

La utilización de las pruebas de laboratorio en la hipercolesterolemia: una nueva metodología en la evaluación de la práctica clínica

C. Alonso-Cerezo^a, J. Simón-Martín^b, G. Fernández-Jiménez^c,
M. García-Montes^d y F. Rodríguez-Salvanés^c

^aServicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

^bInstituto Universitario de Evaluación Sanitaria. Universidad Complutense. Ciudad Universitaria. Madrid. España.

^cServicio de Admisión y Documentación. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

^dÁrea de Laboratorio. Clínica Moncloa (ASISA). Madrid. España.

OBJETIVO. Evaluación de la utilidad del sistema de información del laboratorio (SIL) para evaluar la solicitud de las pruebas de laboratorio en la hipercolesterolemia en Atención Primaria y su adecuación a los estándares de prácticas nacionales e internacionales.

MATERIAL Y MÉTODO. Se trata de un estudio transversal realizado en el año 2000 y en el año 2003 junto con un seguimiento no concurrente. Se incluyen todos los individuos con una o dos extracciones de colesterol en el año 2000 (17.815) o 2003 (12.743) y al menos una determinación de colesterol total en el primer trimestre. Se miden la frecuencia, el porcentaje y el intervalo de confianza (IC) para una probabilidad del 95,0% de los niveles del colesterol total y de las pruebas lipídicas utilizadas tanto en la primera como en la segunda extracción, así como el intervalo de tiempo transcurrido entre la primera y la segunda extracción.

RESULTADOS. En el año 2000, el 65,2% (IC = 64,5-65,9) de los pacientes tenía una cifra de colesterol mayor de 200 mg/dl. En el año 2003 este porcentaje fue del 50,1% (IC = 49,3-51,0). La prueba más solicitada en la segunda extracción fue el colesterol total y se registró una disminución significativa en la utilización combinada de colesterol total, triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad en el año 2003 con respecto al año 2000. El intervalo de tiempo entre la primera y la segunda solicitud de pruebas lipídicas fue mayor de 89 días del 86,43% (IC = 85,1-87,6) en el año 2000 y del 83,24% (IC = 80,9-85,4) en el año 2003.

CONCLUSIONES. El SIL puede ser un instrumento útil para medir la práctica clínica de los médicos de Atención Primaria y para comparar su conducta en relación con las guías de práctica clínica.

Palabras clave: colesterol total, dislipemia, sistema de información del laboratorio, práctica clínica.

OBJECTIVE. To evaluate the usefulness of the laboratory information system (LIS) to evaluate request for laboratory tests in hypercholesterolemia in Primary Health Care and its adjustment.

MATERIAL AND METHODS. Cross-sectional study in the year 2000 and the year 2003 together with a non-concurrent follow-up. All individuals with one or two blood drawings for cholesterol in 2000 (17,815) or 2003 (12,743) and at least one total cholesterol measurement in the first quarter were included. Frequency, percentage and likelihood of 95% confidence intervals for total cholesterol and lipids tests used in the first and the second drawings and in the request interval between the first and the second drawing were measured.

RESULTS. In 2000, cholesterol level in 65.2% (CI: 64.5-65.9) of the patients was higher than 200 mg/dl. In 2003 this percentage was 50.1% (CI: 49.3-51.0). The test requested most during the second drawing was total cholesterol level, there being a significant decrease in the combined use of total cholesterol, triglycerides and HDL-cholesterol in 2003 compared to year 2000. Time interval between the first and second request for lipid tests was greater than 89 days in 86.43% (CI: 85.1-87.6) in 2000 and 83.24% (CI: 80.9-85.4) in 2003.

CONCLUSIONS. LIS can be a useful instrument to analyze the clinical practice of Primary Care doctors and to compare their conduct in relationship with the clinical practice guidelines.

Key words: total cholesterol, dyslipidemia, laboratory information system, clinical practice.

Correspondencia: C. Alonso Cerezo.
Servicio de Análisis Clínicos.
Hospital Universitario de La Princesa.
Diego de León, 62.
28006 Madrid. España.
Correo electrónico: calonso.hlpr@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

En España, los médicos de Atención Primaria (AP) prestan una gran variedad de servicios, de forma que abordan no sólo aspectos curativos y paliativos, sino también actividades de prevención y promoción de la salud. Su decisión clínica respecto al cribado, diagnóstico y seguimiento de los pacientes se basa en los resultados de las determinaciones de laboratorio, entre otras pruebas. Por ello, la utilización apropiada del laboratorio clínico es una piedra angular para una práctica médica óptima¹. Por otro lado, las guías de práctica clínica (GPC) sobre dislipemia se emplean como una estrategia para la mejora de la calidad asistencial con el fin de estandarizar la práctica médica y aumentar su eficiencia y efectividad.

