



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título:

**"Diagnóstico oportunista en el Laboratorio de Diabetes,
en Atención Primaria en el Área sanitaria de Ontinyent"**



Alumno : Pineda Ciscar, M^a Elena

Firma alumno :

Tutor : Flores Pardo, Emilio

Firma tutor :

Título: “Diagnóstico oportunista en el laboratorio de Diabetes, en Atención Primaria en el Área sanitaria de Ontinyent”.

Autor: M^a Elena Pineda Ciscar.

Tutor académico: Emilio Flores Pardo

RESUMEN:

Introducción: El estudio Diabetes estableció una prevalencia de diabetes no conocida del 6%. Las nuevas recomendaciones de la ADA 2017 proponen el cribado de Diabetes Mellitus no insulino dependiente (DMNID), en pacientes mayores de 45 años. Los test propuestos para ello son: la HbA1c ($\geq 6,5\%$), la glucemia basal en ayunas (GB) (≥ 126 mg/dl), o la glucemia a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 gr de glucosa (SOG) (≥ 200 mg/dl). Además, las situaciones metabólicas que incrementan el riesgo de DMNID (prediabetes) son: GB entre 100-125 mg/dl (GBA), o una SOG entre 140-199 mg/dl (ITG), o una HbA1c entre 5,7-6,4%. Entendiendo que todos los test son igual de apropiados y que el riesgo es continuo excediendo los límites en las tres situaciones.

Objetivo: El objetivo principal del estudio es valorar el éxito de una estrategia de cribado oportunista de DMNID en el laboratorio, que permita incrementar la detección de nuevos casos de DMNID no conocida o con riesgo de prediabetes, en pacientes de Atención Primaria.

Material y métodos: Se trata de un estudio observacional transversal que se llevará a cabo en el periodo de un año. La estrategia consiste en la selección de pacientes de atención primaria susceptibles de realizar el cribado oportunista de diabetes y ampliar el estudio de HbA1c. Para ello se implantarán reglas expertas en los Sistemas de Información de Laboratorio (S.I.L) con los criterios diagnósticos de DMNID y prediabetes. Los datos obtenidos serán tratados mediante el programa Excel 2010 y SPSS V.21 y la revisión de la historia clínica de los pacientes diagnosticados se realizará mediante el programa Abucasis.

Resultados preliminares: Durante un período de 3 meses, de un total de 8286 de pacientes de atención primaria, se han detectado 19 nuevos casos de prediabetes y 7 casos nuevos de DMNID. Se han diagnosticado más casos de mujeres que de hombres (proporción 2.5:1 para DMNID y proporción 1.4:1 para prediabetes), estando asociados la mayoría con otras patologías (HTA, hipercolesterolemia y obesidad). El coste del reactivo empleado ha sido de 10.5 E/mes

Conclusiones: A pesar del poco tiempo del estudio, se han podido diagnosticar nuevos casos de diabetes y prediabetes desde el laboratorio. En resumen, se podría lograr la detección temprana y

tratamiento oportuno de la DMNID, por medio de la instauración de un cribado oportunista desde el laboratorio, en pacientes con riesgo diabético. No obstante, para resultados más concluyentes se necesitaría continuar el estudio durante más tiempo, comparar los resultados con los obtenidos cuando no hay cribado, incluir a más áreas sanitarias de la CV para completar el estudio y realizar más estudios de coste-efectividad.

Palabras clave: Prediabetes, diabetes mellitus tipo 2, hemoglobina glicosilada, cribado oportunista, detección temprana de DMNID.

"Opportunistic diagnosis in the laboratory of Diabetes, in Primary Care in the Health Area of Ontinyent".

ABSTRACT:

Introduction: The Diabetes study established a prevalence of unknown diabetes of 6%. The new recommendations of the ADA 2017 propose the screening of Non-insulin dependent Diabetes Mellitus (NIDDM) in patients older than 45 years. The proposed tests are: HbA1c ($\geq 6.5\%$), fasting basal glucose (FBG) (≥ 126 mg / dl), or an oral glucose overload at 2 hours of 75 mg of glucose (SOG) (≥ 200 mg / dl). In addition, the metabolic conditions that increase the risk of NIDDM (prediabetes) are: FBG between 100-125 mg/dl (GBA), SOG 140-199 mg/dl (ITG), and HbA1c 5,7-6,4%. Understanding that all tests are equally appropriate and that risk is continuous exceeding the limits in all three situations.

Objective: The main aim of the study is to evaluate the success of an opportunistic screening strategy for NIDDM in the laboratory, which allows to increase the detection of new cases of NIDDM not known or at risk of prediabetes in Primary Care patients.

Material and methods: This is a cross-sectional observational study that will be carried out in the period of one year. The strategy consists of the selection of primary care patients capable of opportunistic screening for diabetes and the extension of the HbA1c study. For this, expert rules will be implemented in the Laboratory Information Systems (S.I.L) with the diagnostic criteria of NIDDM and prediabetes. The data obtained will be treated using the program Excel 2010 and SPSS V.21 and the review of the medical history of the patients diagnosed will be performed through the Abucasis program.

Preliminary results: Over a period of 3 months, out of a total of 8286 primary care patients, 19 new cases of prediabetes and 7 new cases of NIDDM has been detected. More cases of women than men have been diagnosed: (ratio 2.5:1 for NIDDM) (ratio 1.4: 1 for prediabetes), most of them being

associated with other pathologies (hypertension, hypercholesterolemia and obesity). The cost of the reagent used has been 10.5 E / month.

Conclusions:

Despite the short time of the study, new cases of diabetes and prediabetes have been diagnosed from the laboratory. In summary, early detection and timely treatment of NIDDM could be achieved through the establishment of opportunistic screening from the laboratory in patients at diabetic risk. However, for more conclusive results it would be necessary to continue the study longer, to compare the results with those obtained when there is no screening, to include more health areas of the CV to complete the study and to carry out more cost-effectiveness studies.

Key words: Prediabetes, type 2 diabetes, Hemoglobin A1c, opportunistic screening, early detection of NIDDM.



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

- 1.1. Definición y conceptos.
- 1.2. Estado actual del tema.
- 1.3. Justificación del estudio.

2. HIPÓTESIS

3. OBJETIVOS

4. MATERIAL Y MÉTODO

- 4.1. Diseño del estudio.
- 4.2. Sujetos y Muestras.
- 4.3. Metodología y Plan de trabajo.
- 4.4. Variables a estudio.
- 4.5. Recogida y Análisis de datos.

5. PRESUPUESTO

6. RESULTADOS PRELIMINARES

7. CONSIDERACIONES

- 7.1. Consentimiento informado.
- 7.2. Confidencialidad de datos.

8. LIMITACIONES Y DIFICULTADES

9. CONCLUSIONES

10. BIBLIOGRAFÍA

- 10.1. Bibliografía más relevante.
- 10.2. Anexos.

1.-INTRODUCCION.

1.1. Definición y conceptos.

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad que se caracteriza por hiperglucemia a causa de la incapacidad del organismo de utilizar la glucosa en la sangre para producir energía. Se clasifica en diferentes categorías:

- 1º: DM1 (DMID): Diabetes mellitus insulino dependiente.
- 2º: DM2 (DMNID): Diabetes mellitus no insulino dependiente.
- 3º: DMG (DG): Diabetes mellitus gestacional.
- 4º: Otros tipos específicos: DM monogénica (neonatal, MODY), DM LADA, DM por enfermedades del páncreas exocrino (FQ), DM por fármacos.

El término de «prediabetes», también llamado «hiperglucemia intermedia» o «disglucemia», incluye la presencia de una glucemia basal alterada (GBA), de una intolerancia a la glucosa (ITG) o de ambas condiciones a la vez (GBA+ITG), situaciones todas ellas que implican un riesgo elevado de desarrollar diabetes tipo 2 (DM2) (DMNID) y de sufrir complicaciones cardiovasculares.

Este estudio se centra en el cribado y diagnóstico de DMNID, debido a que suele aparecer a edades más tardías y ser una enfermedad adquirida, pudiéndose influir en su prevención, ya que la progresión de prediabetes a DMNID es evitable [2].

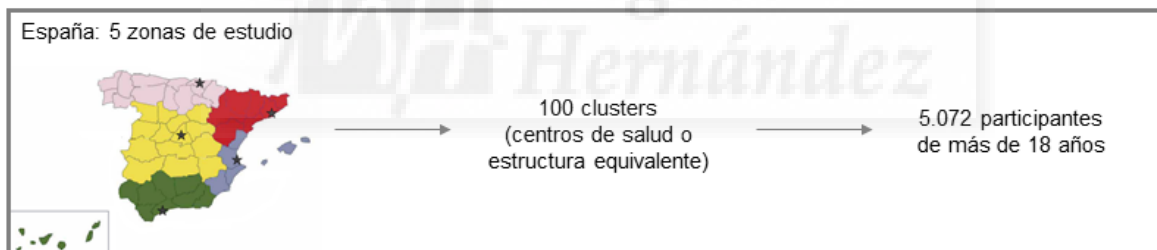
La DMNID es actualmente considerada como una patología que se presenta en forma de "epidemia" en la mayoría de los países, sobre todo si se considera el envejecimiento rápido de la población. Se produce por un déficit progresivo de la secreción de insulina iniciado tras un proceso de resistencia a la insulina. El inicio de esta enfermedad es usualmente asintomático en sus estadios tempranos, por lo que se mantiene sin diagnóstico por varios años. No obstante, los niveles de hiperglicemia en esos años pueden afectar los órganos blandos, sobre todo los ojos [4], riñones, corazón, nervios y vasos sanguíneos de las extremidades inferiores [5]. Estudios epidemiológicos demuestran que estos órganos se encuentran dañados en un porcentaje alto, varios años antes del diagnóstico clínico.

