

## ORIGINAL

# Valoración del uso del índice ictérico como parámetro para la gestión de la determinación de la bilirrubina total

Ramiro Antonio Torrado Carrión\*, Luz del Mar Rivas Chacón, Verónica Cámara Hernández, Marta de Paula Ruiz y Tomás Pascual Durán

Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

Recibido el 29 de agosto de 2018; aceptado el 12 de diciembre de 2018

Disponible en Internet el 11 de febrero de 2019

## PALABRAS CLAVE

Índice ictérico;  
Bilirrubina total;  
Adecuación;  
Gestión;  
Ahorro

## Resumen

**Introducción:** El exceso de pruebas enviadas al laboratorio, en numerosas ocasiones, no aporta un valor añadido, lo que nos lleva a plantearnos su uso eficiente. La bilirrubina es una magnitud bioquímica clásica para el estudio de la alteración hepática, y el índice ictérico es una medida indirecta para la determinación semicuantitativa de la bilirrubina.

**Objetivos:** Evaluar la utilidad del índice ictérico para detectar a pacientes con concentraciones de bilirrubina en suero superiores o inferiores a 1,20 mg/dL, de manera que interese valorar la determinación de bilirrubina, y calcular el ahorro que supondría la aplicación de este algoritmo. **Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo para determinar la correlación entre el índice ictérico y la bilirrubina, y un análisis de regresión. La eficacia diagnóstica del índice ictérico se estudió mediante una curva *Receiver Operating Characteristic*, determinando el valor de corte del índice ictérico que permite discriminar valores de bilirrubina superiores e inferiores a 1,20 mg/dL. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

**Resultados y discusión:** El análisis estadístico indicó una buena correlación entre ambas variables. El estudio de eficacia diagnóstica mostró que el punto de corte índice ictérico = 2 tiene un alto valor predictivo negativo y una alta sensibilidad y especificidad.

**Conclusiones:** Los valores de índice ictérico correlacionan bien con la bilirrubina, permitiendo el cribado de la hiperbilirrubinemia. Así se evitaría realizar el 89,72% de las bilirrubinas, informándose como < 1,20 mg/dL aquellas muestras con índice ictérico  $\leq 1$ , suponiendo un ahorro importante al laboratorio.

© 2019 AEBM-ML, AEFA y SEQC-ML. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ramiroantonio.torrado@salud.madrid.org](mailto:ramiroantonio.torrado@salud.madrid.org) (R.A. Torrado Carrión).

**KEYWORDS**

Icteric index;  
Total bilirubin;  
Adequacy;  
Management;  
Savings

**Use of icteric index as a parameter for the management of the determination of total bilirubin****Abstract**

**Introduction:** As too many laboratory tests may not represent significant improvements, their efficient use should be considered. Bilirubin is a classical biochemical marker of hepatic alterations, and the icteric index is an indirect measure for the semi-quantitative determination of jaundice.

**Objectives:** To evaluate the use of the icteric index in the identification of patients with serum bilirubin concentrations with values higher or lower than 1.20 mg/dL, as well as to assess the determination of bilirubin, and to evaluate the savings that the application of this algorithm would represent.

**Material and methods:** A retrospective study was performed to determine the relationship between icteric index and total bilirubin. A regression analysis was also performed. The diagnostic efficiency of the index was studied using a *Receiver Operating Characteristic* curve to determine the cut-off value that would allow to distinguish bilirubin values higher and lower than 1.20 mg/dL. The sensitivity and specificity, positive predictive value and negative predictive value were also calculated.

**Results and discussion:** The statistical analysis showed a high correlation between both variables. The study of diagnostic efficacy showed that to use an icteric index equal to 2 as a cut-off point yields a high negative predictive value, sensitivity and specificity.

**Conclusions:** Icteric index values are well correlated with bilirubin, which allows filtering for hyperbilirubinaemia. Therefore, 89.72% of bilirubin requests would not be needed. With those samples with icteric index  $\leq 1$  subsequently being reported as  $< 1.20$  mg/dL, thus representing a savings to the laboratory.

