de todas las herramientas y metodologías de gestión que tienen a su alcance. No en vano los costes generados por el laboratorio suponen el 6% del gasto hospitalario para los pacientes quirúrgicos y el 9% para los pacientes exclusivamente en tratamiento médico²³. Esta necesidad de controlar el gasto ante la presión petionaria es especialmente importante en el caso de pruebas caras, como son los péptidos natriuréticos y la PCT.

La mayoría de estudios económicos sobre NT-proBNP se dirigen a evidenciar el ahorro que supone realizar la determinación frente al ecocardiograma^{20,24,25} o su impacto en la

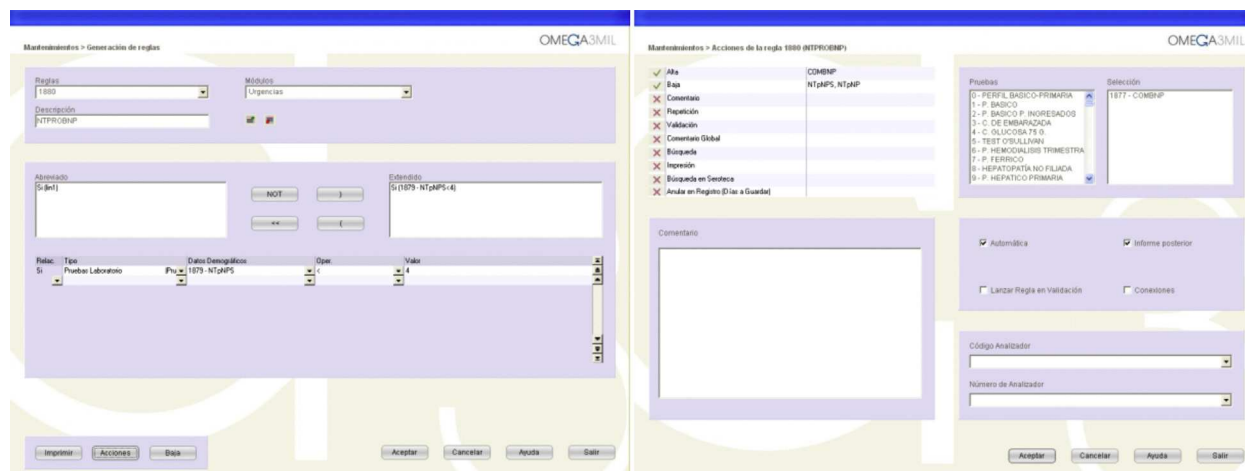


Figura 3 Regla de exclusión de NT-proBNP según puntuación.

The screenshot displays the 'Mantenimiento > Generación de reglas' interface for rule 1978. The rule is titled 'NTPROBNP SERVICIOS'. The 'Activado' field is set to 'Si (b1 AND b2 AND b3 AND b4 AND b5 AND b6 AND b7) AND (b8 AND b9)'. The 'Extensión' field is set to 'Si (Cod servicio=CAR) AND (Cod servicio=NML AND Cod servicio=MR) AND (Cod servicio=MRV AND Cod servicio=RS) AND (Cod servicio=CA) AND (Cod servicio=CA) AND (1980- NTproP)'. The 'Relaci.' table lists various data types and their corresponding values. The 'Acciones' section on the right includes checkboxes for 'Alto', 'Bajo', 'Comentario', 'Repetición', 'Validación', 'Comentario Global', 'Inspección', 'Búsqueda', 'Búsqueda en Síntesis', and 'Añadir en Registro (Días a Guardar)'. The 'Pruebas' section lists various tests, and the 'Selección' section shows the selected tests. The 'Código Analizador' and 'Número de Analizador' fields are also visible.

Figura 4 Regla de exclusión de NT-proBNP por servicio peticionario.

The screenshot displays the 'Mantenimiento > Generación de reglas' interface for rule 2500. The rule is titled 'PCT'. The 'Activado' field is set to 'Si (b1)'. The 'Extensión' field is set to 'Si (2501- PCT<2)'. The 'Relaci.' table lists various data types and their corresponding values. The 'Acciones' section on the right includes checkboxes for 'Alto', 'Bajo', 'Comentario', 'Repetición', 'Validación', 'Comentario Global', 'Inspección', 'Búsqueda', 'Búsqueda en Síntesis', and 'Añadir en Registro (Días a Guardar)'. The 'Pruebas' section lists various tests, and the 'Selección' section shows the selected tests. The 'Código Analizador' and 'Número de Analizador' fields are also visible.

