



Utilidad de la glicemia 1h-post carga en la caracterización de sujetos con Prediabetes

Juan Carlos Lizarzaburu Robles

Médico Especialista en Endocrinología
Programa de Doctorado, Escuela de Doctorado, Universidad Autónoma de Madrid
Laboratory of Nefrología e Hipertencion, Patología Vascular y Diabetes, IISFundación Jiménez Díaz

Temario



Condición de Riesgo Cardiometabolico



Pruebas diagnósticas en prediabetes y 1h-PG



Estratificación del paciente con Prediabetes



¿Sería de utilidad 1h-post carga en la caracterización de sujetos con Prediabetes?



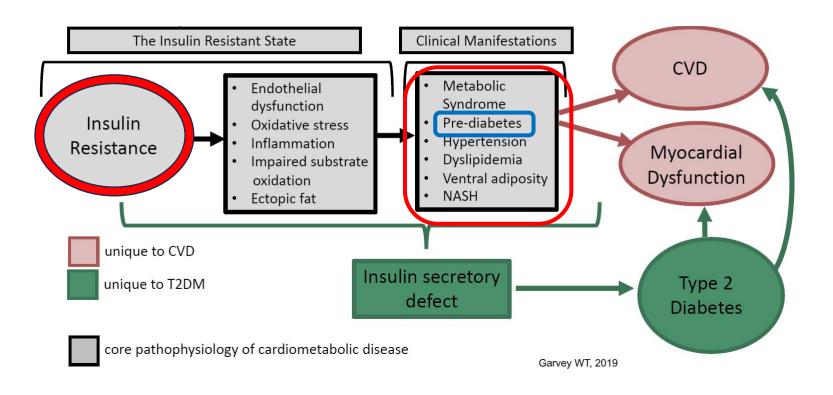
Estrategias de intervención en Prediabetes

Concluciones



Condición de Riesgo Cardiometabólico

Condición de Riesgo Cardiometabólico



From: W. Timothy Garvey, MD. The Prevention of Type 2 Diabetes: Critical Role of Insulin Resistance. 2019 WCIRDC, Los Angeles CA

Prediabetes define un riesgo de complicaciones cardiometabólicas

Prediabetes

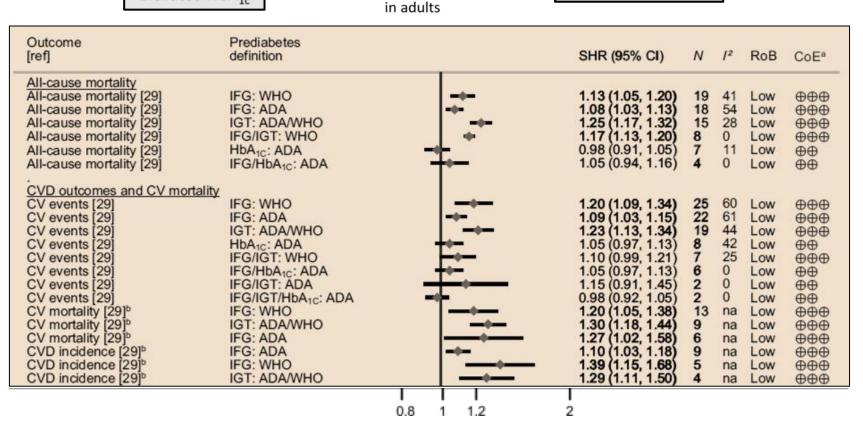
- IFG
- IGT
- IFG/IGT
- Elevated HbA_{1c}

95 meta-analyses

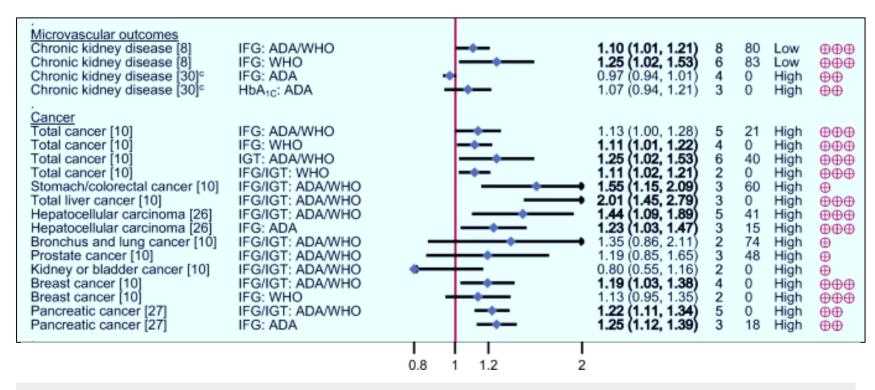
Data from population-based cohort studies

Higher risk for

- All-cause mortality
- CVD, CHD, stroke, atrial fibrillation, heart failure
- Chronic kidney disease
- Several cancers
- Dementia



Prediabetes define un riesgo de complicaciones cardiometabólicas



- En general, las asociaciones más fuertes fueron para **Intolerancia a la Glucosa** en comparación con Glucosa de ayunas alterada y Hb- A1c.
- Limitaciones. Se menciona: :Estudios primarios incluidos tenían un diseño observacional, heterogeneidad en los subgrupos (Etnias, Geografia?)