© 2019 AEBM-ML, AEFA y SEQC-ML. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Entre las funciones del laboratorio clínico se encuentra la gestión de la información útil, precisa y a tiempo que sirve de apoyo a la clínica en el diagnóstico, prevención y seguimiento terapéutico de las enfermedades<sup>1,2</sup>. Los resultados de las pruebas solicitadas al laboratorio influyen en el 60-70% de las decisiones médicas<sup>3,4</sup>. Por tanto, el profesional del laboratorio clínico puede contribuir a mejorar los resultados en términos de eficiencia diagnóstica de los pacientes en la mayoría de las decisiones clínicas<sup>4</sup>.

En los últimos años se ha observado un aumento en la solicitud de pruebas al laboratorio, lo que se traduce en un incremento del gasto sanitario a los servicios de salud. En numerosas ocasiones, la solicitud de estas pruebas no solo no aportan un valor añadido, sino que existe la probabilidad de resultar falsos positivos, que provocan a su vez la solicitud de nuevas pruebas diagnósticas. Todo ello nos lleva a plantearnos cómo mejorar la eficiencia del laboratorio.

Para gestionar la demanda analítica de la determinación de la bilirrubina total y adecuar esta a las necesidades clínicas, es imprescindible el trabajo conjunto de los clínicos y del laboratorio, evitando el uso inapropiado de la misma.

El aumento de los niveles de bilirrubina en el organismo se conoce como hiperbilirrubinemia. Esta puede ser clínicamente indetectable, sin embargo valores de bilirrubina en suero o plasma superiores a 2-3 mg/dL conduce a su manifestación clínica, la ictericia<sup>5</sup>, coloración amarillo-anaranjada

de la piel, la esclerótica, las membranas mucosas y fluidos corporales<sup>6</sup>.

La hiperbilirrubinemia puede ser aislada, en cuyo caso suele ser debida a causas prehepáticas. Sin embargo, en otras ocasiones se asocia a otras alteraciones del perfil hepático, que suelen deberse a problemas a nivel intrahepático o posthepático<sup>5</sup>. Por tanto, la hiperbilirrubinemia puede ser causada por una variedad de trastornos, que incluyen la sobreproducción y/o la conjugación alterada de la bilirrubina, la obstrucción biliar, la inflamación hepática o trastornos hereditarios o adquiridos de aspectos concretos del procesamiento hepático de la bilirrubina.

La determinación de la bilirrubina es un indicador clásico de alteración hepática. Es inespecífica, pero dado que su metabolismo es principalmente hepático, se incluye en todos los índices de función hepática como la escala de Child-Pugh y el índice MELD<sup>5</sup>. Por este motivo es un parámetro que es demandado en gran medida por los clínicos y supone una de las pruebas analíticas más solicitadas a los laboratorios, con el consiguiente aumento del gasto sanitario.

Por otro lado, el índice ictérico es una prueba *in vitro* para la determinación semicuantitativa de la bilirrubina en suero y plasma. De manera que a través de su uso se podría realizar un algoritmo preliminar para identificar indirectamente la concentración de bilirrubina en suero o plasma, sin coste adicional.

## Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es evaluar la utilidad del índice ictérico como método para detectar a pacientes con concentraciones de bilirrubina en suero superiores al límite superior del intervalo de referencia de nuestra población adulta o inferiores a él, con el fin de valorar la realización o no de la determinación de la bilirrubina total. Y como objetivo secundario, calcular los costes de una intervención en la que se use el índice ictérico en un algoritmo para la detección de la hiperbilirrubinemia evitando la medida de la bilirrubina total.

## Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo con los valores obtenidos de índice ictérico y de bilirrubina total durante los meses de marzo, abril y mayo del 2018. Las muestras se procesaron en el autoanalizador COBAS 8000 c701 (Roche Diagnostics®).

La determinación del índice ictérico se obtuvo mediante el cálculo de las mediciones de la absorbancia en muestras diluidas con cloruro de sodio al 0,9% a 2 longitudes de onda, a 480 nm (longitud de onda primaria) y a 505 nm (longitud de onda secundaria). A partir de estos valores se obtuvo automáticamente los valores del índice ictérico de la muestra<sup>7</sup>.