1.2. Estado actual del tema

El diagnóstico temprano, la modificación del estilo de vida y el control glicémico ajustado reducen las complicaciones diabéticas. Sin embargo, éstos no pueden ocurrir si la diabetes no está diagnosticada. De hecho, la diabetes puede estar presente hasta 7 años antes del diagnóstico [8] y muchos pacientes ya tienen complicaciones en el momento del diagnóstico.

En países como Estados Unidos y Canadá, se considera que por cada paciente diagnosticado existe uno que no lo está [6]. En España, el primer estudio nacional para evaluar la prevalencia de prediabetes y diabetes fue el estudio diabetes Di@bet.es [14]. Según éste, un 13.8% de la población adulta padece diabetes y un 14.8% algún tipo de prediabetes (intolerancia a la glucosa, glucemia basal alterada o ambas) [2]. Y lo más destacable resulta ser que casi la mitad (6%) no sabían que eran diabéticos [14], con los consiguientes problemas de progresión de la enfermedad ante su desconocimiento.

Estudio di@bet.es



Cerca del 30% de la población estudiada presenta trastornos del metabolismo de los carbohidratos:

	Prevalencia	IC 95%
Diabetes Mellitus (DM) total	13,8%	12,8-14,7%
DM conocida	7,8%	6,97- 8,59%
DM desconocida	6%	5,4-6,7%
Glucemia basal alterada (IFG)	3,4%	2,9-4%
Tolerancia anormal de glucosa (IGT)	9,2%	8,2-10,2%
IFG + IGT	2,2%	1,7-2,7%

Datos ajustados por edad, sexo y zona de muestreo

También, en dicho estudio se observó que del total de pacientes (5072 individuos), casi un 30% tenían alteraciones de la glucosa, siendo más prevalente la diabetes en hombres que en mujeres y aumentando con la edad. Y que algunos subgrupos específicos de personas tenían una prevalencia más alta de la enfermedad que la población general; entre ellos, los de mayores factores de riesgo, cómo los mayores de 45 años, con obesidad, con hipertensión arterial, con dislipemia, con antecedentes familiares de DMNID, con antecedentes de diabetes gestacional, o con intolerancia a la glucosa [8,9]. Es por lo tanto fundamental conocer los principales factores de riesgo para Diabetes Mellitus con el fin de actuar tempranamente sobre ellos y evitar de este modo la progresión a enfermedad y sus complicaciones.

Cuadro 1. Factores de riesgo para *Diabetes Mellitus* según la Asociación Diabética Americana

Historia familiar de DM (padres o hermanos con diabetes) Obesidad ($\geq 20\%$ peso ideal o $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$) Raza /etnia (eg; afroamericanos, hispanoamericanos, indios americanos) Edad ≥ 45 años IFG o IGT identificada previamente Hipertensión $\geq 140/90$ mmHg HDL colesterol $< 35 \text{ mg\%}$ y / o triglicéridos $\geq 250 \text{ mg\%}$ Historia de diabetes gestacional (DMG) o macrosomía ($>4 \text{ Kg.}$)
--

Cuadro 1. Factores de riesgo de DM. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Diabetes Care, Volume 40, Supplement 1, S1–S130, January 2017. \geq

De todo lo expuesto con anterioridad y dado que la prevalencia y los costos asociados con la diabetes y la prediabetes son un desafío económico de nuestros sistemas de salud [10], se deduce que la realización del cribado de la diabetes para su detección temprana debería ser primordial. A este respecto, **la Asociación Americana de Diabetes (ADA)** ha respondido recientemente con **las nuevas recomendaciones ADA 2017** [1], donde se propone la realización del cribado de DMNID. Para ello se plantean como pruebas: la glucemia basal en ayunas (GB) y a las dos horas de una sobrecarga oral de 75g de glucosa (SOG) y la determinación de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Siendo diagnóstico de DMNID, el aumento de los límites superiores de referencia de dos de éstas pruebas: $HbA1c \geq 6.5\%$, $GB \geq 126 \text{ mg/dl}$, o $SOG \geq 200 \text{ mg/dl}$. Y en el caso de prediabetes,

GB entre 100-125 mg/dl (GBA), o una SOG a las 2 horas entre 140-199 mg/dl (ITG), o una HbA1c entre 5,7-6,4%.

Además, en esta nueva edición de recomendaciones de la guía ADA 2017, se advierte que la HbA1c utilizada debe ser la del método certificado por la National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) y estandarizado por el estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

Las nuevas recomendaciones de ADA 2017 dejan claro que no existe una prueba superior a otra (GB, SOG, HbA1c) para el diagnóstico de diabetes, aunque sí indican algunas ventajas o desventajas de unas pruebas frente a otras. Por ejemplo, algunas posibles desventajas del uso de HbA1c respecto a la determinación de glucosa, es su mayor coste o correlación inadecuada con la glucosa en pacientes con hemoglobinopatías, malaria, y algunas anemias. Pero sus ventajas (no necesita de ayuno previo, tiene mayor estabilidad preanalítica y no cambia en el día a día en situaciones de estrés o enfermedad, mide la glucemia a largo plazo y se asocia mejor con complicaciones crónicas que la GB), han hecho que desplace en muchos casos a la sobrecarga oral de glucosa [12]. Además, el Sistema Sanitario Español tiene una organización que descentraliza los puntos de toma de muestras con el objetivo de mejorar la accesibilidad a los pacientes, pero alarga mucho más que en otros países el tiempo de transporte hasta los laboratorios. Determinaciones como la glucosa, si no se realizan en tubos especiales, disminuyen su concentración al prolongarle los tiempos desde la extracción hasta el análisis.

Es pues necesario establecer unos criterios de cribado de diabetes y prediabetes para el uso adecuado de estas pruebas. En la tabla 2, se adjuntan criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes [13].

<p>Diabetes tipo 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c \geq 6,5% • Glucemia basal en ayunas \geq 126 mg/dl • Glucemia a las 2 horas del TTOG \geq 200 mg/dl <p>Dos determinaciones en días distintos con cualquiera de los 3 criterios anteriores permiten establecer el diagnóstico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucemia en plasma venoso al azar \geq 200 mg/dl con síntomas típicos <p>Prediabetes</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c 6-6,4%* • Glucemia basal en ayunas 110- 125 mg/dl** • Glucemia a las 2 horas del TTOG 140-199 mg/dl <p>TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa. * La ADA recomienda un valor de 5,7% para el diagnóstico de prediabetes, mientras que el NICE y el grupo de trabajo de la SED recomienda el 6% (límite superior de la normalidad para valores de HbA1c normalizados DCCT-NGSP). ** La ADA recomienda un valor de 100 mg/dl como límite superior de la normalidad.</p>
--

Tabla 2: Criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes. Mata-Cases M, et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. Av Diabetol. 2015

La ADA hace unas recomendaciones para el cribado del riesgo de DMNID y de prediabetes, insistiendo en practicar los test en cualquier edad cuando existe sobrepeso u obesidad (IMC ≥ 25 Kg/m² o ≥ 23 Kg/m² en asiáticos) y algún factor de riesgo añadido para la DM (B) y en todos los adultos a partir de los 45 años (2017) (B). Si el test es normal se ha de repetir cada 3 años (C), siendo cualquier test de los nombrados apropiado (B). En niños y adolescentes se recomienda el cribado si presentan sobrepeso u obesidad y dos o más factores de riesgo de DMNID (E).

-Criteria for testing for diabetes or prediabetes in asymptomatic adults
<p>1. Testing should be considered in overweight or obese (BMI ≥ 25 kg/m² or ≥ 23 kg/m² in Asian Americans) adults who have one or more of the following risk factors:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A1C $\geq 5.7\%$ (39 mmol/mol), IGT, or IFG on previous testing • first-degree relative with diabetes • high-risk race/ethnicity (e.g., African American, Latino, Native American, Asian American, Pacific Islander) • women who were diagnosed with GDM • history of CVD • hypertension ($\geq 140/90$ mmHg or on therapy for hypertension) • HDL cholesterol level < 35 mg/dL (0.90 mmol/L) and/or a triglyceride level > 250 mg/dL (2.82 mmol/L) • women with polycystic ovary syndrome • physical inactivity • other clinical conditions associated with insulin resistance (e.g., severe obesity, acanthosis nigricans).
<p>2. For all patients, testing should begin at age 45 years.</p>
<p>3. If results are normal, testing should be repeated at a minimum of 3-year intervals, with consideration of more frequent testing depending on initial results (e.g., those with prediabetes should be tested yearly) and risk status.</p>

Tabla 3: Criterios para diagnóstico de diabetes y prediabetes en adultos asintomáticos. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2017. Diabetes Care, Volume 40, Supplement 1, S1–S130, January 2017.