Prediabetes define un riesgo de complicaciones cardiometabólicas

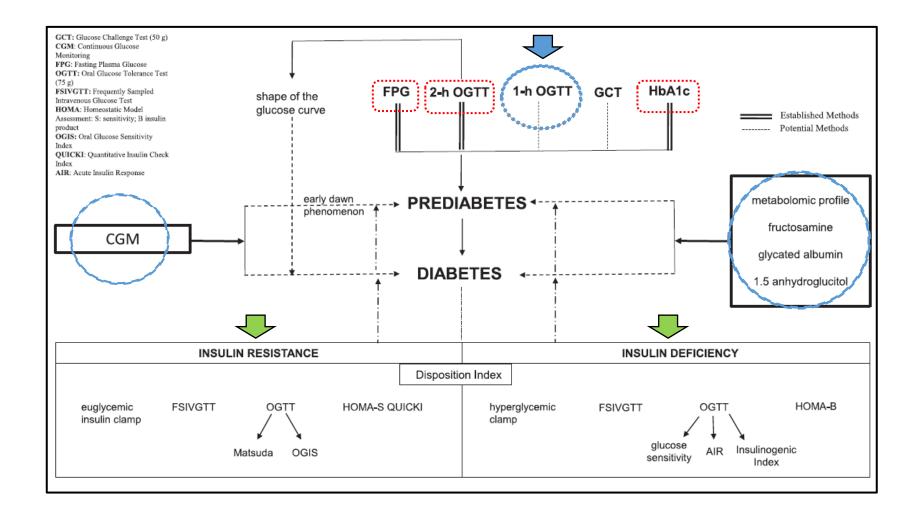
¿un estadio clínico de enfermedad?

- En base al diagnóstico de prediabetes (IFG, IGT y HbA1c), se ha descrito un mayor riesgo de desarrollar diabetes, pero además un mayor riesgo de enfermedad CVC y otras complicaciones durante el estadio de Prediabetes.
- En general existe un incremento de la morbimortalidad asociada por diferentes causas en sujetos con Prediabetes.
- Estudios observacionales de seguimiento de más de 20 años, han demostrado el mayor riesgo de mortalidad por enfermedad CVC en sujetos prediabéticos.
 - Bergman M, Abdul-Ghani M, DeFronzo RA et al. Review of methods for detecting glycemic disorders. Diabetes Res Clin Pract2020 Jul;165:108233.
 - Schlesinger, S. et al. Prediabetes and risk of Mortality. Diabetología 65, 275–285 (2022).
 - Goldberg R. et al Effects of Long-term Metformin and Lifestyle Interventions on Cardiovascular Events in the Diabetes Prevention Program and Its Outcome Study. Circulation. 2022;145:1632–1641 // Laichutha L., DeFronzo R. Abnormal Glucose Tolerance in Prediabetes Patients with Acute Myocardial Infarction: Implications for Therapy. J Endocrinol Sci.2021;3(1):16-21



Pruebas diagnósticas en prediabetes y 1h-PG

Métodos para detectar Prediabetes



Estudios de 1h-PG

One-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes

Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Ali N, Defronzo RA.. Diabetes Care. Aug; 2008 31(8):1650-5

Relative utility of 1-hr Oral Glucose Tolerance Test as a measure of abnormal glucose homeostasis

Diabetes Res Clin Pract. 2011 August; 93(2): 268–275. doi:10.1016/j.diabres.2011.05.035.

Elevated 1-Hour Postload Plasma Glucose Levels Identify Subjects With Normal Glucose Tolerance but Impaired -Cell Function, Insulin Resistance, and Worse Cardiovascular Risk Profile: The GENFIEV Study

J Clin Endocrinol Metab, May 2013, 98(5):2100-2105

1-Hour Post-OGTT Glucose Improves the Early Prediction of Type 2 Diabetes by Clinical and Metabolic Markers

J Clin Endocrinol Metab, April 2019, 104(4):1131–1140

Profiles of Glucose Metabolism in Different Prediabetes Phenotypes, Classified by Fasting Glycemia, 2-Hour OGTT, Glycated Hemoglobin, and 1-Hour OGTT: An IMI DIRECT Study

Diabetes. 2021 Sep;70(9):2092-2106. doi: 10.2337/db21-0227. Epub 2021 Jul 7.

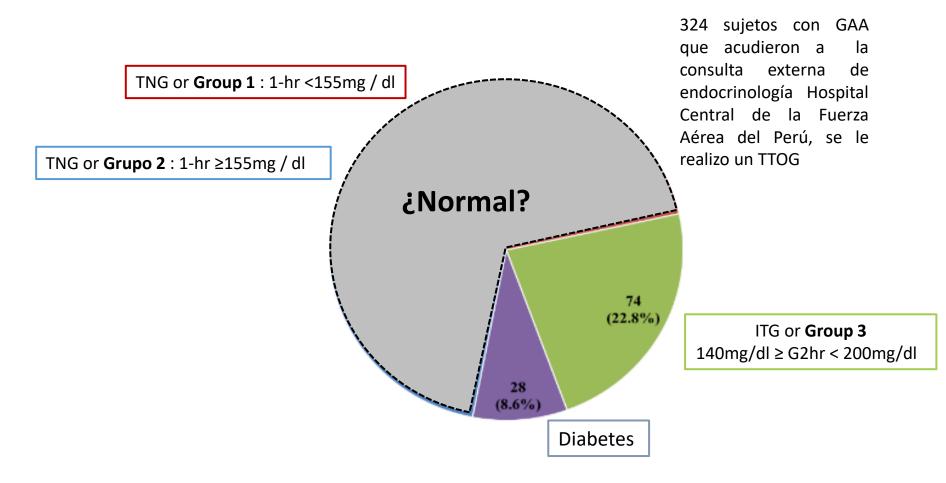
DIRECT Study (Diabetes Research on Patient **Stratification**). En un seguimiento de 48 meses. Aquellos sujetos con doble o triple defecto, en comparación con un defecto, mostraron mayor incidencia de DM2.