La introducción de los sistemas de información en el laboratorio (SIL) ofrece un enorme potencial para mejorar la asistencia a los pacientes, ya que nos permite tener un acceso rápido y fiable a los resultados de las pruebas diagnósticas individuales, de grupos de enfermos y de patologías. Además, puede relacionar los datos clínicos, administrativos y financieros de los pacientes¹.

El SIL se utiliza para la gestión de todas las fases del proceso analítico, facilitando la gestión de los datos, de las tareas administrativas y del proceso de trabajo. En estas extensas bases de datos se incluye información sobre los enfermos, los médicos prescriptores, los procesos de trabajo y los resultados de las pruebas realizadas. En gran medida, la información contenida es utilizada por el laboratorio para sus procesos de gestión interna y todavía es muy reducido el uso que se hace de estos datos en la medición del impacto de los servicios del laboratorio en la asistencia a los pacientes¹.

En los últimos años el SIL se ha utilizado en AP para conocer, entre otros, los siguientes aspectos: la solicitud de las diversas pruebas de laboratorio^{2,3}, los efectos de las intervenciones en la mejora de la utilización de las pruebas de laboratorio^{4,5} y el apoyo en el seguimiento y en el control de los programas de actuación sobre determinadas enfermedades^{6,7}.

En el presente trabajo se plantea como objetivo la utilización del SIL para evaluar la solicitud de las pruebas de laboratorio en la hipercolesterolemia en AP y su adecuación a los estándares de prácticas nacionales e internacionales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

El estudio se ha realizado utilizando la base de datos del SIL MODULAB de IZASA que realiza la analítica de un área de salud de Madrid. Del SIL se exportaron las siguientes variables de los pacientes procedentes de AP para su estudio: colesterol total (CT), triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), así como los datos de identificación de los pacientes.

El mecanismo de selección de los participantes y los criterios de inclusión y exclusión

Con la finalidad de conocer el patrón que siguen las peticiones realizadas por los médicos de AP para el diagnóstico de la dislipemia, se han seleccionado sólo aquellos pacientes cuyas determinaciones de CT se realizaron durante el primer trimestre del año 2000 y que cumplieran además los siguientes criterios: que en el año 1999 no se les hubiera realizado ninguna determinación de CT y que sólo tuvieran una o dos determinaciones de CT en el año 2000. En la primera extracción se estudia qué pruebas son las que los médicos de AP utilizan más frecuentemente para evaluar la posibilidad de que los pacientes presenten una dislipemia (CT, triglicéridos o c-HDL), así como cuáles son los niveles de CT que se obtienen (menores, o bien mayores o iguales de 200 mg/dl). En los pacientes clasificados como hipercolesterolémicos en la primera determinación se investiga en la segunda extracción qué pruebas se utilizan (CT, triglicéridos o c-HDL) y cuál es el intervalo de solicitud entre la primera y la segunda extracción (7 días o menos, 8-56 días, 57-89 días o más de 89 días).

Este mismo estudio se ha realizado en el primer trimestre del año 2003 para comprobar si existe un cambio en la conducta de prescripción de los médicos de AP del área sanitaria.

Métodos de laboratorio

La determinación de CT se realizó en un periodo menor de 24 horas desde su extracción. Se utilizó el método enzimático CHOP-PAP⁸ (Roche). La imprecisión interserie obtenida con el control de calidad de nivel normal fue menor del 3%.

Análisis estadístico de datos

Para cada variable se calculan las frecuencias relativas y absolutas y su correspondiente intervalo de confianza (IC) al 95,0%.

RESULTADOS

Durante el primer trimestre del año 2000, el laboratorio llevó a cabo 19.636 determinaciones de CT, de ellas 13.677 (76,8%) correspondieron a pacientes a los que se les realizó una única extracción en ese año y 4.138 (23,2%) pertenecían a pacientes a los que se les realizaron dos extracciones en ese año. Durante el primer trimestre del año 2003 se realizaron 19.549 determinaciones de CT. Se estudiaron 12.743 individuos procedentes de AP, de los cuales a 11.191 (87,8%) se les realizó una extracción en el año y a 1.552 (12,2%) se les efectuaron dos extracciones.