Puesto que una intervención a tiempo y el tratamiento oportuno ha demostrado reducir la progresión de las complicaciones de la DMNID, el cribado de la diabetes y su detección temprana debería considerarse seriamente. Sin embargo, éste debe realizarse bajo ciertas condiciones, ya que la probabilidad de identificar a un individuo asintomático con diabetes, en la población general con un cribado al azar, es pequeña; pero realizada en un grupo de alto riesgo, es mayor [7]. Con este fin, existen diferentes **estrategias de cribado de diabetes** que permiten detectar situaciones de prediabetes y DMNID. Las más destacadas son:

1.- Uso de **reglas de predicción clínica (RPC)** para la detección de DMNID y prediabetes, mediante los registros de bases de datos o historias clínicas informatizadas (alertas).

2.- Utilización de **cuestionarios o “escalas de riesgo”** para la detección de prediabetes y DMNID, como sistemas de detección primaria, para identificar subgrupos de la población, en los que en una posterior etapa, se les realiza una prueba de glucosa de forma más eficiente. Se basan en

información demográfica, clínica y factores de estilo de vida modificables, como dieta y actividad física, y no requieren a priori exámenes de sangre y pruebas de laboratorio.

Como ejemplo destaca el cuestionario **FINDRISC** (Puntuación de Riesgo de Diabetes de Finlandia) (Ver Anexo 1), recomendado como la mejor herramienta de evaluación de riesgo disponible para uso en la práctica clínica por un revisión sistemática [23]. Una gran limitación para el uso del FINDRISC es que el paciente no sabe calcular su propio IMC y que la medición del perímetro de cintura no se realiza habitualmente en nuestro medio.

3.- El **cribado oportunista**. Esta estrategia implica la selección de pacientes de atención primaria, con mayor riesgo de sufrir prediabetes o DMNII, y permite conocer una situación de prediabetes prevalente, o casos de DMNID no diagnosticada. Se realiza para ello la determinación de glucemia en pacientes que presentan mayor riesgo de padecer prediabetes o DMNID, seguida de una determinación de HbA1c si procede.

Estrategias de cribado de prediabetes y diabetes
<p><i>Cribado oportunista actual dentro del contexto de cribado de otros factores de riesgo cardiovascular:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ●Cribado de prediabetes y DM2 cada 4 años, mediante GB, a partir de los 45 años ●Cribado de DM2 anual mediante GB en personas de riesgo, definidas por antecedentes familiares de primer grado, hipertensión, hiperlipemia, obesidad, esteatosis hepática no alcohólica, tratamientos con fármacos hiperglucemiantes (antipsicóticos, corticoides, etc.), diabetes gestacional o patología obstétrica previas, GBA o ITG, hiperandrogenismo funcional ovárico o etnias de riesgo ●Si existe GB 110-125 mg/dl, realizar una HbA1c (o TTOG) ●Si existe diabetes: tratamiento de DM2 y seguimiento clínico <p><i>Cribado en dos etapas mediante el test FINDRISC cada 4 años a partir de los 40 años, y entre los 25-39 años si existen factores de riesgo de DM2, y realizando la GB en segundo término</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ●< 15 puntos: repetir FINDRISC a los 4 años ●≥ 15 puntos: realizar GB: <ol style="list-style-type: none"> a) Si no hay DM2 ni prediabetes: FINDRISC cada año y si es ≥ 15 realizar GB b) Si hay prediabetes: HbA1c (o TTOG) y control anual con GB y HbA1c c) Si existe diabetes: tratamiento de DM2 y seguimiento clínico
<p>GB: glucemia basal (mg/dl); GBA: glucemia basal alterada; ITG: intolerancia oral a la Glucosa; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.</p>

Tabla 4: Estrategias de cribado de prediabetes y diabetes. Mata-Cases et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. Av Diabetol.2015.

En nuestro medio el cribado de la diabetes se realiza habitualmente mediante la determinación de la GB en el contexto de la detección o seguimiento de otros factores de riesgo cardiovascular. De esta forma, y ya que el cribado para ser eficaz debe ser un proceso sistemático y continuo, en varios estudios y guías [1,2,15,16], se recomienda la aplicación del cribado oportunista para la detección temprana de diabetes.

A continuación se muestra un algoritmo de *cribado oportunista*.

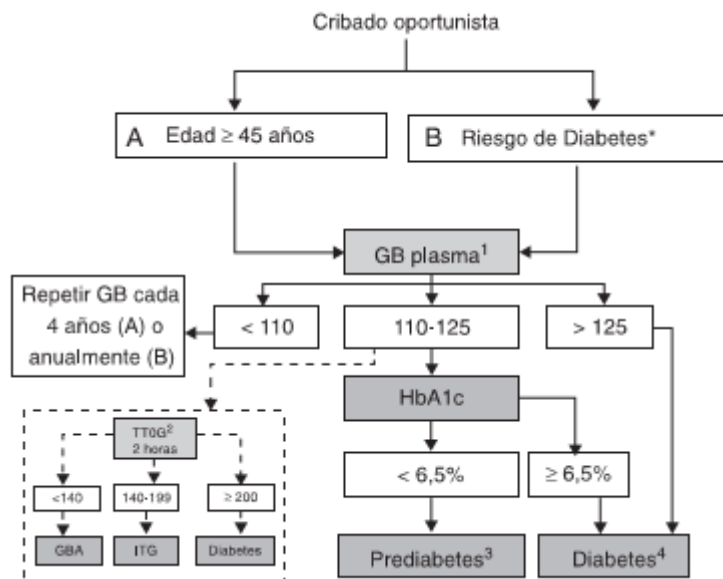


Figura 1: Algoritmo de detección de prediabetes y diabetes. Cribado oportunista basado en la glucemia basal. GB: glucemia basal (mg/dl);GBA: Glucemia basal alterada ;ITG; Intolerancia oral a la glucosa (mg/dl). 1. Repetir cada 4 años si edad ≥ 45 años y GB < 110 mg/dl y anualmente si riesgo de diabetes. 2. Considerar el TTOG en pacientes que han sufrido un evento coronario agudo.3. Repetir GB y HbA1c cada año si prediabetes. 4. Confirmar en dos ocasiones.*Riesgo de diabetes: antecedente de hiperglucemia previa o factores de riesgo elevado para desarrollar diabetes.. Mata-Cases M, et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. Av Diabetol. 2015

1.3. Justificación del estudio

En el estudio Diabetes se concluye que si dos pruebas diferentes (como HA1c y GB) están por encima del umbral de diagnóstico, esto confirma el diagnóstico. Existe por lo tanto la posibilidad de diagnosticar la diabetes desde el laboratorio mediante la utilización de dos técnicas diferentes (método UV- enzimático para la glucosa (GB o SOG) y cromatografía de alta resolución por intercambio iónico para HbA1c (NGSP)). Ambas técnicas disponibles en el laboratorio, son igual de apropiadas y la superación de sus límites altos de normalidad ($HbA1c \geq 6.5\%$, $GB \geq 126$ mg/dl, o $SOG \geq 200$ mg/dl) se emplea para diagnosticar la DMNID.

Ya que se observó en el estudio Diabetes que aproximadamente el 6% de pacientes no conocen ser diabéticos, nuestro empeño es lograr un diagnóstico precoz de diabetes o prediabetes desde el laboratorio y evitar de este modo en la medida de lo posible, el desconocimiento de la existencia de esta enfermedad o el riesgo de padecerla.

El cribado oportunista de DMNID, permitiría una gestión dirigida a prevenir o retrasar el desarrollo de la diabetes y sus complicaciones. Sobre todo, en aquellos pacientes no diabéticos, pero con un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad (prediabetes), o en aquellos que desconocen tener la enfermedad [14]. Además, se ha visto que la intervención en el estilo de vida con o sin tratamiento farmacológico puede prevenir o retrasar la aparición de la DMNID entre las personas en fase de prediabetes. Por lo tanto, la identificación de las personas en situación de prediabetes es importante para la salud pública y perspectivas clínicas, razón por la cual existen estudios que han recopilado recomendaciones y niveles de calidad de la evidencia sobre detección de diabetes y prediabetes. (Tabla 3) [2].