One hour post Load (1h-PG)

Puede identificar a individuos con mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 u otras afecciones cardiometabólicas.

Estudios de 1h-PG

A CROSS-SECTIONAL STUDY OF THE ASSOCIATION BETWEEN THE 1-HOUR ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST AND THE METABOLIC SYNDROME IN A HIGH-RISK SAMPLE WITH IMPAIRED FASTING GLUCOSE



Lizarzaburu-Robles JC, et all. Endocr Pract. 2020 May;26(5):529-534.

Estudios de 1h-PG

A CROSS-SECTIONAL STUDY OF THE ASSOCIATION BETWEEN THE 1-HOUR ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST AND THE METABOLIC SYNDROME IN A HIGH-RISK SAMPLE WITH IMPAIRED FASTING GLUCOSE

Table 2 Logistic Regression Analysis Testing the Associations Among Age, Biochemical Characteristics, and the Presence of Metabolic Syndrome (MS) Univariate Multivariate

Univariate			Multivariate		
OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value

En pacientes con GAA, realizar una TTOG fue útil para identificar sujetos con niveles de glucosa de 1 hora ≥155 mg/dL y TOG "normal" pero que tenían significativamente más probabilidades de presentar SM y un peor perfil de riesgo cardiometabólico.

	Glycemia at 1-hour OGTT						
. 1	<155 mg/dL	1.00		1.00			
	≥155 mg/dL	2.64	1.52-4.57		1.13-3.67	.017 ^a	

Abbreviations: CI = confidence interval; LDL = low-density lipoprotein; OGTT = oral glucose tolerance test; OR = odds ratio.

^aThese comparisons were statistically significant.

Uric acid (>6 mg/dL), LDL (>100 mg/dL)



Contents lists available at ScienceDirect

Diabetes Research and Clinical Practice







International Diabetes Federation Position Statement on the 1-hour post-load plasma glucose for the diagnosis of intermediate hyperglycaemia and type 2 diabetes *,**

Michael Bergman ^{a,*}, Melania Manco ^b, Ilhan Satman ^c, Juliana Chan ^d, Maria Inês Schmidt ^e, Giorgio Sesti ^f, Teresa Vanessa Fiorentino ^g, Muhammad Abdul-Ghani ^h, Ram Jagannathan ⁱ, Pramod Kumar Thyparambil Aravindakshan ^j, Rafael Gabriel ^k, Viswanathan Mohan ^l, Martin Buysschaert ^m, Abdullah Bennakhi ⁿ, Andre Pascal Kengne ^o, Brenda Dorcely ^p, Peter M. Nilsson ^q, Tiinamaija Tuomi ^{r,s}, Tadej Battelino ^t, Akhtar Hussain ^{u,v,w,x,y}, Antonio Ceriello ^z, Jaakko Tuomilehto ^{k,aa,bb,cc}

- Método más sensible y práctico, 155 mg/dL (8,6 mmol/L), para detectar hiperglucemia intermedia (HI).
- "HbA1c o FPG no diagnostica un gran número de personas, que, con una prueba de tolerancia oral a la glucosa, tendrían más probabilidades de detección de hiperglicemia Intermedia. La medición de 1-PG en la prueba de TTOG es un biomarcador más sensible para la identificación temprana de estas personas de alto riesgo".



Contents lists available at ScienceDirect

Diabetes Research and Clinical Practice







International Diabetes Federation Position Statement on the 1-hour post-load plasma glucose for the diagnosis of intermediate hyperglycaemia and type 2 diabetes $^{\star, \star \star}$

Referencia en la declaración:

- Las modalidades de diagnóstico actuales son discordantes, ya que pueden identificar a diferentes individuos dependiendo del uso de IFG, IGT o HbA1c.
- 1h-PG es altamente predictiva para detectar la progresión a DM2, y detecta estadios tempranos de prediabetes y otras complicaciones
- Las personas que se determine que tienen un alto riesgo de DM2 a través de una herramienta de detección validada (p. ej., FINDRISC, score ADA) deben someterse a un TTOG de 75 gramos durante una hora después de un ayuno nocturno.

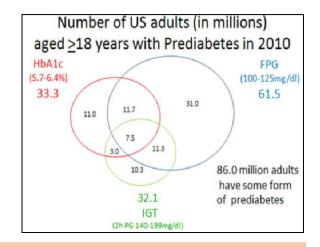
Prediabetes

Cortes de glicemia con evidente discordancia

Implications of Alternative Definitions of Prediabetes for Prevalence in U.S. Adults

- La prevalencia varia según el indicador de riesgo: GAA, ITG ó HbA1c
- Discordancia en indicadores diagnósticos y las características individuales de los sujetos.