La población estudiada se representa en la figura 1. De los individuos analizados en el año 2000, 11.613 (65,2%, IC = 64,5-65,9) tenían unas cifras de CT iguales o superiores a 200 mg/dl. De los individuos analizados en el año 2003, 6.378 individuos (50,1%, IC = 49,3-51,0) tenían unas cifras de CT iguales o superiores a 200 mg/dl. Durante el año 2000 se realizó una segunda medición de CT a 4.138 pacientes (23,2%, IC = 22,6-23,8). De ellos, 3.066

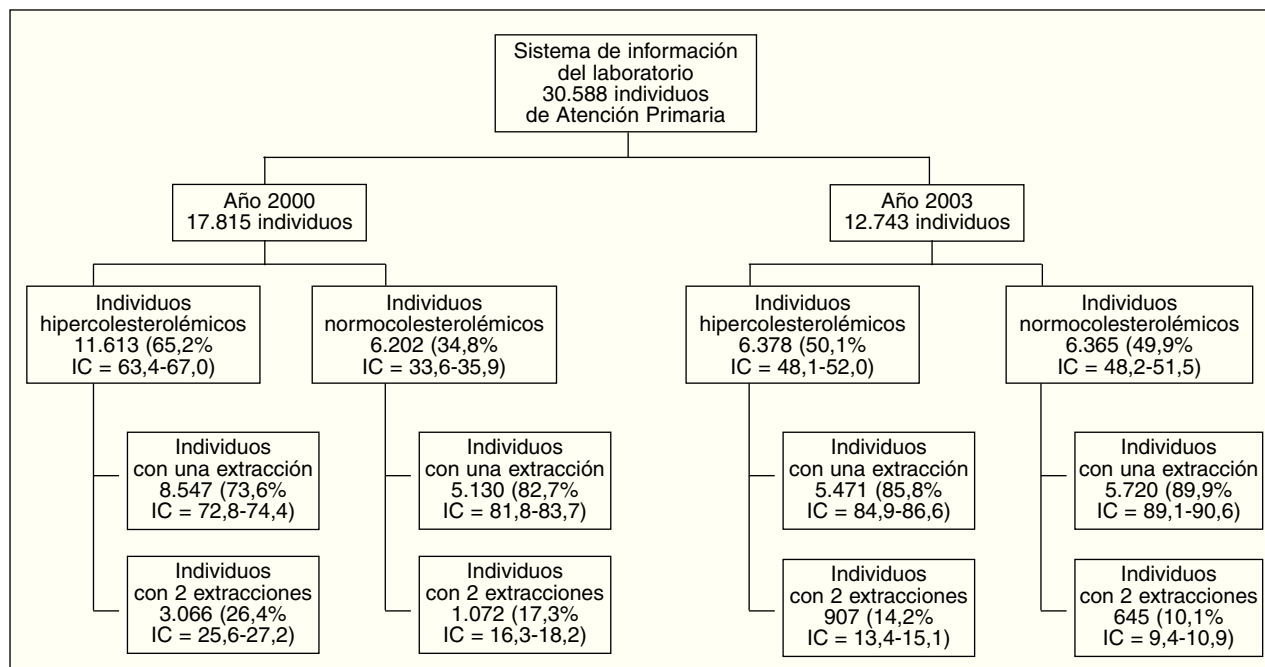


Figura 1. Esquema general del estudio: se realiza un estudio transversal en el año 2000 y otro en el año 2003 junto con un seguimiento no concurrente. Se extraen los registros y las pruebas lipídicas del Sistema de Información del Laboratorio de los años 2000 y 2003. Se estudia en la primera y segunda extracción qué pruebas utilizan para evaluar y confirmar la dislipemia, los niveles de colesterol total obtenidos y el intervalo de solicitud de la segunda extracción respecto a la primera. IC: intervalo de confianza.

(74,1%, IC = 72,7-75,4) individuos eran hipercolesterolémicos en ambas extracciones. En el año 2003 el número de individuos a los que se les realizó una segunda medición fue de 1.552 (11,2%, IC = 10,6-11,7). De ellos, 907 (58,4%, IC = 55,8-60,8) individuos eran hipercolesterolémicos en ambas extracciones.

Niveles de colesterol total en la población estudiada

Los niveles de CT obtenidos en la población estudiada en los años 2000 y 2003 en la primera extracción se representan en la tabla 1.

Utilización de las pruebas lipídicas para evaluar la dislipemia

En la tabla 2 se describe el número total y el porcentaje de las pruebas lipídicas que se realizaron en los años 2000 y 2003 en los pacientes en la primera extracción.