Resumen de las recomendaciones y de los niveles y calidad de la evidencia aplicando el sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)			
Recomendación	Grado/fuerza	Calidad de la evidencia	Observaciones
Se sugiere utilizar como puntos de corte para definir prediabetes: 110mg/dl como glucemia basal plasmática y 6% como HbA1c (según método DCCT/NGSP)	A favor/débil 😊 / ↑	Baja(1) Baja(2)	(1) Incidencia/prevalencia de retinopatía diabética para HbA1c (2) Incidencia/prevalencia de retinopatía diabética para GB
Se sugiere utilizar la estrategia actual de cribado oportunista con GB cada cuatro años en mayores de 45 años, dentro del contexto de detección de otros factores de riesgo cardiovascular	A favor/débil 😊 / ↑	Baja(1)	(1) Eficacia morbimortalidad cribado vs. no cribado
Se sugiere el cribado en dos etapas mediante el test de FINDRISC cada 4 años a partir de los 40 años y la GB cuando la puntuación obtenida sea mayor o igual a 15	A favor/débil 😊 / ↑	Baja(1) Moderada(2) Moderada(3)	(1) Eficacia morbimortalidad cribado vs. no cribado (2) Validez de FINDRISC para cribado (3) Cribado mediante FINDRISC para retrasar/disminuir incidencia de DM2
Se recomienda la modificación de estilos de vida (dieta y/o ejercicio) a las personas con prediabetes	A favor/fuerte 😊 / ↑↑↑	Moderada(1) Moderada(2) Alta(3)	(1) Dieta vs. nada (2) Ejercicio vs. nada (3) Dieta+ ejercicio vs. varios
Se sugiere no prescribir fármacos de forma rutinaria en las personas con prediabetes	A favor/débil 😊 / ↑	Baja(1)	(1) Fármacos vs. placebo
Se sugiere utilizar metformina en personas con prediabetes, que han fracasado con dieta y ejercicio y que presentan obesidad grado 2 (IMC ≥ 35 kg/m ²) o historia de diabetes gestacional y edad menor de 60 años	A favor/débil 😊 / ↑	Moderada(1)	(1) Metformina vs. placebo La metformina no tiene indicación en prediabetes Los fármacos tienen efectos adversos. La prevención primaria con fármacos promueve la medicalización

FINDRISC: Finnish Diabetes Risk Score; GB: glucemia basal.

Tabla 3: Recomendaciones y niveles de calidad de la evidencia sobre detección de diabetes y prediabetes. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española ~ de Diabetes. Av Diabetol. 2015.

Con el cribado oportunista de DMNID desde el laboratorio, se pretende valorar el éxito de una estrategia de detección temprana de DMNID mediante la información obtenida a través de las incidencias y datos demográficos y analíticos del laboratorio. Para ello, se debe instaurar en el SIL unas reglas de cribado de DMNID, siguiendo las recomendaciones de cribado oportunista de la

ADA [1,2]. De este modo, de forma sencilla desde el SIL, al realizar un cribado oportunista en pacientes de atención primaria a los que se les solicite un estudio analítico, se permitirá diagnosticar nuevos casos de diabetes no conocida y de pacientes prediabéticos con glucemia basal alterada (GBA), o tolerancia anormal a la glucosa (TTG).

Asimismo, al agilizar el proceso diagnóstico bioquímico de la diabetes, más tempranamente el paciente podrá conocer su estado de diabético/prediabético y el médico de atención primaria antes podrá iniciar una terapia adecuada y mejorar así el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, de seguir el curso diagnóstico analítico tradicional (sin cribado oportunista), pueden pasar casos prediabéticos desapercibidos o producirse retrasos en el diagnóstico de diabetes, al ser necesarias más visitas de los pacientes a consulta, más solicitudes analíticas, y más revisiones de sus historias clínicas.

Se cree también que este cribado oportunista desde el laboratorio, de la población con riesgo de DMNID procedente de atención primaria, a largo plazo podría disminuir el coste económico de la enfermedad asociado en estos casos, tal y como muestran otros estudios [3, 10].

2. HIPÓTESIS.

La Hipótesis alternativa de este estudio será la siguiente:

Una estrategia de cribado oportunista de Diabetes DMNID en el laboratorio, en pacientes procedentes de atención primaria, basada sólo en criterios demográficos y analíticos permite detectar nuevos casos no conocidos de DMNID.

Y cómo Hipótesis nula del estudio resulta:

Una estrategia de cribado oportunista de Diabetes DMNID en el laboratorio, en pacientes procedentes de atención primaria, basándose únicamente en criterios demográficos y analíticos, no es capaz de detectar nuevos casos de DMNID no conocida.

En cuanto a la relación entre algunas variables del estudio, se podrían elaborar otras hipótesis a considerar, como el caso de que: “cambios en los niveles de hemoglobina glicosilada se asocian a cambios en los niveles de glucemia en pacientes prediabéticos”. Otro caso podría ser que: “los pacientes con sobrepeso tienen más probabilidad de sufrir prediabetes o diabetes”, etc.

3. OBJETIVOS

El objetivo general del estudio es valorar la capacidad de detección de una estrategia de cribado oportunista de DMNID en el laboratorio, a nivel de atención primaria, en pacientes en riesgo de desarrollarla, sin DM conocida y basada sólo en criterios analíticos y demográficos.

Cómo objetivos específicos se encuentran los siguientes:

- Valorar el número de nuevos casos detectados en la población diana.
- Cuantificar los pacientes correspondientes a la población diana en el área sanitaria de Ontinyent del departamento Xàtiva- Ontinyent.
- Determinar el perfil del paciente diabético detectado por la estrategia
- Determinar el perfil de paciente prediabético detectado por la estrategia.
- Estimar el coste en reactivo necesario en nuestro laboratorio para realizar la estrategia.
- Estimar el efecto de la estrategia en los Departamentos de Salud de Comunidad Valenciana.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño:

Se trata de un estudio observacional transversal de los datos analíticos que se recogerán durante un período de un año, en pacientes procedentes de atención primaria con riesgo de sufrir diabetes.

4.2. Sujetos y Muestra

El ámbito de este estudio comprende los Centros de Salud de Atención Primaria correspondientes al Laboratorio del Hospital General d'Ontinyent i C.E. del Departamento de Salud Xàtiva-Ontinyent.

La estrategia de muestreo para elegir el tamaño de la muestra (sujetos), y al ser un estudio observacional, se realizará mediante un muestreo en etapas múltiples en tres fases:

1. Extracción de una muestra aleatoria a partir de agrupaciones naturales de individuos:

La población diana serán pacientes con exploraciones analíticas procedentes de los centros de salud de Atención Primaria del Área de Ontinyent, solicitadas al laboratorio del Hospital de Ontinyent, sin diagnóstico activo de Diabetes Mellitus (por código diagnóstico de Abucasis CIE-9), con edad superior a 45 años y sin HbA1c realizada en los tres últimos años.

2. Extracción de una muestra de esos pacientes:

La población seleccionada serán los pacientes de la población diana con glucosa > 109 mg/dl y disponibilidad de muestra de EDTAk3 (hemograma) para la realización de la HbA1c.

3. Muestreo de pacientes con riesgo de diabetes o con diabetes no conocida:

De los pacientes de la población anteriormente descrita, finalmente se elegirán aquellos con glucosa > 125 mg/dl y HbA1c > 6.49% (diagnóstico bioquímico de diabetes) o pacientes que cumplen uno de los dos criterios (paciente en riesgo de diabetes o prediabéticos).

De estos casos, se realizará una revisión de sus historias clínicas para descartar que sean diabéticos previos no codificados e identificar que se asigna el diagnóstico correcto.

4.3 Variables del estudio.

Las variables necesarias para el estudio serán:

- Edad: edad en años del paciente (entre 45 y 75 años).
- Procedencia: centro de salud de atención primaria del que procede el paciente.
- Diagnóstico activo: diagnóstico de la solicitud analítica según el código CIE-9 de Abucasis.
- Glucemia basal: concentración en mg/dl de glucosa basal sérica, obtenida como resultado analítico de la petición solicitada. A su vez se dividirá entre la concentración de glucosa > 109 mg/dl y \leq 125 mg/dl y la concentración de glucosa > 125 mg/dl.
- HbA1c: concentración de hemoglobina glicosilada en % según NGSP (Programa Nacional de Estandarización de Hemoglobina Glicosilada).
- Sexo: género del paciente: Hombre o Mujer.
- Peso en Kg.
- IMC (índice de masa corporal).
- Situación de prediabetes (SÍ O NO) según el cribado.
- Situación de DMNID (SÍ Ó NO) según el cribado.
- Otras enfermedades del paciente: enfermedades concomitantes del paciente que afecten al riesgo diabético (hipercolesterolemia, HTA, obesidad).

De algunas de estas variables, se realizará un estudio observacional para valorar su relación con la diabetes y prediabetes y obtener así un perfil de estos pacientes.

4.4. Plan de trabajo y Metodología:

Plan de trabajo:

- Mediciones: Se realizará un estudio de la situación de prediabetes/diabetes no diagnosticada mediante la realización de un cribado oportunista sobre poblaciones que presenten un mayor riesgo de padecer prediabetes o DMNID .

- La línea del estudio se desarrollará a través de la implantación de reglas expertas en los Sistemas de Información de Laboratorio (S.I.L). El flujo funcional de la estrategia consistirá en la selección de pacientes susceptibles de realizar el cribado oportunista de diabetes y ampliar el estudio de HbA1c.