James et alll, Diabetes Care 2011;34:387-391

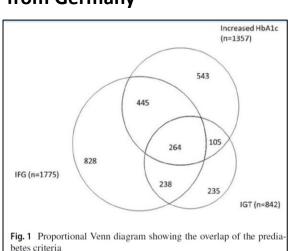


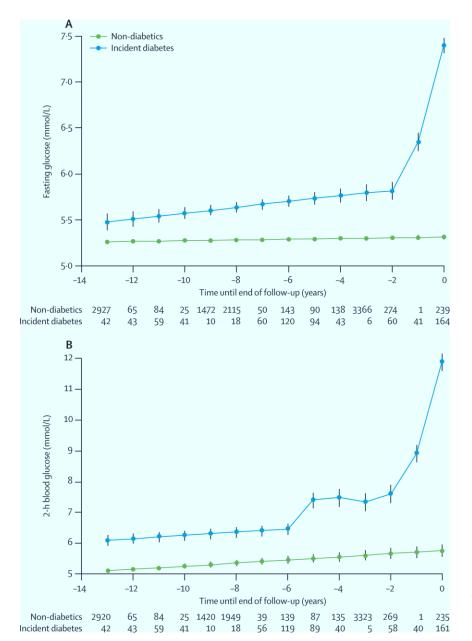
Cada corte o valor diagnóstico puede estar identificando un tipo de paciente con Prediabetes

Toward targeted prevention: risk factors for prediabetes defined by IFG, IGT and increased HbA1c in the population-based KORA study from Germany

- La superposición de personas con IFG, IGT y HbA1c elevada es pequeña.
- Algunos factores están asociados solo con un criterio.

Greiner G. et all. Acta Diabetologica (2020) 57:1481-1491





Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study

El control de la hiperglicemia e incremento rápido de la glucosa se pierde en tiempos diferentes durante el periodo de hiperglicemia intermedia, dependiendo si determinación se realiza con IFG o ITG

1h-PG podría representar una situacion diferente de un sujeto durante el periodo de hiperglicemia intermedia

Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. Tabák, Adam G et al. The Lancet, Volume 373, Issue 9682, 2215 - 2221

1-h post-load plasma glucose for detecting early stages of prediabetes

M. Buysschaert, M. Bergman and P. Valensi

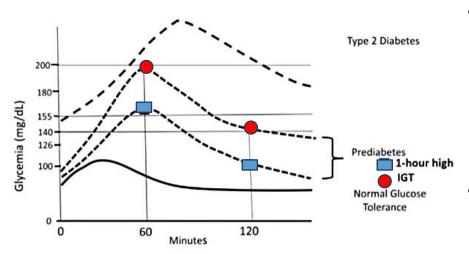


Fig. 1. Glycemic responses during an OGTT

The profile with black squares corresponds to an individual with a 1-h plasma glucose value ≥ 155 mg/dL and a 2-h value < 140 mg/dL. IGT (prediabetes) would not be detected unless the 1-h plasma glucose is measured. The profile with open circles corresponds to an individual with a 1-h plasma glucose value ≥ 155 mg/dL and a 2-h value ≥ 140 mg/dL. This subject will also be classified as having IGT (prediabetes) and has an even greater risk for progression to type 2 diabetes, complications and mortality than the previous subject (49,52,55). Figure courtesy of Prof. L. Monnier.

- Está justificado la medida de glucosa plasmática 1h-PG después de la carga (75 g) ≥ 155 mg/dl como un marcador para detectar trastornos tempranos de la glucosa.
- Parámetros de diagnóstico actuales (en particular IGT) impiden la identificación temprana en una etapa en la que la función de las células β está sustancialmente menos deteriorada.



Endocrine Practice



Original Article

ASSESSMENT OF 1-HOUR POST-LOAD PLASMA GLUCOSE, THE METABOLIC SYNDROME AND THE FINDRISC SCORE IN THE PREDICTION OF TYPE 2 DIABETES

Juan Carlos Lizarzaburu-Robles ¹² A M, Alonso Garro-Mendiola ¹,

María Lazo-Porras ³, Alba Galdón Sanz-Pastor ⁶, Flor Vento ¹, Oscar Lorenzo ⁴⁵

En comparción con un score, individualmente, 1h-PG parece tener mayor utilidad en la predicción de DM2 ¿Los scores de riesgo son poco utilizados? ¿Demandan mayor tiempo en la consulta? ¿Falta de conocimento de los mismos?

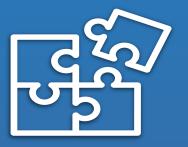
Methods



 A cohort study conducted in patients addressed at a general hospital in Lima-Perú. Subjects with IFG performed an OGTT were followed up to seven years for T2DM development. The exposures variables were 1h-PG ≥ 155mg/dL, MetS, and a FINDRISC score ≥ 13 points, and the presence of T2DM was the outcome

Conclusion

• By performing an OGTT in IFG patients, an 1h-PG ≥ 155 mg/dL value may be helpful to predict T2DM at 7 years better than the use of MetS or FINDRISC score.