En los individuos con un nivel de CT igual o superior a 200 mg/dl en la primera y en la segunda extracción, las pruebas solicitadas en la segunda extracción se describen en la tabla 3.

Intervalo de solicitud entre la primera y la segunda extracción en los individuos hipercolesterolémicos

El intervalo de solicitud de las pruebas analíticas entre la primera y la segunda extracción de los pacientes hipercolesterolémicos en ambas extracciones se muestra en la tabla 4. En el intervalo de solicitud mayor de 89 días se produce una diferencia significativa entre ambos años, siendo menor en el año 2003.

DISCUSIÓN

La prevalencia de la dislipemia es alta entre los pacientes atendidos en las consultas ambulatorias del Sistema Nacional de Salud, ya que uno de cada cuatro pacientes está diagnosticado de este factor de riesgo cardiovascular⁹. Únicamente el 30% de la población presenta concentraciones de CT inferiores a 200 mg/dl.

Se siguen las GPC más utilizadas a nivel internacional¹⁰⁻¹³ como referencia de las pautas de prescripción de los médicos de AP en la dislipemia, que además han sido la base para la elaboración de las guías españolas¹⁴⁻¹⁶. La justificación del uso de estas guías se debe a que en el año 2000 los equipos de AP del Área de Salud de Madrid no disponían de una GPC propia para las dislipemias¹⁷.

La exclusión de los pacientes con determinaciones lipídicas previas realizadas en años anteriores permite suponer razonablemente que la población objeto del estudio se corresponde con pacientes de prevención primaria.

Existen unas limitaciones en este estudio: la primera es que los médicos de AP hayan solicitado a algún paciente el CT por otra patología o condición clínica y no por cribado de dislipemia; la segunda es que en ocasiones la introducción de peticiones en el SIL se realiza mediante perfiles analíticos de pruebas que incluyen determinaciones lipídicas sin que esté justificada su solicitud clínicamente; la tercera viene determinada por el hecho de no haber encontrado ningún estudio semejante que nos permita comparar nuestros resultados con los datos existentes en otros trabajos.

El número de determinaciones de CT realizadas en AP durante el primer trimestre es similar entre los dos años

Tabla 1. Niveles de colesterol total en la primera extracción obtenidos en la población total durante el primer trimestre del año 2000 y del 2003

Niveles de colesterol total (mg/dl)	Año 2000				Año 2003			
	Frecuencia	Porcentaje	Intervalo de confianza		Frecuencia	Porcentaje	Intervalo de confianza	
< 100	34	0,19	0,13	0,26	32	0,25	0,17	0,35
100-159	1.625	9,13	8,7	9,56	2.010	15,77	15,13	16,41
160-199	4.542	25,5	24,85	26,14	4.323	33,92	33,09	34,74
200-220	3.401	19,09	18,51	19,67	2.371	18,61	17,93	19,29
221-250	4.367	24,51	23,87	25,14	2.465	19,34	18,65	20,03
> 250	3.845	21,58	20,97	22,19	1.542	12,1	11,53	12,67
Total	17.815				12.743			

$\chi^2 = 928,1020$; $p < 0,0001$.

Tabla 2. Pruebas utilizadas en la primera extracción en el año 2000 y en el 2003

Pruebas utilizadas	Año 2000				Año 2003			
	Frecuencia	Porcentaje	Intervalo de confianza		Frecuencia	Porcentaje	Intervalo de confianza	
Colesterol	5.860	32,89	32,19	33,58	4.369	34,28	33,44	35,10
Colesterol y triglicéridos	1.175	6,59	6,22	6,96	923	7,24	6,79	7,70
Colesterol, triglicéridos y c-HDL	10.780	60,51	59,77	61,22	7.451	58,47	57,60	59,32
Total pacientes	17.815				12.743			

$\chi^2 = 3.802$; $p < 0,0001$.

c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad.

Tabla 3. Pruebas utilizadas en la segunda extracción en los años 2000 y 2003 en los pacientes hipercolesterolémicos en la primera y segunda extracción

Pruebas utilizadas	Año 2000				Año 2003			
	Frecuencia	Porcentaje	Intervalo de confianza		Frecuencia	Porcentaje	Intervalo de confianza	
Colesterol	567	18,49	17,09	19,87	212	23,38	20,95	25,88
Colesterol y triglicéridos	82	2,67	2,13	3,29	23	2,53	1,62	3,75
Colesterol y triglicéridos y c-HDL	2.417	78,83	77,28	80,22	672	74,09	71,56	76,57
Total pacientes	3.066				907			

$\chi^2 = 1.481,3441$; $p < 0,0001$.

c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad.