En caso de cumplirse criterios diagnósticos de la DMNID (Glucosa >125 mg/dl y HbA1c > 6.49%), el SIL identificará al paciente añadiendo al informe de resultados la incidencia analítica: “Diagnóstico bioquímico de diabetes” y añadiendo este comentario a la prueba HbA1c. Si se cumple sólo un criterio (Glucosa o HbA1c), el SIL identificará al paciente como de riesgo, añadiendo al informe de resultados la incidencia analítica: “Cribado de diabetes”. De estas incidencias se realizará revisión de sus historias clínicas para descartar que sean diabéticos previos no codificados e identificar que se les asigna el diagnóstico correcto.

Metodología utilizada:

- Hemoglobina glicosilada (HbA1c)

De las muestras de los pacientes seleccionados para el cribado, de los que el laboratorio disponga de un tubo de hemograma (por solicitud generalmente de estudio de hematimetría) se obtendrá la muestra para realización de HbA1c.

Definición: la hemoglobina (Hb) es una proteína presente en los hematíes. En pacientes que presentan glicemia persistentemente alta, se produce glicación de Hb, formándose el complejo hemoglobina glicosilada (HbA1c) de forma irreversible, manteniéndose la Hb glicada en sangre hasta ser destruida en el bazo (vida media aproximada del hematíe: 120 días). Por lo tanto, la Hb A1c permite evaluar los niveles promedios de glucosa en la sangre durante los últimos 3 - 4 meses de forma directamente proporcional.

Para la determinación cuantitativa de los niveles de **Hemoglobina glicosilada** (HbA1c) en sangre total (tubo de hemograma con anticoagulante EDTA-3K+), se utilizará un método

cromatográfico HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) por intercambio iónico en el sistema VARIANT II TURBO HbA1c kit de BIO RAD, que sigue el método certificado por la National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) y estandarizado por el estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).



Dibujo1. Analizador Variant II Turbo HbA1c kit de BIO-RAD.<http://www.bio-rad.com/en-ch/product/variant-ii-turbo-instrumentation>.

Dicho procedimiento se basa en la separación cromatográfica de HbA1c en un cartucho de intercambio catiónico. Las muestras se diluyen y se inyectan en el cartucho de análisis, donde las hemoglobinas se separan en función de sus interacciones iónicas con el material del cartucho. Después, las hemoglobinas así separadas atraviesan la célula de flujo del fotómetro, donde se miden los cambios de absorbancia a 415 nm. Para cada muestra, el software CDM genera un informe con los tiempos de retención de los picos detectados y un cromatograma. El pico de HbA1c aparece sombreado. Esta área se calcula utilizando un algoritmo de Gauss. Con la medición del tiempo de retención de la muestra y el área bajo la curva del cromatograma, se obtiene el % de hemoglobina glicosilada en sangre total, respecto del resto de hemoglobinas humanas.

En la siguiente tabla se muestran los valores de HbA1c esperados, y valores de prediabetes y diabetes según el NICE (National Institute for Health and Care Excellence) y según la ADA (Asociación de Diabetes Americana) 2017.

Hemoglobina A _{1c} (%)	Objetivo de glucemia ¹⁸
< 8	Objetivo menos estricto*
< 7	Objetivo general†
< 6,5	Objetivo más estricto‡
< 5,7	Nivel no diabético

Tabla 2. Valores de referencia. Manual de instrucciones Variant TurboII. Biorad . Nov.2012.[19]
 Prediabetes: 5.7-6.4% (según ADA [1]) ó 6-6.4% (según NICE). Diabetes:>6.5%

Peak Name	NGSP %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
Unknown	---	0.3	0.106	7352
A1a	---	1.4	0.159	31416
A1b	---	1.5	0.224	32933
Unknown	---	0.9	0.252	18891
F	---	1.1	0.286	23364
LA1c	---	3.3	0.405	72673
A1c	10.6*	---	0.510	198496
P3	---	5.8	0.770	128081
P4	---	1.6	0.869	34443
Ao	---	75.1	1.012	1649275

*Values outside of expected ranges

Total Area: 2,196,923

HbA1c (NGSP) = 10.6* %

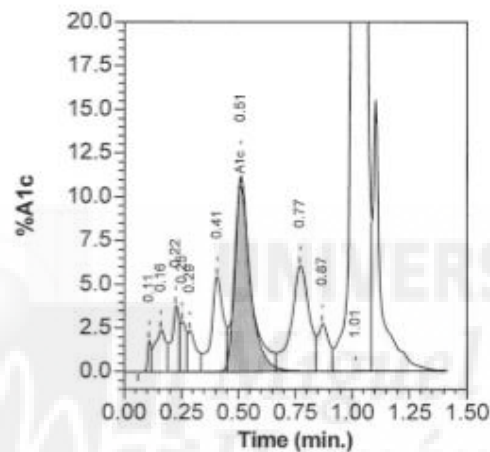


Figura 2: Ejemplo de un cromatograma obtenido de una muestra de un diabético con una hemoglobina glicosilada (Hb A1c) elevada. Manual de instrucciones VARIANT TURBO II (BIO-RAD).

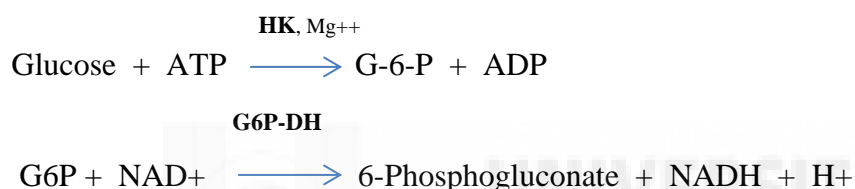
- **Glucosa basal (GB) y sobrecarga oral de glucosa a las 2 h (SOG).**

Para determinar la glucosa basal (GB), el paciente debe acudir a la extracción en ayunas. En el centro de salud (C.S.), entre las 8:30 h -9:30 h de la mañana, de lunes a viernes, se realiza la extracción sanguínea con un tubo seco sin anticoagulante por personal cualificado (enfermería del C.S.). Después la muestra es colocada en una valija refrigerada y llevada al laboratorio por el servicio de transporte. Entre las 9:30 h y 10:30h las muestras llegan al laboratorio, siendo las muestras de bioquímica inmediatamente centrifugadas, para separar el suero de las células. Los tubos se colocan en el analizador de bioquímica, sobre las 11:00 h, y a partir de entonces se obtienen los resultados de glucemia.

Para el caso de la sobrecarga oral de glucosa de 75 g, el paciente debe acudir al laboratorio del hospital. En este caso no es necesario que el paciente esté estrictamente en ayunas. Allí, a las 8:30 h se le realiza una extracción para la glucosa (antes de la sobrecarga oral), que se identifica

como glucosa basal. A continuación se le realiza la determinación de glucosa basal inmediatamente tras centrifugación de la muestra, y si el valor es < 125 mg/dl, el paciente ingiere una solución de 75g de glucosa suministrada por el laboratorio, y permanece en reposo, hasta dos horas después. Entonces se le realiza una nueva extracción sanguínea, para determinar la glucemia a las 2 horas. Este tubo se identifica como glucosa a las 2 h, se centrifuga y una vez introducido en el analizador de bioquímica, obtendremos el resultado de glucemia a las 2 horas de la sobrecarga.

Para la determinación **Glucosa** en suero (tubo seco sin anticoagulante), se utilizará el Método de la hexocinasa (UV-enzimática). Es el método de referencia y consiste en dos reacciones acopladas:



En la primera reacción, catalizada por la enzima Hexoquinasa, (HK) (reacción específica), se fosforila la glucosa formándose glucosa 6-fosfato (G-6-P). La HK en una reacción posterior, se transforma en 6-fosfogluconato produciéndose NADH (1 mol por cada molécula de glucosa). La producción de NADH origina un aumento de absorbancia, que se medirá por espectrofotometría. El cambio de absorbancia a las longitudes de onda 340/660nm será directamente proporcional a la concentración de glucosa (mg/dl).

Para su determinación se empleará el analizador de bioquímica Olympus AU 680 de Beckman Coulter, con el reactivo de glucosa OSR6121.



Dibujo 2: Analizador OLYMPUS AU 680 de Beckman Coulter. <https://www.beckmancoulter.com>

A continuación se muestran los valores esperados de glucosa basal (en ayunas) y a las dos horas tras una sobrecarga oral de 75 g de glucosa.

Categoría	Glucemia en ayunas	Glucemia 2 horas post carga
Normal	< 110 mg/ dl	< 140 mg/ dl
Glucemia alterada en ayunas	110 – 125 mg/ dl	-
Tolerancia alterada a la glucosa	-	140 – 199 mg/ dl
Diabetes	≥ 126 mg/ dl	≥ 200 mg/ dl

Tabla 3: Valores de referencia de glucosa según Organización Mundial de la Salud (OMS) GBA (Glucemia basal alterada): Situación intermedia entre GB (glucemia basal) normal y diabetes. ITG (Tolerancia alterada a la glucosa): glucemia plasmática venosa alterada tras dos horas de Sobrecarga oral de 75 g de glucosa. Prediabetes: 110-125mg/dl. Diabetes: ≥ 126 mg/dl.