Estratificación del paciente con Prediabetes

Heterogenicidad en DM2: Base para los criterios de estratificación de los pacientes con prediabetes

Subfenotipos genéticos pueden identificar diferencias etiológicas diferentes

Lipodistrofia

Grasa visceral

Obesidad

Metabolismo hepático

Síndrome Metabólico

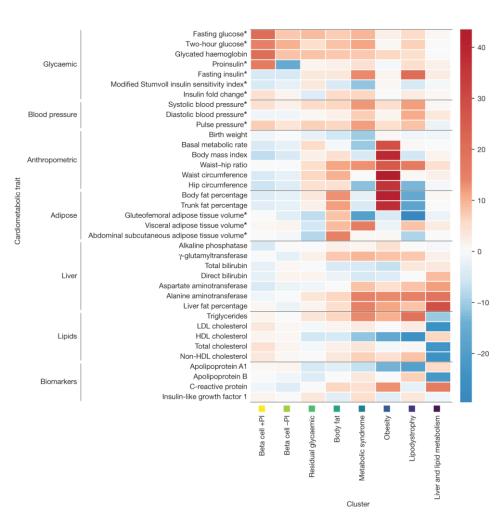
Función de célula β e IR

Glucemia



Prediabetes ¿Cómo estratificamos?

- Genética o metabolómica
- Fenotipos (Cluster)
- Criterios de corte de glicemia
- Scores de riesgo
- ¿Combinación de estos?



Suzuki K, et al. Genetic drivers of heterogeneity in type 2 diabetes pathophysiology. Nature. 2024 Mar;627(8003):347-357. doi: 10.1038/s41586-024-07019-6. Epub 2024 Feb 19. PMID: 38374256; PMCID: PMC10937372.

Fenotipos del paciente prediabético

Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a datadriven cluster analysis of six variables.

Ahlqvist E, Storm P, Karajamaki A, et alLancet Diabetes Endocrinol. 2018;6: 361–9.

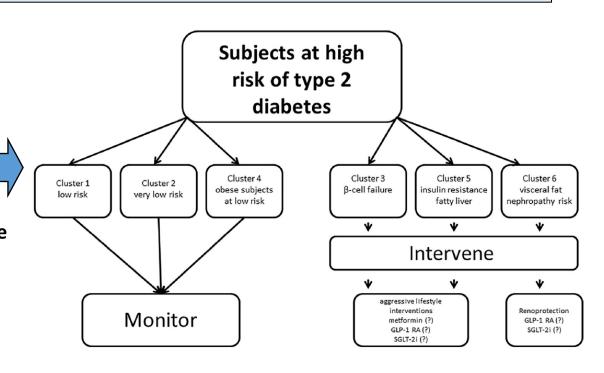
- La DM2 puede ser más heterogénea en particular. Considerando (N:8980) Ac. GAD, edad, IMC, HbA1c, función de células β e IR.
- Se identificaron 5 grupos de pacientes diabéticos.

Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes

Wagner et al. Nat Med 27, 49-57 (2021).

New Sub-Phenotyping of Subjects at High Risk of Type 2 Diabetes: What Are the Potential Clinical Implications?

Popovic DS. Diabetes Therapy (2021) 12:1605–1611



Scores de riesgo y criterios de corte glicémico para identificar pacientes con Prediabetes

Optimizing strategies to identify high risk of developing type 2 diabetes

Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Jun 28;14:1166147.



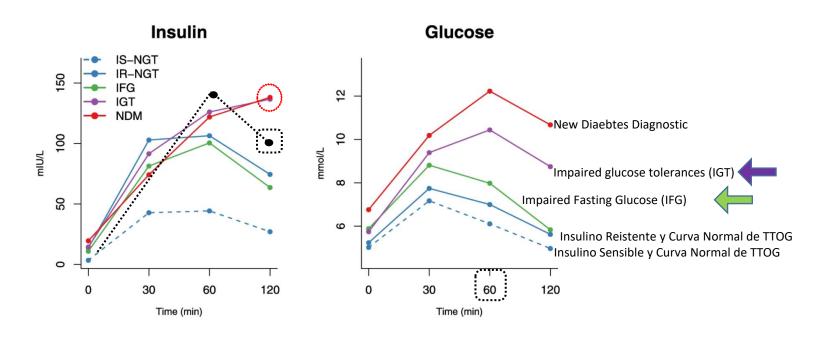
IFG, IGT, HbA1c, FINDRISC, NICE, ADA

- La combinación de factores sociodemográficos y clínicos con pruebas de laboratorio (ExLab) mejora la estrategia de screening.
- Glucosa en ayunas (viabilidad y costo). Incluir HbA1c, HDL y Triglicéridos mejora la predicción.
- Las estrategias en dos pasos es mejor: Criterio clínico y luego evaluando hiperglucemia.



¿Sería de utilidad 1h-post carga en la caracterización de sujetos con Prediabetes?