Para la determinación de la bilirrubina total se usó el método diazo colorimétrico, en donde la intensidad cromática del colorante azoico rojo es directamente proporcional a la concentración de bilirrubina total, midiéndose fotométricamente<sup>8</sup>. El límite superior del intervalo de referencia de nuestra población adulta es 1,20 mg/dL.

Se realizó un análisis de regresión y un estudio de correlación, entre el índice ictérico y la bilirrubina total. Asimismo, se estudió la eficacia diagnóstica del índice ictérico mediante una curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC), determinando el valor de corte del índice ictérico que permita discriminar mejor los valores de bilirrubina superiores e inferiores a 1,20 mg/dL. Para este valor se calcularon los datos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. El programa estadístico que se usó fue XLSTAT 2018 Software Estadístico en Microsoft Excel®.

## Resultados

En el periodo estudiado, se recibieron 68.856 muestras de suero, a las que se les calculó el índice ictérico, además a 31.161 de estas se les determinó la bilirrubina total. Las muestras con petición de bilirrubina total se clasificaron en 3 grupos en función de su índice ictérico:

1. *Índice ictérico de 0 o 1*. Engloba 27.959 muestras, de las cuales, el 99,66% tuvieron concentraciones de bilirrubina total inferiores a 1,20 mg/dL; mientras que el 0,33% mostraron concentraciones entre 1,20 y 1,49 mg/dL.
2. *Índice ictérico  $\geq 3$* . De las 963 muestras de este grupo, el 100% tuvo concentraciones de bilirrubina total por encima del límite superior del intervalo de referencia de nuestra población adulta.
3. *Índice ictérico de 2*. Este grupo abarca 2.239 muestras de las 31.161 (7,18%) con concentraciones de bilirrubina

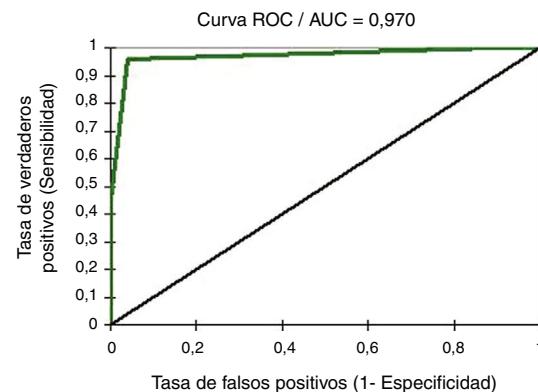


Figura 1 Curva ROC.

total entre 0,20-2,62 mg/dL, por lo que no pudo estimarse si las concentraciones se encontraban por encima o por debajo de 1,20 mg/dL.

La prevalencia de la ictericia, en un porcentaje no despreciable de casos, puede estar infraestimada, ya que existen pacientes asintomáticos con niveles de bilirrubina elevados. Nuestra población a estudio comprendió 24.295 pacientes mayores de 18 años, de los cuales el 46,44% fueron hombres y el 53,55% mujeres. Se consideró como pacientes ictéricos aquellos con niveles de bilirrubina total en suero  $\geq 2$  mg/dL, por lo que la prevalencia fue del 2,56%.

Se obtuvo una alta correlación entre la bilirrubina total y el índice ictérico determinándose un coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) de 0,964. El análisis de regresión indicó que el índice ictérico puede explicar el 93% de la variabilidad de la bilirrubina total ( $r^2 = 0,930$ ), siendo la ecuación de regresión Bilirrubina total =  $(0,8514 * \text{índice ictérico}) - 0,3060$ .

El estudio de eficacia diagnóstica mostró que usando como punto de corte el índice ictérico = 2 se obtiene una curva ROC (fig. 1) que proporciona los siguientes resultados recogidos en la tabla 1.

La eficacia diagnóstica del índice ictérico para predecir correctamente si la concentración de bilirrubina total en suero o plasma es  $> 1,20$  mg/dL fue del 95,98%.

En función de la procedencia de las muestras se clasificaron en 4 grupos: atención primaria, hospitalización, consultas externas, y urgencias. Los resultados se recogen en la tabla 2.

Casi el 50% de las peticiones con bilirrubina total procedían de atención primaria, seguidas de consultas externas (25,62%), hospitalización (16,61%) y urgencias con casi un 9%. Además, del total de las muestras que presentaron índices ictéricos 0 y 1 (27.959), el 49,73% eran de atención primaria, el 26,19% de consultas externas, un 15,36% de hospitalización y un 8,71% de urgencias.