4.4. Recogida y análisis de datos:

Cada semana, se recogerán las incidencias analíticas de “Diagnóstico bioquímico de diabetes” (generadas por el SIL en caso de cumplir criterios diagnósticos de la Diabetes Mellitus tipo II (Glucosa > 125 mg/dl y HbA1c > 6.49%)). También se recogerán semanalmente las incidencias analíticas: “Cribado de diabetes” (generadas por el SIL cuando se cumplan uno de los criterios: Glucosa 125 mg/dl o Hb A1c > 6.49%). Estas incidencias analíticas se obtendrán del SIL del laboratorio, en el período del estudio. A su vez se realizará una revisión de las historias clínicas de estos pacientes mediante el programa informático de atención primaria Abucasis, con el objeto de comprobar que no se traten de pacientes con diagnóstico de diabetes ya establecido y no codificado anteriormente, y así confirmar que se les asigna el diagnóstico correcto.

Para el análisis de recogida de datos se utilizará el programa Excel 2010 y para el análisis estadístico se utilizará el programa SPSS v.21.

De los datos obtenidos se realizará un estudio observacional transversal y se relacionarán algunas variables del estudio (sexo, peso, IMC, situación de prediabetes (SÍ O NO) según el cribado, situación de DMNID (SÍ Ó NO) según el cribado, otras enfermedades, etc) con el objetivo de determinar el perfil del paciente diabético no conocido o prediabético de la población seleccionada. Además, se valorarán la cantidad de incidencias del cribado generadas en nuestra población diana, para recuento de casos de prediabetes y nuevos casos de diabetes diagnosticados con nuestro cribado si los hubiera. Finalmente, del total de casos diagnosticados con nuestro cribado, se planteará cual ha sido el coste del reactivo de Hemoglobina glicosilada utilizado en nuestro laboratorio para tal fin.

5. PRESUPUESTO:

Los medios necesarios y de los que se dispone para la realización del proyecto son:

- El acceso al SIL (Sistema informático del laboratorio de la Comunidad Valenciana, COINTEC): SIL con reglas expertas; solicitud electrónica desde Abucasis; sistema de registro de multidagnóstico en el SIL; procedencia de las solicitudes recibidas (Atención Primaria); agrupación de diagnósticos de diabetes por codificación CIE-9).
- Acceso al sistema informático de Atención primaria Abucasis.
- Técnica de Glucosa requerida para el diagnóstico de diabetes.
- Técnica de Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) requerida para el diagnóstico de diabetes.

Costes:

El acceso a los sistemas de información no supondrá un coste adicional, ya que forma parte del servicio asistencial de los facultativos del laboratorio. La realización de la glucemia, se realizaría igualmente en el laboratorio de forma rutinaria con o sin cribado oportunista, ya que se trata de peticiones analíticas generadas por el médico de atención primaria para obtener la exploración analítica ordinaria solicitada. Por lo tanto, tampoco añade coste a la analítica. Sin embargo, sobre las peticiones de la población seleccionada, sí que se le añadirá la prueba HbA1c, que de no realizarse el cribado, no se hubiera determinado, con lo cual en este caso habrá un pequeño coste, respecto a la solicitud analítica original.

Según datos obtenidos de forma retrospectiva, previos al inicio del estudio (y sin añadir todavía automáticamente la prueba hemoglobina glicosilada), se determinó estadísticamente que según las reglas del SIL, se deberían haber añadido un total de 20 hemoglobinas glicosiladas al cabo de dos meses. Siendo el coste de un kit de hemoglobina glicosilada de 2500 euros (3025 euros IVA incluido) (Anexo 2), para un total de 2500 determinaciones, el coste total de la ampliación de 20 HbA1c para la realización del cribado oportunista sobre las analíticas ya realizadas sería de 24.2 Euros en dos meses. El coste total aproximado de reactivo de HbA1c generado por la adición de esta prueba a las solicitudes analíticas seleccionadas supondría 145.2 euros al año del estudio.

Teniendo en cuenta que lo que se pretende es intentar que el paciente prediabético no progrese a la enfermedad, o que se trate al paciente recién diagnosticado de diabetes, para evitar sus complicaciones, el estudio sería coste-efectivo, pues el gasto generado en los pacientes con la DMNID ya instaurada es potencialmente más costoso, tanto a nivel económico como a nivel de

calidad de vida. Con lo que se puede concluir que el beneficio obtenido con el estudio superará el riesgo y coste generado.

6. RESULTADOS PRELIMINARES:

Aunque el estudio no ha concluido, los resultados obtenidos en tres meses de estudio han sido:

Periodo comprendido entre 1 de abril de 2017 y 30 de junio de 2017:

En este periodo de tres meses, se realizó el estudio siguiendo la estrategia de cribado oportunista según las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA), donde:

- Población total potencial (diana): las peticiones de AP en ese periodo, fueron de 8286.
- Población seleccionada: los pacientes a los que se realizó el cribado fueron 26.
(El laboratorio mediante el SIL añadió automáticamente la prueba Hb1Ac a 26 pacientes de una población de peticiones recibidas de atención primaria de 8286 pacientes en tres meses, resultando la población seleccionada un 0.31%).
- De 26 pacientes, 19 entraron a formar parte de un cribado diabético, al presentar valores de prediabetes. Y 7 pacientes resultaron tener valores bioquímicos de diabetes.
- Al realizar el seguimiento de la historia clínica de estos pacientes en este tiempo, se observó que 7 pacientes, eran nuevos casos de diabetes (no tenían diagnóstico previo de diabetes). Resultó además que uno de los 19 pacientes del cribado diabético ya tenía diagnosticada la diabetes anteriormente.
- Ya que han sido 7 los nuevos casos diagnosticados de DMNID de los 26 seleccionados, resulta que el acierto del cribado oportunista en el laboratorio ha sido de casi el 27%, lo cual es una cifra bastante importante para valorar la efectividad del cribado.
- Se han diagnosticado más casos de mujeres que de hombres: (proporción 2.5:1 para DM2) (proporción 1.4:1 para prediabetes).
- La edad de los pacientes oscilaba de 48 a 75 años en el caso de prediabetes y de 59 a 75 años para los diabéticos diagnosticados en el cribado.
- El IMC promedio de los pacientes prediabéticos fue de 31.38 Kg/m² y de los diabéticos 29.97 Kg/m², resultando el su mayoría pacientes con sobrepeso u obesidad.
- La mayor parte de los casos tenían asociadas otras patologías (HTA, hipercolesterolemia y obesidad, mayoritariamente).

- El coste económico de esta intervención por la adición de HbA1c a 26 pacientes fue de 31.46 euros, 8 de los cuales presentaron HbA1c > 6.5 % y de momento 7 pacientes han sido diagnosticados por nuestro cribado oportunista:

- El coste económico por casos fue de 31.46 E / 7 nuevos casos (4.49 E/ nuevo caso).

- Realizando una predicción, ya que el área sanitaria de Ontinyent atiende a una población cercana a 60.000 habitantes (58.713) y la Comunidad Valenciana tiene un área de casi 5.000.000 habitantes (4.934.993):

- Si se aplicara el cribado en toda la Comunidad Valenciana se podrían llegar a diagnosticar aproximadamente 191 nuevos diabéticos por mes y habitante.

8. LIMITACIONES Y DIFICULTADES

Al tratarse de búsquedas de datos en sistemas de información del laboratorio e historias clínicas, y ser un estudio observacional prospectivo analítico, pueden haber pérdidas por seguimiento. Además, en algunas ocasiones los pacientes pueden no estar en ayunas, lo que puede interferir en el valor basal real de la glucemia. Y aunque muy raramente, existen pacientes con hemoglobinopatías (hemoglobina S, hemoglobina C, talasemias, etc), que pueden afectar al valor real de la HbA1c, aumentando o disminuyendo su concentración y causar por ello falsos positivos o falsos negativos de diabetes.

Otra dificultad añadida al estudio, es el hecho de que pueden existir pérdidas por la imposibilidad de determinación de algunas pruebas (HbA1c, glucemia), por falta de muestras, muestra insuficiente, avería del autoanalizador, etc. Incluso si el tiempo de transporte de la muestra al laboratorio es excesivo o el tubo de muestra no idóneo, el resultado de la determinación de glucosa pudiera verse afectado negativamente, pudiéndose obtener falsos negativos.

Además, al no encontrarse el estudio finalizado, que se espera realizar en un año, no es suficiente para generar resultados del todo concluyentes, ya que se necesita mucho más tiempo para comparar resultados, antes y después de la implantación del cribado oportunista en el laboratorio. Y se necesita mayor población seleccionada, para la obtención de una potencia estadística adecuada.

Otra posible limitación a considerar, sería que los médicos de atención primaria también solicitan la prueba de hemoglobina glicosilada, con lo que se tendría que comparar el gasto ocasionado por ello con el realizado con un cribado oportunista.

Finalmente, también se debe tener en cuenta que en algunas ocasiones, las solicitudes analíticas de atención primaria no se han generado por el sistema Abucasis (sobre todo anteriormente a la implantación de algún SIL actual), con lo que en algunos casos el diagnóstico de diabetes no ha sido codificado por el sistema CIE-9 de Abucasis en nuestro SIL. De ahí la importancia de comprobar en la historia del paciente seleccionado en el cribado (diagnóstico de CIE-9 diferente a diabetes) que realmente el diagnóstico es pertinente.