Secreción de Insulina y medición de glucosa



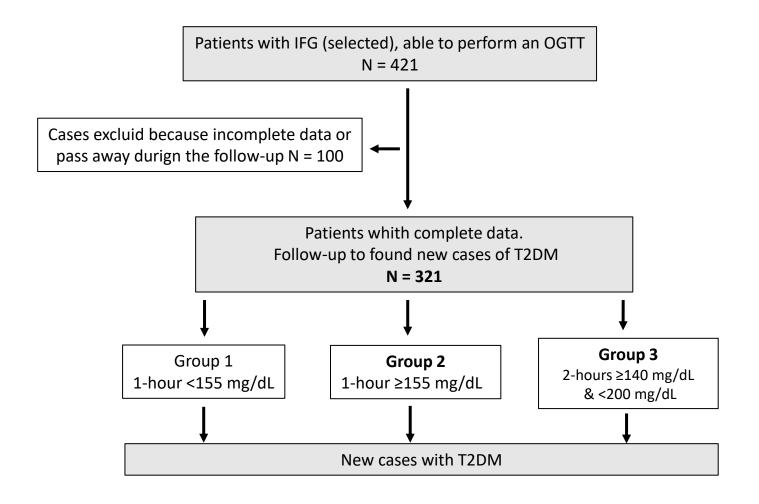
- La concentración media de Glucosa 0, 30, 60 y 120 min en un TTOG puede identificar sujetos en riesgo.
- La insulino-resistencia es predictiva de Diabetes Mellitus tipo 2 y está asociada con trastornos metabólicos en condiciones de ayuno y posprandiales.

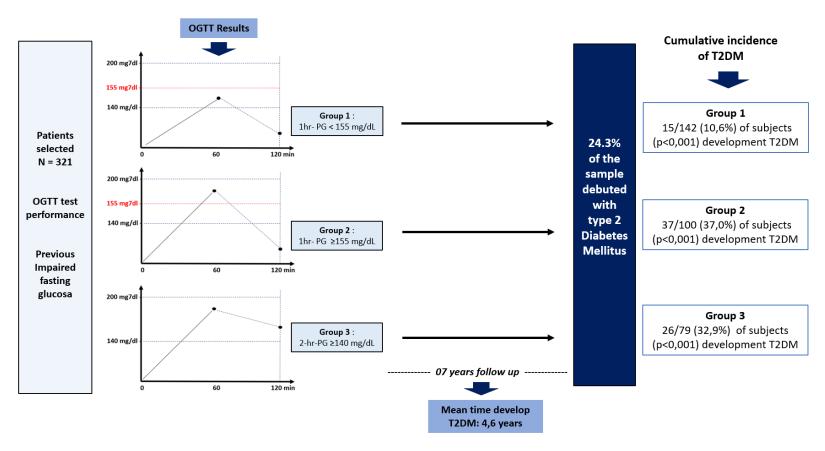
Aim

 We evaluated and described the incidence of new cases of T2DM among subjects with elevate 1hour-Post load glucose (1h-PG) and IGT and the association with risk-factor.

Methods

- The outcome: Diagnosis of T2DM
- Exposure Variables:
 - ➤ 1h-PG≥155 mg/dL
 - ≥2h-PG (IGT)
- Frequencies for independent groups and the association were described using X2 and the relative risk (RR) was estimated using Poisson regression with 95% CI.





- Independientemente del criterio diagnóstico inicial de Prediabetes, uno de cada cinco sujetos con prediabetes desarrollara DM2 en un periodo menor de 5 años.
- No estan registrados estudios longitudinales en el Perú sobre predicción de DM2 en sujetos prediabéticos. (6% hasta 52% en prevalencia con GAA (ADA o OMS).

Asociaciones de factores de riesgo y DM2 a 7 años en la población de estudio

Diabetes a 7 años								
	No	Sí						
Variable	N = 243	N = 78	RR (95%CI)	Р				
Edad	55.9 ± 10.9	56.8 ± 13.4	1.01 (0.99, 1.03)	0.579				
Mujer	146 (60.1%)	50 (64.1%)	1.14 (0.72, 1.83)	0.582				
Fam.DM	102 (42.5%)	35 (44.9%)	1.08 (0.68, 1.68)	0.750				
Fr.Ver	91 (51.7%)	16 (31.4%)	0.51 (0.28, 0.91)	0.027				
Act.F	59 (33.3%)	8 (15.7%)	0.45 (0.19, 0.90)	0.037				
IMC	28.2 ± 4.30	30.1 ± 4.43	1.07 (1.02, 1.11)	0.007				
PerAb	95.0 ± 10.0	97.9 ± 10.2	1.02 (1.00, 1.04)	0.059				
HbA1c	5.65 ± 0.39	5.86 ± 0.39	3.26 (1.34, 8.22)	0.008				
HTA	59 (24.3%)	26 (33.3%)	1.39 (0.85, 2.20)	0.172				
СТ	209 ± 43.6	209 ± 37.3	1.00 (0.99, 1.01)	0.965				
HDL	44.6 ± 11.1	43.3 ± 8.78	0.99 (0.97, 1.01)	0.407				
LDL	132 ± 36.9	127 ± 34.8	1.00 (0.99, 1.00)	0.381				
TG	148 (100, 207)	173 (118, 218)	1.00 (1.00, 1.00)	0.159				
Glu0	101 ± 8.79	106 ± 10.0	1.05 (1.02, 1.07)	< 0.001				
glucosa1h	106 (43.6%)	60 (76.9%)	3.11 (1.88, 5.42)	< 0.001				
glucosa2h	53 (21.8%)	26 (33.3%)	1.53 (0.94, 2.43)	0.076				
<u>Grupos</u>								
1hr-PG < 155	127 (52.3%)	15 (19.2%)	1.00					
1hr-PG ≥155	63 (25.9%)	37 (47.4%)	3.50 (1.92, 6.38)	< 0.001				
2-hours ≥140	53 (21.8%)	26 (33.3%)	3.11 (1.77, 5.88)	< 0.001				