## Discusión

En nuestro día a día encontramos peticiones que incluyen la determinación de bilirrubina total cuyo resultado podría ser informado como bilirrubina total  $< 1,20$  mg/dL a partir del cálculo del índice ictérico. El análisis de la curva ROC nos ayuda a la identificación de pacientes con

**Tabla 1** Área bajo la curva (AUC), sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) para el punto de corte del índice ictérico = 2

AUC	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	p
0,970	95,70%	96,00%	63,80%	99,70%	< 0,0001
IC95% (0,966-0,974)	IC95% (94,70-96,50%)	IC95% (95,80-96,20%)			

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

**Tabla 2** Clasificación de las peticiones de bilirrubina total según la procedencia de la muestra

	TOTAL	Índice ictérico $\leq 1$	Índice ictérico = 2	Índice ictérico $\geq 3$
Atención primaria	15.208 (48,80%)	13.905 (49,73%)	1.170 (52,19%)	132 (13,76%)
Consultas externas	7.984 (25,62%)	7.323 (26,19%)	524 (23,37%)	137 (14,29%)
Hospitalización	5.175 (16,61%)	4.295 (15,36%)	344 (15,39%)	536 (55,79%)
Urgencias	2.794 (8,97%)	2.436 (8,71%)	203 (9,05%)	155 (16,16%)
Total de muestras	31.161 (100%)	27.959 (100%)	2.241 (100%)	960 (100%)

hiperbilirrubinemia a partir de un valor de índice ictérico que se establece como punto de corte (Índice ictérico = 2). En nuestro estudio, para aquellos valores superiores o iguales al punto de corte, se les determinó la bilirrubina total, y en muestras con valores menores al punto de corte no sería necesaria la medición de la bilirrubina total. Este punto de corte es con el que obtenemos la sensibilidad y especificidad más alta; sensibilidad: 95,70% (IC95% 94,70-96,50%) y especificidad: 96,00% (IC95% 95,80-96,20%), que corresponde a la parte superior izquierda de la gráfica de la curva ROC (fig. 1).

La capacidad discriminativa de este test para distinguir pacientes con niveles altos de bilirrubina en suero versus no altos, se basa en el área bajo la curva ROC (AUC). Esta es una medida única, e independiente de la prevalencia de la enfermedad en estudio. El AUC refleja que el índice ictérico es un buen método para discriminar pacientes con y sin hiperbilirrubinemia, ya que a medida que el AUC de un test diagnóstico se acerca al valor 1, mayor será su capacidad discriminativa; AUC: 0,970 (IC95% 0,966-0,974).

Cada determinación de bilirrubina total supone un coste de reactivo de 0,09 €. El laboratorio realizó 31.161 (100%) determinaciones en los 3 meses del estudio, lo que supuso unos costes directos de 2.804,49 €. Del total de las determinaciones, 27.959 (89,72%) podrían haber sido anuladas, lo que hubiese supuesto un ahorro al laboratorio de 2.516,31 € en 3 meses.

Si se elabora una estimación anual se obtiene que se realizarían un total de 124.644 determinaciones de bilirrubina total, de las cuales 111.836 tendrían índices ictéricos de 0 y 1 y serían candidatas a ser informadas como bilirrubina total  $< 1,20$  mg/dL, lo que supondría un ahorro al laboratorio clínico de 10.065,24 € anuales.

Por otra parte, en aquellas muestras con índice ictérico  $\geq 2$  en las que no se solicita la bilirrubina total, se podría ampliar la determinación de esta como test reflejo. En este estudio, del total de sueros recibidos (68.856), no tenían petición de bilirrubina total 37.695, de los cuales, 34.885 tenían un índice ictérico de 0 o 1 y, por tanto, no se les generaría la determinación de la bilirrubina total. Sin embargo 2.810 sueros tuvieron un índice ictérico  $\geq 2$ , por lo que se les ampliaría la determinación de bilirrubina total.