Tabla 4. Intervalo de solicitud entre la primera y la segunda extracción en los años 2000 y 2003

Intervalo de tiempo	Año 2000				Año 2003			
	Frecuencia	Porcentaje	Intervalo de confianza		Frecuencia	Porcentaje	Intervalo de confianza	
< 7 días	4	0,13	0	0,33	0	0	0	0
8-56 días	205	6,69	5,86	7,6	78	8,38	6,71	10,27
57-89 días	207	6,75	5,91	7,66	74	8,16	6,51	10,03
> 89 días	2.650	86,43	85,1	87,57	755	83,24	80,9	85,44
Total pacientes	3.066				907			

$\chi^2 = 7,5707$; $p = 0,0558$.

investigados; sin embargo, el número de pacientes estudiados en el año 2003 es un 28% menor que el del año 2000. Esta reducción en el número de nuevas determinaciones en el primer trimestre del año 2003 podría deberse a que en dicho año los médicos de AP realizaron el seguimiento de un mayor número de individuos a los que se les habían realizado pruebas lipídicas en los años previos. Este incremento en el cribado ya ha sido demostrado por

Kanstrup et al⁷, quienes estudiaron el uso de la prescripción del colesterol en la población adulta de Dinamarca. El estudio demostró que desde agosto de 1995 hasta agosto de 2000 el cribado de dislipemia aumentó en casi un cuarto de la población.

Respecto a los niveles de CT obtenidos, es necesario resaltar la disminución de los individuos hipercolesterolémicos en el año 2003 con respecto al año 2000. Estos datos

sugieren que en esta área de AP se ha incrementado la realización de programas de prevención cardiovascular en la población sana, en la que se recomienda la realización de pruebas de CT¹⁸.

Como prueba para evaluar la dislipemia por primera vez en un individuo, los médicos de AP incrementaron la utilización del CT. Este hecho estaría de acuerdo con las recomendaciones de las GPC consultadas^{10-12,14,15}, las cuales incluyen el CT como prueba analítica a utilizar, mientras que la NCEP ATP III¹¹ publicada en el año 2001 recomendaba el uso del perfil lipídico (CT, triglicéridos, c-HDL y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad). Sin embargo, la práctica clínica de los médicos de AP de esta área de salud es contradictoria con los resultados que obtuvimos en una encuesta¹⁹ realizada en el año 2000, en donde un 56% de los médicos de AP opinaba que prefería utilizar el CT y los triglicéridos para el cribado de la dislipemia.

Para confirmar el diagnóstico de hipercolesterolemia en los pacientes, los médicos de AP de esta área incrementan la utilización del CT como prueba única en el año 2003 de forma significativa. Sin embargo, todas las GPC consultadas^{10-12,14,15} recomiendan utilizar el perfil lipídico para la confirmación del diagnóstico de hipercolesterolemia.

En los individuos que presentan hipercolesterolemia en la primera extracción, el intervalo de tiempo que transcurre entre ésta y la siguiente se ha constatado que fue menor en el año 2003 que en 2000. En todo caso, los resultados obtenidos en los dos años estudiados indican que a más del 80% de los individuos con hipercolesterolemia se les realizó una segunda extracción con un intervalo mayor de 12 semanas. Estos resultados concuerdan con la opinión recogida en el año 2000 entre los profesionales del área, en el que el 80,2% de los médicos de AP decía que solicitaba una nueva analítica en un periodo comprendido entre 3 y 6 meses¹⁷.

Las GPC recomiendan que si el nivel de CT es menor de 200 mg/dl se analice un segundo espécimen en un intervalo mayor de 5 años, y si el nivel de CT es mayor o igual a 200 mg/dl se deben determinar de nuevo los niveles de CT en un intervalo de tiempo que oscila entre una y doce semanas^{10-12,14,15}. Otros estudios también han demostrado que el seguimiento de las GPC en el manejo de los lípidos no sigue las recomendaciones realizadas^{20,21}.