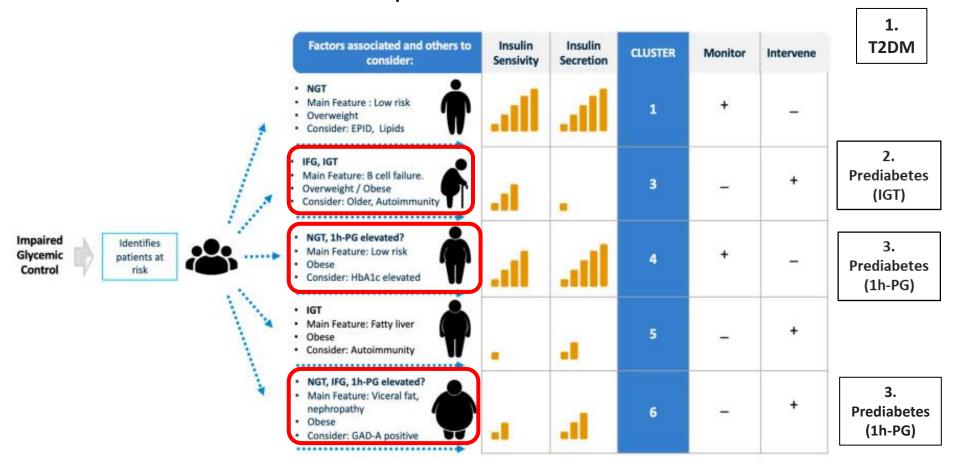
Para valorar la asociación se utilizan modelos de regresión de Poisson. Estos modelos se resumen mediante el riesgo relativo (RR), su intervalo de confianza al 95% (95%CI), y el valor p.

Regression Analysis Testing the Associations Among 1 h-PG ≥155mg/dl, 2-h PG≥ 140mg/dl and the incidence of T2DM								
		Unadjusted	d	Ajusted				
	RR	95% CI	P value	RR	95% CI	P value		
1 h-PG ≥155mg/dl	3.50	1.92 -6.38	p< 0.05	3.25	1.77- 5.98	p< 0.05		
2-h PG≥ 140mg/dl	3.11	1.77-5.88	p< 0.05	2.94	1.54 – 5.60	p< 0.05		

 Existe una asociación positiva entre la diabetes tipo 2 y 1 h-PG ≥155 mg/dl y con IGT. Tras ajustar el modelo de regresión por edad, sexo e índice de masa corporal, la asociación se mantuvo

La PG 1h ≥155 mg/dl se muestra como un marcador de riesgo independiente de diabetes tipo 2 en individuos con TNG, en una muestra de sujetos peruanos de alto riesgo que son evaluados regularmente en consulta.

Intervención del paciente prediabético ¿Quién lo evalúa en la práctica clínica?





Estrategias de intervención en Prediabetes

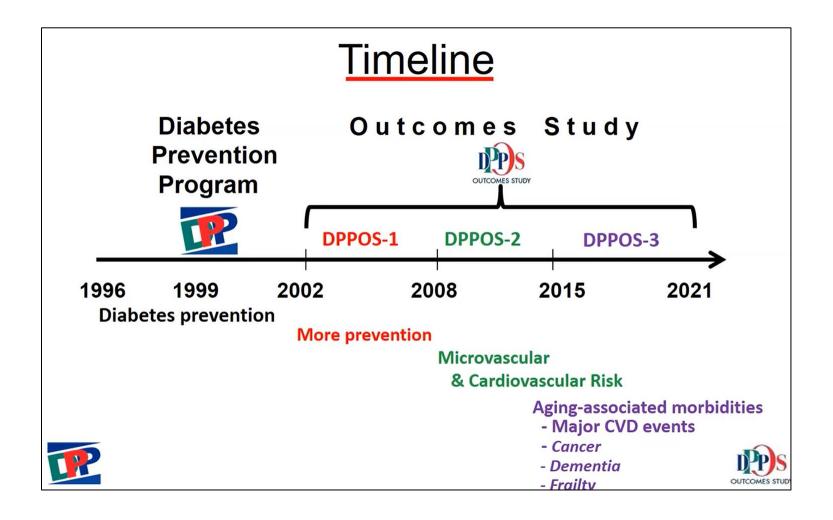
Estudios de intervención en pacientes Prediabéticos

Resumen de los ensayos de prueba de concepto destinados a prevenir la progresión a diabetes tipo 2 en personas con intolerancia a la glucosa.