Esto supondría unos costes al laboratorio clínico de 252,90 € por trimestre, si realizamos una estimación anual, se generarían 11.240 determinaciones de bilirrubina total, siendo el coste por año de 1.011,60 €. Por tanto, el ahorro real del laboratorio sería de 2.263,41 € cada trimestre y el ahorro anual de 9.053,64 €.

Revisando la bibliografía, hay autores que defienden el uso del índice ictérico como una herramienta útil para el cribado de las hiperbilirrubinemias<sup>9-11</sup>, hecho que también defendemos a la vista de los resultados obtenidos. En cualquier caso, es recomendable que cada laboratorio realice sus propios estudios para poder validar el algoritmo propuesto teniendo en cuenta su población, el intervalo de referencia de bilirrubina total para la población a estudio, los autoanalizadores y consensuarlo con los clínicos.

## Conclusiones

Los valores de índice ictérico poseen una elevada correlación con la bilirrubina total, permitiendo su uso en el algoritmo para identificar valores por encima del límite superior del intervalo de referencia de nuestra población adulta. Los resultados del análisis estadístico indican que el índice ictérico posee un valor predictivo negativo alto (99,70%) junto a una sensibilidad (95,70%) y especificidad (96,00%) elevadas.

Aplicando este criterio, se evitaría la realización de todas las bilirrubinas totales en muestras con índice ictérico  $\leq 1$ , lo que representa el 89,72% del total de las peticiones con bilirrubina total, pudiéndose informar como bilirrubina total  $< 1,20$  mg/dL. Esto supondría un ahorro anual de 10.065,24 € al laboratorio clínico sin pérdida de eficacia diagnóstica.

Al realizarse el índice ictérico en todos los sueros, a cualquier muestra que no tuviera una petición de bilirrubina total, pero sí un índice ictérico  $\geq 2$ , se le realizaría la determinación de bilirrubina total, con el fin de poder dar a conocer al clínico hiperbilirrubinemias sin sospecha médica, ayudando al diagnóstico del paciente desde el laboratorio clínico.

## Conflicto de intereses

Declaramos que no existe conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Gil Ruiz MT, Martínez Huedo S. Papel del laboratorio clínico en la gestión de la demanda: un nuevo horizonte. *Rev Lab Clin.* 2014;7:104-10.
2. Barreiro FJ. Introducción al coste efectividad en el laboratorio clínico. *Gest Eval Costes Sanit.* 2011;12:9-13.
3. Barreiro FJ. Coste-efectividad a pruebas de diagnóstico in vitro. *Gest Eval Costes Sanit.* 2013;14:9-13.
4. 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;49:1389-90.
5. Castells A, Cohen H. Clínicas Iberoamericanas de Gastroenterología y Hepatología vol. 10. En: Santolaria S, García-Pagán JC. Test de laboratorio en gastroenterología y hepatología. Barcelona: Elsevier; 2016. 168 págs.
6. Berk PD, Korenblit KM. Aproximación al paciente con ictericia o alteraciones en las pruebas hepáticas. En: Goldman L, Ausiello DA, Schafer A, editores. *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna.* 25.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Elsevier; 2017. p. 983-93.
7. Guder WG, da Fonseca-Wollheim F, Heil W, Schnitt YM, Topfer G, Wisser H, et al. The haemolytic, icteric and lipemic sample recommendations regarding their recognition and prevention of clinically relevant interferences. *J Lab Med.* 2000;24:357-64.
8. Wahlefeld AW, Herz G, Bernt E. Modificación del método de Maloy-Evelyn para una determinación simple y confiable de la bilirrubina total en suero. *Scand J Clin Lab Invest.* 1972;29 Supl 126:11-2.
9. Salinas M, López-Garrigós M, Lugo J, Gutiérrez M, Flors L, Leiva-Salinas C. Diagnostic accuracy of icteric index to detect abnormal total bilirubin values. *J Clin Pathol.* 2012;65:928-33.
10. Szoke D, Braga F, Valente C, Panteghini M. Measurement of icteric index as approach to detect abnormal total bilirubin values. *J Clin Pathol.* 2013;66:1095-7.
11. Aloisio E, Carnevale A, Pasqualetti S, Birindelli S, Dolci A, Panteghini M. Implementation of an internal quality control programme for the photometric determination of icteric index. *J Clin Pathol.* 2018;71:851-2.