Como conclusión de este estudio se señala que el SIL es un instrumento útil para medir el uso de las pruebas de laboratorio en el cribado y en el diagnóstico de pacientes dislipémicos en relación a las recomendaciones de las GPC. Además, el uso del SIL nos permite la realización de estudios de gran extensión y, por tanto, reducir los sesgos y errores que se pueden producir al realizar una selección de los grupos en estudio^{22,23}. La realización de intervenciones de mejora en la práctica clínica y la evaluación periódica de la solicitud de las pruebas utilizando esta metodología puede ayudar a optimizar el uso de las pruebas de laboratorio. Consideramos la importancia de realizar periódicamente este tipo de evaluación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Plebani M. Appropriateness in programs for continuous quality improvement in clinical laboratories. *Clin Chim Acta*. 2003;333:131-9.
2. Smellie WSA, Galloway MJ, Chinn D, Gedling P. Is clinical practice variability the major reason for differences in pathology requesting patterns in general practice? *J Clin Pathol*. 2002;55:312-4.
3. France M, Kwok W, McElduff SP, Seneviratne JC. Ethnic trends in lipid tests in general practice. *QJM*. 2003;96:919-23.
4. van Walraven C, Goel V, Chan B. Effect of population-based interventions on laboratory utilization: a time-series analysis. *JAMA*. 1998;280:2028-33.
5. Smellie WSA, Lowrie R, Wilkinson E. A laboratory based intervention appropriateness of lipid tests and lowering in primary care. *BMJ*. 2001;323:1224-7.
6. Reed RG, Fong SY, Pearson TA. Role of a central laboratory in implementing national cholesterol education panel guidelines in rural practices: model system for managed care. *Clin Chem*. 1995;41:271-4.
7. Kanstrup H, Flensted Lassen J, Heickendorff L, Lauritzen T. Surveillance of routine practice for screening and monitoring of dyslipidaemia. *Danish Medical Bulletin*. 2004;51:121-4 [consultado: 1 de octubre de 2007]. Disponible en: http://www.danmedbul.dk/DMB_2004/0104/0104-artikler/DMB3515.htm
8. Allain CC, Poon LS, Chan CS, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem*. 1974;20:470-5.
9. Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano Aisa PL, Jiménez FJ, Luenigo E. Prevalencia de dislipemia en las consultas ambulatorias del Sistema Nacional de Salud: Estudio HISPALIPID. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:331-4.
10. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adult. *JAMA*. 1993;269:3015-23.
11. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
12. Wood D, de Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention (European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Society of Hypertension, International Society of Behavioural Medicine, European Society of General Practice/Family Medicine, European Heart Network). *Eur Heart J*. 1998;19:1434-503.
13. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunnigake DB, et al. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:720-32.
14. Plaza Pérez I, Villar Álvarez F, Mata López P, Pérez Jiménez F, Maiquez Galán A, Casanovas Lenguas JA, et al. Control de la colesterolesmia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:815-37.
15. Lago Deibe F, Abad Vivas Pérez JJ, Álvarez Cosmea A, Blasco Valle M, del Álamo Alonso AJ, Llor Vila C, et al. Manejo de las dislipemias en Atención Primaria. Sociedad Española de Medicina familiar y Comunitaria. Madrid: Editorial EMISA; 1997.
16. Grupo de trabajo de dislipemias de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. *Dislipemias*. 2.ª ed. Barcelona: SEMFYC ediciones; 2004.
17. Alonso Cerezo C, Simón Martín J, Fernández Jiménez G, Rivera Franco J. Actitud de los médicos de atención primaria en el seguimiento de las dislipemias. *Aten Primaria*. 2004;33:320-5.
18. Villar Álvarez F, Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J, Ortega Sánchez-Pinilla R, Vilaseca Canals J, et al. Actividades preventivas cardiovasculares en atención primaria. *Aten Primaria*. 2003;32 Supl 2:15-29.
19. Alonso C, Simón J, Fernández G, Rivera J. Encuesta sobre la utilización de las pruebas de laboratorio en el cribado de dislipemias. *Revista de Diagnóstico Biológico*. 2005;54:232-41.

20. Schrott HG, Bittner V, Vittinghoff E, Herrington DM, Hulley S, for the HERS Research Group. Adherence to National Cholesterol Education Program treatment goals in postmenopausal women with heart disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *JAMA*. 1997;277:1281-6.
21. McBride P, Schrott HG, Plane MB, Underbakke G, Brown RL. Primary care practice adherence to National Cholesterol Education Program guidelines for patients with coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1998;158:1238-44.
22. Fernández E. Estudios epidemiológicos (STROBE). *Med Clin (Barc)*. 2005;125 Supl 1:43-8.
23. Cobo E, Domínguez R, Pulido M. Aspectos metodológicos comunes y específicos de las listas de comprobación. *Med Clin (Barc)*. 2005;125 Supl 1:14-20.