Figura 5 Regla de exclusión de PCT según puntuación.

reducción de días de hospitalización²⁶. En el caso de la PCT hay varios estudios que evalúan el coste-efectividad de la antibioterapia guiada por el biomarcador frente al método convencional²⁷, en el acortamiento de los días de terapia

antibiótica, así como en la reducción de costes en las unidades de intensivos²⁸. Sin embargo no hemos encontrado estudios que evalúen el impacto económico desfavorable de la utilización masiva de estos biomarcadores en pacientes

The screenshot displays the 'Mantenimiento > Generación de reglas' interface for rule 2501. The rule is titled 'PCTAL SERVICIOS'. The 'Activado' field is set to 'Si (b1 AND b2 AND b3 AND b4 AND b5 AND b6 AND b7) AND (b8)'. The 'Extensión' field is set to 'Si (Cod servicio=NEO AND (Cod servicio=RS) AND (Cod servicio=MR) AND (Cod servicio=MRV) AND (Cod servicio=CA) AND (Cod servicio=CA) AND (1980- NTproP)'. The 'Relaci.' table lists various data types and their corresponding values. The 'Acciones' section on the right includes checkboxes for 'Alto', 'Bajo', 'Comentario', 'Repetición', 'Validación', 'Comentario Global', 'Inspección', 'Búsqueda', 'Búsqueda en Síntesis', and 'Añadir en Registro (Días a Guardar)'. The 'Pruebas' section lists various tests, and the 'Selección' section shows the selected tests. The 'Código Analizador' and 'Número de Analizador' fields are also visible.

Figura 6 Regla de exclusión de PCT según servicio peticionario.

Tabla 1 Rechazos de peticiones de NT-proBNP y PCT generados mediante las reglas informáticas

	Peticiones totales	Rechazos por reglas SIL (%)
NT-proBNP	140	4 (2,8)
PCT	339	32 (9,43)

que no presentan una probabilidad pretest elevada. El precio por determinación de NT-proBNP, teniendo en cuenta el coste del reactivo en nuestro centro, es de 12,85 €, mientras que para la PCT es 9,35 €. La unidad de tiempo usada en los estudios económicos de pruebas de laboratorio es el minuto²⁹, por lo que si tenemos en cuenta que el coste por minuto para un facultativo en nuestro centro es de 0,75 € y para un técnico especialista de 0,37 € y que el tiempo unitario empleado en el NT-proBNP es de un minuto para el facultativo y 3 min para el técnico de laboratorio resulta que el coste total del NT-proBNP es en nuestro centro de 14,71 €. Del mismo modo el tiempo unitario en el caso de la PCT es de un minuto para el facultativo y 4 min para el técnico, por lo que el coste real de la prueba es 11,58 €. Esto significa que en términos absolutos el ahorro debido a la gestión de estas peticiones mediante reglas automatizadas en el periodo estudiado es para el NT-proBNP de 58,84 € y para la PCT de 370,56 €, lo que hace un total de 429,4 €.

Como limitación de este modelo de gestión de demanda analítica indicamos la ausencia de un diseño específico para la petición de PCT en Pediatría, a pesar de que existen unos criterios de definición de sepsis que no coinciden exactamente con los de los adultos³⁰. Ello es debido a la complejidad de establecer 2 volantes distintos en el hospital para la solicitud de una prueba. Quizá sea un área de mejora para el futuro. Hasta el momento está funcionando correctamente la solicitud actual, complementada con la comunicación personal entre analista y pediatra, que nunca debe faltar. En el caso de la PCT también hay que señalar que las reglas de exclusión solo se aplican al momento del diagnóstico, ya que somos conscientes de que una vez establecido el tratamiento antibiótico se pueden no cumplir los criterios de sepsis y sin embargo sigue siendo necesaria la determinación de este biomarcador para monitorizar la eficacia del tratamiento. Esta circunstancia es advertida por el médico, ya que una vez clasificado el paciente como séptico se le asigna el código de sepsis, lo que sirve al laboratorio para realizar esta prueba, cumpla o no los criterios de SRIS.

En nuestra opinión el diseño de una petición específica para NT-proBNP y PCT es una herramienta eficaz para controlar el gasto del laboratorio. Aunque el porcentaje de rechazo generado por las reglas informáticas parece discreto, hospitales de tamaño similar al nuestro (330 camas) realizan alrededor de 450 determinaciones mensuales de NT-proBNP y 100 de PCT mientras que nuestro laboratorio realiza una media de 17 determinaciones mensuales NT-proBNP y 38 de PCT. En nuestra opinión esto se debe al efecto disuasorio que supone la existencia de un formulario específico de petición para estas pruebas, que además debe descargarse desde la Intranet del hospital, frente a la petición totalmente liberalizada de otros centros. Esta consideración nos lleva a un

ahorro mucho más importante, cercano a los 7.000 € mensuales.

Además debemos tener en cuenta que el uso indiscriminado del NT-proBNP puede llevar a resultados falsos positivos en situaciones no relacionadas con el deterioro de la función ventricular, lo que podría dar lugar a la indicación de una ecocardiografía en pacientes que no presenten una probabilidad pretest elevada. Si tenemos en cuenta que en nuestro centro el coste por paciente de una ecografía es de 60 €, veremos que el ahorro no solo afecta al gasto del laboratorio, sino al relacionado con otras pruebas diagnósticas.