9. CONSIDERACIONES Y ASPECTOS ÉTICOS

9.1. Consentimiento informado.

Al tratarse de un estudio Observacional en el que se utilizarán recopilaciones de datos analíticos existentes en el S.I.L y tratados de forma confidencial, se solicitó al CEIC la exención de consentimiento informado, garantizando en todo momento la confidencialidad de los datos de los pacientes.

9.2. Confidencialidad de datos.

Los registros personales se tratarán de manera anónima de forma que serán codificados para no identificarse de forma directa. Estos datos serán tratados y guardados únicamente por el investigador del estudio. El tratamiento comunicación y cesión de los datos de los sujetos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y por su reglamento (RD 1720/2007).

9. CONCLUSIONES

Se necesitarían hacer estudios de incidencia de la enfermedad antes y después de la realización del cribado oportunista para comparar el efecto de la estrategia en la población seleccionada. De esta forma se podría evaluar si la implantación del cribado oportunista en el laboratorio es efectiva al disminuir la incidencia de DM2, respecto a la no utilización del cribado.

Igualmente adquiere importancia la realización futura de más estudios de coste-efectividad. Para ello existen estudios que se están promoviendo [3], y algunos ya realizados incluso en otros países [18, 20].

Respecto al coste de la estrategia en el período de 3 meses, ha supuesto 10.48 E/mes. No obstante, para que los resultados tuvieran mayor robustez, se necesitaría ampliar el estudio durante un periodo mayor de tiempo. Obviamente, la principal limitación de este estudio es el factor tiempo, que dará lugar a resultados más concluyentes al respecto, cuanto mayor sea la población estudiada.

Del perfil del paciente prediabético en lo que llevamos de estudio, cabe destacar que el extremo inferior de edad de estos pacientes suele rondar los 50 años (o menos en algunos casos). Esto puede llevarnos a la conclusión, de que muchos pacientes pueden estar en estado de prediabetes mucho tiempo sin conocerlo, hasta desarrollar la diabetes en edades más avanzadas, tal y como muestra el estudio Di@bet. De ahí la importancia de detectar a tiempo no sólo la condición de DMNID sino el estado de prediabetes, y la necesidad de realizar estudios de cribado de diabetes en diferentes ámbitos.

Sería interesante que tal y como ya ocurre en algunos Departamentos de Salud, se realizaran estudios de cribado oportunista diabético en el laboratorio en todos los Departamentos de Salud de la Comunidad Valenciana. De este modo, se podría estimar y obtener más información de la eficiencia de la estrategia del cribado en el resto de departamentos.

➤ Conclusiones finales:

Según los objetivos del estudio fijados y los resultados preliminares obtenidos, se ha conseguido establecer:

- La estrategia automática de laboratorio de cribado oportunista de DMNID, basada únicamente en criterios analíticos y demográficos, a nivel de atención primaria: SÍ permitirá detectar nuevos pacientes con diagnóstico de DMNID, al aplicarla sobre peticiones de pacientes en riesgo de desarrollarla y sin diagnóstico previo de DM conocida. Y el acierto diagnóstico en nuestro laboratorio en 3 meses, ha sido cercano al 27%.

Dentro de los objetivos específicos del estudio, y teniendo en cuenta los resultados preliminares de 3 meses de estudio, se ha logrado:

- Valorar el número de nuevos casos detectados en la población diana:
En nuestro laboratorio, en un período de 3 meses, sobre una población diana de 8286 pacientes de A.P, de una población seleccionada por nuestro cribado oportunista de 26 pacientes, se han podido diagnosticar 7 nuevos casos de diabetes y 19 de prediabetes (uno de los cuales tenía diagnóstico previo de DMNID).

- Cuantificar los pacientes correspondientes a la población diana en el área sanitaria de Ontinyent del departamento Xàtiva- Ontinyent:

Durante 3 meses, el número de peticiones de pacientes procedentes de los centros de salud de atención primaria, correspondientes al área sanitaria del H.G.Ontinyent fue de 8286 pacientes (población diana). De ésta, la población seleccionada por nuestro cribado oportunista fue de 26 pacientes, lo cual representa un 0.31% de la población diana. Es por lo tanto importante considerar que:

- ✓ La aplicación de la estrategia se realiza sólo en un pequeño porcentaje de la población diana. Esto significa que se han seleccionado estrechamente a pacientes con más riesgo de padecer diabetes, y que llevan tiempo sin estar diagnosticados.
- ✓ Además, este bajo porcentaje poblacional supone que no es necesario un coste excesivo para que el cribado oportunista de detección de diabetes tenga éxito. Se demuestra así que la probabilidad de identificar a un individuo asintomático con diabetes, en la población general con un cribado al azar, es pequeña; pero realizada en un grupo de alto riesgo, es mayor [7].

- Determinar el perfil del paciente diabético detectado por la estrategia:

Las variables analizadas de los pacientes con diagnóstico diabético, muestran que se tratan de pacientes con un perfil de sobrepeso en su mayoría, tal y como muestra el promedio de su IMC de 29.9 Kg/m². Además, suelen llevar asociadas otras patologías, sobre todo hipercolesterolemia. Respecto a su edad, estos pacientes rondan entre los 60 y 75 años y en cuanto al género, se han detectado el doble de casos de mujeres que de hombres, con un ratio de 2.5:1.

- Determinar el perfil de paciente prediabético detectado por la estrategia:

En el caso de los pacientes en riesgo de diabetes hallados (prediabetes), su perfil es el de pacientes con una obesidad leve (promedio IMC: 31.3 Kg/m²). A parte de la obesidad, gran parte de ellos tienen patologías como la hipertensión y la hipercolesterolemia (aumentando así los factores de riesgo diabético). La edad de estos pacientes se encuentra comprendida entre 50 años (o menos) y 75 años. Y se han observado un poco más de mujeres que de hombres en esta situación de prediabetes (ratio 1.4:1).

- Estimar el coste en reactivo necesario en nuestro laboratorio para realizar la estrategia: El coste del reactivo en este periodo ha supuesto 31.4 euros (10.48 E/mes), tras la adición de 26

HbA1c (8 fueron mayores a 6.5%) y se logró el diagnóstico de 7 nuevos casos de DMNID. Con lo que el coste de la estrategia en tres meses fue de: 31.4 E / 7 casos.

- Estimar el efecto de la estrategia en los Departamentos de Salud de Comunidad Valenciana: El área sanitaria de Ontinyent (Departamento de Xàtiva- Ontinyent) (donde realizamos el estudio), correspondiente al Hospital de Ontinyent, es de 60.000 habitantes aproximadamente (58.713). Y el número de nuevos casos de DMNID obtenidos ha sido de 7/3 meses (2.3 nuevos casos/mes). Teniendo en cuenta que los 24 Departamentos de Salud de la Comunidad Valenciana, atienden a un área de población de casi 5.000.000 de habitantes (4.934.993), podemos estimar que:
 - ✓ El efecto de aplicar la estrategia de cribado oportunista en los Departamentos de Salud de la Comunidad Valenciana sería el poder detectar aproximadamente 191 nuevos casos de DMNID /mes/ habitante.
 - ✓ La detección de la importante cifra aproximada de 191 nuevos casos DMNID/mes/ habitante en la C.V., supondría un coste aproximado de 880 E / mes. Dicho coste, sería perfectamente asumible si con ello se pudiesen controlar los nuevos casos de diabéticos detectados, con el fin de evitar que progrese su enfermedad y/o complicaciones y el sobrecoste económico que esto implicaría (potencialmente mayor al gasto del cribado oportunista de DMNID).

Con todo lo expuesto anteriormente, y de acuerdo a los resultados obtenidos hasta el momento y las referencias bibliográficas revisadas, se puede concluir que la implantación de un cribado oportunista de diabetes en el laboratorio en pacientes de atención primaria, mejoraría significativamente la detección precoz de diabetes mellitus, con el consiguiente beneficio para:

- El médico de atención primaria, que podría actuar más tempranamente en la instauración del tratamiento oportuno.
- El paciente, que al ser conocedor de su situación de prediabetes o DMNID podría cuidarse y evitar futuras complicaciones.
- El laboratorio, cuyos resultados tempranos ayudarían en el diagnóstico precoz de la enfermedad, objetivándose que no sólo es un transmisor de resultados, sino que su implicación es necesaria y provechosa en todo el proceso de búsqueda y diagnóstico de las enfermedades, junto con el resto de profesionales sanitarios.

9. BIBLIOGRAFÍA.

- Bibliografía más relevante y Anexos:

[1]: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2017. Diabetes Care, Volume 40, Supplement 1, S1–S130, January 2017.

[2]: Mata-Cases et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. Av Diabetol.2015.

[3]: Salinas M, López-Garrigós M, Emilio Flores et al.; Automatic laboratory-based strategy to improve the diagnosis of type 2 diabetes in primary care. Biochemical Medical 02/2016; 26 (1):121-128.,DOI:10.11613/BM.2016.013.