En conclusión, la introducción de formularios específicos basados en criterios clínicos para las pruebas especialmente costosas puede generar un ahorro importante en los gastos asignados a las unidades de laboratorio. Además la introducción de reglas informáticas automatizadas supone una gestión cómoda y eficaz de las peticiones, especialmente en laboratorios de urgencias como el nuestro donde no hay facultativo de presencia física las 24h, circunstancia que será cada vez más frecuente debido a la actual política de austeridad de las administraciones públicas. No obstante, el modelo propuesto no es totalmente rígido, ya que no debe sustituir a la necesaria comunicación entre clínico y analista, que puede aportar datos no contenidos en el formulario y que hagan conveniente estas determinaciones aunque no se cumpla la puntuación. Sin embargo bajo nuestro punto de vista es adecuado para filtrar el uso abusivo de pruebas diagnósticas que muchas veces se solicitan al laboratorio sin la justificación necesaria.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar ningún tipo de conflicto de interés.

Bibliografía

- Smellie WSA. Demand management and test request rationalization. *Ann Clin Biochem.* 2012;49:323–36.
- Hauser RG, Shirts BH. Do we now know what inappropriate laboratory utilization is? *Am J Clin Pathol.* 2014;141:774–83.
- Fryer AA, Smellie WSA. Managing demand for laboratory tests: A laboratory toolkit. *J Clin Pathol.* 2013;66:62–72.
- Salinas M, López-Garrigós M, Pomares F. An evaluation of hemoglobin A1c test ordering patterns in primary care setting. *Lab Medicine.* 2012;43:1–5.
- Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest.* 1999;59 suppl 230:432–42.
- Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Eng J Med.* 2008;358:2148–59.
- McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart J.* 2012;33:1787–847.
- DeFilippi C, Shah K. Blood based biomarkers in heart failure: Where are we now? En: Mehra M, editor. *Clinical challenges in heart failure.* Oxford UK: Clinical Publishing; 2011. p. 181–201.
- Steiner J, Guglin M. BNP or NT-proBNP? A clinical perspective. *Int J Cardiol.* 2008;129:5–14.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak, McCord J, Hollander JE, Duc PD, et al. Rapid measurement of B type natriuretic peptide

- in the emergency diagnosis of heart failure. *N Eng J Med*. 2002;347:161-7.
11. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal pro-BNP investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005;948-54.
 12. Pfister R, Schneider CA. Natriuretic peptides BNP and NT-proBNP: Established laboratory markers in clinical practice or just perspectives. *Clin Chim Acta*. 2004;349:25-38.
 13. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor M. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2009;158:422-30.
 14. Meisner M. Procalcitonin (PCT): A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. 3rd revised. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (Ed); 2000. ISBN: 3-13-105503-0.
 15. Feezor RJ, Oberholzer C, Baker HV, Novic D, Rubinstein M, Moldawer L, et al. Molecular characterization of the acute inflammatory response to infection with gram-negative versus gram-positive bacteria. *Infect Immun*. 2003;71:5803-13.
 16. Clech C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:1166-9.
 17. Tang BMP, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:210-7.
 18. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): A multicenter randomized controlled trial. *Lancet*. 2010;375:463-74.
 19. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, von Spiegel T, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: A randomized prospective controlled trial. *Critical Care*. 2009;13:83-9.
 20. Goode KM, Clark AL, Cleland JGF. Ruling out heart failure in primary-care: The cost-benefit of pre-screening using NT-proBNP and QRS width. *Int J Cardiol*. 2008;130:426-37.
 21. Wilke MH, Grube RF, Bodmann KF. The use of a standardized PCT-algorithm reduces costs in intensive care in septic patients. A DRG-based simulation model. *Eur J Med Res*. 2011;16:543-8.
 22. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29:530-8.
 23. Young DS, Sachais BS, Jefferies LC. Laboratory cost in the context of disease. *Clin Chem*. 2000;46:967-75.
 24. Lim TK, Dwivedi G, Hayat S, Collison PO, Path FRC, Senior R. Cost effectiveness of the B type natriuretic peptide, eletrocardiography and portable echocardiography for the assessment of patients from the community with suspected heart failure. *Echocardiog J Cardiovasc Ultrasound Allied Tech*. 2007;24:228-36.
 25. Ferrandis MJ, Ryden I, Lindahl T, Larsson A. Ruling out cardiac failure: Cost-benefit analysis of a sequential testing strategy with NT-proBNP before echocardiography. *Upsala J Med Sci*. 2013;118:75-9.
 26. Rutten JHW, Steyerberg EW, Booma F, van Saase J, Deckers JW, Hoogsteden HC, et al. *Am Heart J*. 2008;156:71-7.
 27. Deliberato RO, Marra AR, Rodrigues Sanches P, Marino MDV, Santos Ferreira CE, Pasternak J, et al. Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. *Diagn Micr Infec Dis*. 2013;76:266-71.
 28. Wilke MH, Grube RF, Bodmann KF. The use of a standardized PCT-algorithm reduces costs in intensive care in septic patients. A DRG-based simulation model. *Eur J Med Res*. 2011;16:543-8.
 29. Caballé Martín I. La necesidad de asignar costes en el Laboratorio clínico. *Quim Clin*. 2004;23:423-8.
 30. Goldstein G, Giroir B, Randolph A, and the Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:1-8.