[4]: Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blanken-Ship G, Cavallerano JD, Ferris FI et al. Diabetic retinopathy (Technical Reviews). Diabetes Care 1998; 21:143-156

[5]: Thomas P. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Care 1997; 46: S54-S57.

[6]: Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U. S. Adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. Diabetes Care 1998; 21: 518-524 .

[7]: Cowie CC, Harris MI, Eberhardt MS. Frequency and determinants of screening for diabetes in the U. S. Diabetes Care 1994;17: 1158-1163.

[8]: Harris MI, Klein R, et al. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 years before clinical diagnosis.es. Diabetes Care 1992; 15:815-9.

[9]: Engelgau M, Veukat K.M, Herman, WH. Sreening for type 2 diabetes, Diabetes Care 2000; 23 1563-1580.

[10]: Raneer Chatterje et al. La detección de adultos para Pre-Diabetes y Diabetes puede ahorrar costes. Cuidado de la Diabetes. 2010 Jul; 33 (7): 1484 – 1490. Doi: 10.2337 / dc10-0054.

[11]: Zhang Y, Hu G, Zhang L, Mayo R, Chen L. A novel testing model for opportunistic detection of pre-diabetes and diabetes among US adults (2015). PloS ONE 10(3):e0120382.doi-. 10.1371/journal.pone.0120382.

[12]: Bonora E., Tuomilehto J. The Pros and Cons of Diabetes Diagnosis with A1C. Diabetes Care, Volumen 34, Supplement 2. May 2011;S184-190.

- [13]: American –diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*.2014;37Suppl 1:S81-90.
- [14]: Soriguer F., Goday A., Bosch-Comas A. et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es. *Diabetología* (2012) 55: 88. doi:10.1007/s00125-011-2336-9.
- [15]: Ginde A., Cagliero E., Nathan D., and Camargo C. Value of risk stratification to increase the predictive validity of HbA1c in the detection of undiagnosed diabetes in the American population. *J Gen Intern Med* . 2008 Sep; 23 (9): 1346 – 1353.
- [16]: Klein E., Grauw W., et al. Performance of opportunistic selection oriented to type 2 diabetes in primary care: The Diabscreen study. *Ann Fam Med*. 2009 Sep; 7 (5): 422 – 430.
- [17]: Giráldez-García C., Sangrós FJ., Díaz-Redondo A., Franch-Nadal J., Serrano R., Díez J., Buil-Cosiales P., García-Soidán FJ., Artola S., Ezkurra P., Carrillo L., Millaruelo JM., Seguí M., Martínez-Candela J., Muñoz P., Goday A., Regidor E. PREDAPS Study Group. Cardiometabolic Risk Profiles in Patients with Impaired Fasting Glucose and/or Hemoglobin A1c 5.7% to 6.4%: Evidence for a Gradient According to Diagnostic Criteria: The PREDAPS Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov;94 (44):e1935. doi: 10.1097/MD.0000000000001935. PubMed PMID: 26554799; PubMed Central PMCID: PMC4915900.
- [18]: Wong CK, Jiao FF, Siu SC, Fung CS, Fong DY, Wong KW, Yu EY, Lo YY, Lam CL. Cost-Effectiveness of a Short Message Service Intervention to Prevent Type 2 Diabetes from Impaired Glucose Tolerance. *J Diabetes Res*. 2016; 2016:1219581. doi:10.1155/2016/1219581. PubMed PMID: 26798647; PubMed Central PMCID: PMC4698777.
- [19]: Osmundson SS, Norton ME, El-Sayed YY, Carter S, Faig JC, Kitzmiller JL. Early Screening and Treatment of Women with Prediabetes: A Randomized Controlled Trial. *Am J Perinatol*. 2016 Jan;33(2):172-9. doi: 10.1055/s-0035-1563715. PubMed PMID:26344009.
- [20]: Hellgren M, Daka B, Larsson C. HbA1c is not enough in screening for impaired glucose metabolism. Glucose tolerance tests are also needed, as shown in Swedish prospective epidemiological study. *Lakartidningen*. 2015 Sep 29;112. pii: DLDS.Swedish. PubMed PMID: 26418933.
- [21]: Sohler N, Matti-Orozco B, Young E, Li X, Gregg EW, Ali MK, Bullard KM, Albu JB. Opportunistic screening for diabetes and prediabetes using hemoglobin A1c in an urban pri care

setting. *EndocrPract.* 2016 Feb; 22(2):143-50. doi:10.4158/EP15866.OR. PubMed PMID: 26484404.

[22]: Schwarz PE. Screening and prevention of diabetes. *Internist (Berl)*. 2015 Oct;56(10):1124-33. doi: 10.1007/s00108-015-3737-5. German. PubMed PMID:26428521.

[23]: Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Herramientas para predecir el riesgo de diabetes tipo 2 en la práctica diaria. 2009. *Horm Metab Res* 41 : 86 - 97. Doi: 10.1055 / s-0028-87203. PubMed.



Anexo 1. Test FINDRISC. Tomado de la web de la revista Diabetes, de la Sociedad Española de Diabetes. Disponible en www.revistadiabetes.org/test.

FINDRISC: Finnish Diabetes Risk SCore.

Seleccione una opción de cada una de las preguntas y pulse el botón «calcular riesgo» para obtener la suma de los puntos. Se le indicará el resultado según la escala de riesgo.

1. Edad

- Menos de 45 años
- Entre 45 y 54 años
- Entre 55 y 64 años
- Más de 64 años

2. Índice de masa corporal

- Menos de 25 kg/m²
- Entre 25 y 30 kg/m²
- Más de 30 kg/m²

3. Perímetro de la cintura medido a la altura del ombligo

VARONES

- Menos de 90 cm
- Entre 90 y 102 cm
- Más de 102 cm

MUJERES

- Menos de 80 cm
- Entre 80 y 88 cm
- Más de 88 cm

4. ¿Normalmente practica usted 30 minutos cada día de actividad física en el trabajo o en su tiempo libre (incluida la actividad diaria normal)?

- SÍ
- NO

5. ¿Con cuánta frecuencia come usted vegetales o frutas?

- Todos los días
- No todos los días

6. ¿Ha tomado usted medicación para la hipertensión con regularidad?

- NO
- SÍ

7. ¿Le han encontrado alguna vez niveles altos de glucosa en sangre, por ejemplo, en un examen médico, durante una enfermedad o durante el embarazo?

- NO
- SÍ

8. ¿A algún miembro de su familia le han diagnosticado diabetes (tipo 1 o tipo 2)?

- NO
- SÍ: abuelos, tíos o primos-hermanos (pero no: padres, hermanos o hijos)
- SÍ: padres, hermanos o hijos

Escala de riesgo total

puntos

Si tiene entre 50 y 69 años y su puntuación en este test es MAYOR DE 14, usted debe ponerse en contacto con el centro de salud que le corresponda para que le hagan una valoración médica de su riesgo de diabetes y le den información más detallada sobre cómo evitarla o retrasarla. Igualmente corregir enfermedad y otras expresiones según el riesgo.

TRABAJO FIN DE MÁSTER

"Diagnóstico oportunista en el laboratorio de Diabetes, en Atención Primaria en el Área sanitaria de Ontinyent"

Hoja 32

Anexo 2. Presupuesto de un kit de Hemoglobina glicosilada (2500 determinaciones).

Nº factura:

Página: 1

PROVEEDOR:

ESA79389920, BIO-RAD LABORATORIES, S.A.

RECEPTOR:

DPTO DE SALUD XATIVA-ONTINYENT GEN VALEN NIF:

DATOS FACTURA

Fecha Factura: 12/05/2017 Fecha de Servicio: F. Inicio Facturación: F. Final Facturación:
Nº Expediente: Clase de factura: Factura Original Nº Serie:

DETALLE FACTURA

Concepto	Cantidad	Precio Unitario	Importe	Total Sin Impuestos
VARIANT II TURBO HBA1C KIT 2.0	1,00	2.500,00	2.500,00	2.500,00
Nº Pedido: 2017006375	Nº Certificación:	Nº Expediente:		
Albaranes: 011570654				
Impuesto: Clase : IVA	Base Imponible: 2.500,00	21,00 %	Cuota :	525,00
Observaciones: Nº pedido: 2017006375 Nº albarán: 011570654				

IMPUESTOS FACTURA

Tipo Impuesto	Clase Impuesto	Base Imponible	Tasa (%)	Cuota
Repercutido	IVA	2.500,00	21,00	525,00

TOTALES FACTURA

Total Importe Bruto:	2.500,00
Total Base Imponible:	2.500,00
Total Impuestos Repercutidos:	525,00
Total Factura:	3.025,00
Total a Pagar:	3.025,00
TOTAL A EJECUTAR:	3.025,00 EUR

DATOS DE COBRO

Cuenta de Abono	Método de Pago	Fecha Vencimiento	Importe
			3.025,00

OBSERVACIONES

Nº pedido: 2017006375 - Nº albarán: 011570654 -

Visto Bueno del tutor :

Firma del tutor



Emilio Flores Pardo

Firma del autor



Mª Elena Pineda Ciscar