	Country; Trial Duration,	Number of Participants	Relative Risk Reduction of Diabetes	Dietary Goals, Weight Change *	Changes in Diet When Available	Physical Activity, Goals/Change	Long- Term Follow- Up
Da Qing IGT and Diabete Study [6]	China: 6	577, all IGT; 33 health clinics	Diet 33%; exercise 47%; diet + exercise 38%	Weight reduction in overweight people; energy restriction; 6-year fall in BMI 1 kg/m ² in obese	CHO 58–60 E%; protein 11 E%; fat 25–27 E%; energy decrease 100– 240 kcal; BMI goal 23 kg/m ²	Increase in leisure-time physical activities	Yes
DPS [7]	Finland; 3.2 years	522, all IGT; five centers	58%	Weight reduction >5%; reduce total and SFA; increase dietary fiber; Weight loss 3.5 kg	3-year results: energy reduction 204 kcal; CHO increase 3 E%; fat reduction 5 E%; SFA reduction 3 E%; fiber increase 2 g/1000 kcal	≥4 h/wk; at year 3 sedentary people: 17% in the intervention vs. 29% control group	Yes
DPP [8]	USA; 2.8 years	3234, all IGT + IFG; 27 centers	Lifestyle 58%; Metformin 31%;	Weight loss goal >7%; 1-year weight loss 5.5 kg	Energy reduction 450 vs. 249 kcal and fat intake reduction 6.6 vs. 0.8 E% for intervention and control, respectively.	150 min/wk; 74% reached at 24 months	Yes
IGT trial, Japan [9]	Japan; 4 years	102 in intervention, 356 in control, all IGT	67%	BMI goal 22 kg/m ² ; increase in vegetables; reduce food intake by 10%; fat < 50 g/d; alcohol restriction; Weight loss -1.8 kg	Not reported	30–40 min walking/day	No
IDPP-1 [10]	India; 2.5 years	531, all IGT	Lifestyle 29%; Metformin 26%; lifestyle + Metformin 28%	Reduce total calories, refined CHO, fat and sugar; increase high fiber-rich foods; No change in body weight	Dietary adherence increased in the intervention groups	Walking >30 min a day	No

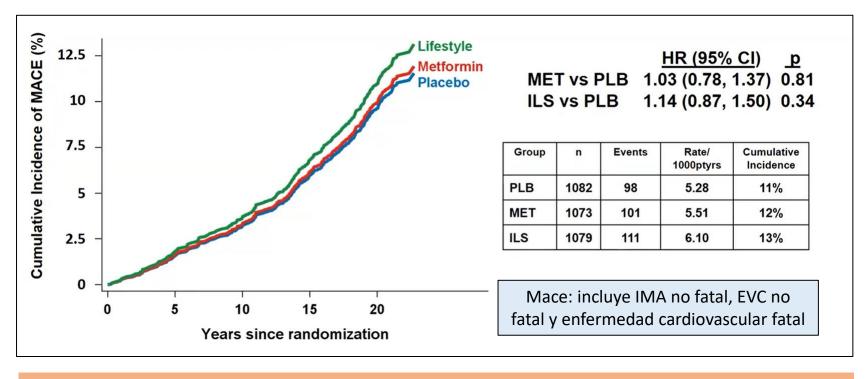
Type 2 Diabetes Prevention Programs—From Proof-of-Concept Trials to National Intervention and Beyond. *Jaakko Tuomilehto et al. J. Clin. Med.* **2023**, *12*(5), 1876;

Diabetes Prevention Program Outcomes Study - DPPOS Linea de tiempo del seguimiento de complicaciones



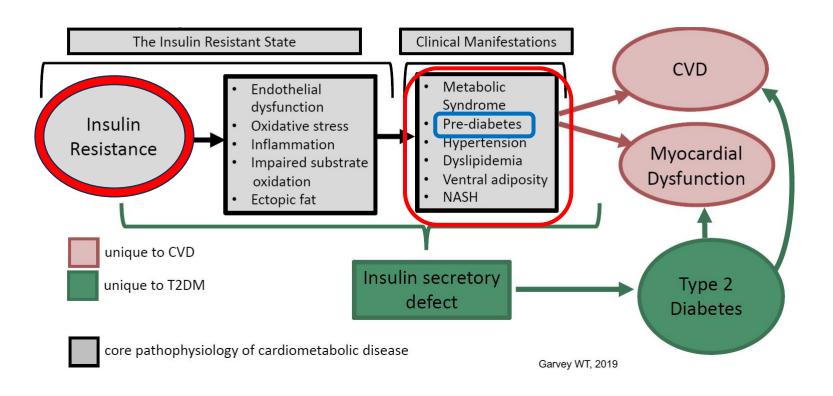
Metformina y estilo de vida vs placebo en la incidencia acumulada de mayores eventos adversos CVC (MACE)

Ronald B. Goldberg. Effects of Long-term Metformin and Lifestyle Interventions on Cardiovascular Events in the Diabetes Prevention Program and Its Outcome Study. Circulation. 2022;145:1632–1641.



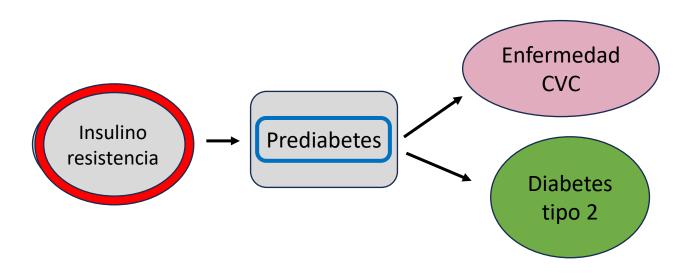
A pesar del beneficio en la reducción del desarrollo de DM2 a largo plazo, la intervención farmacológica y estilos de vida no tiene un efecto adicional en la prevención de enfermedad cardiovascular.

Continuamos viendo a la prediabetes como un estado intermedio o de manera lineal hacia el desarrollo de Diabetes

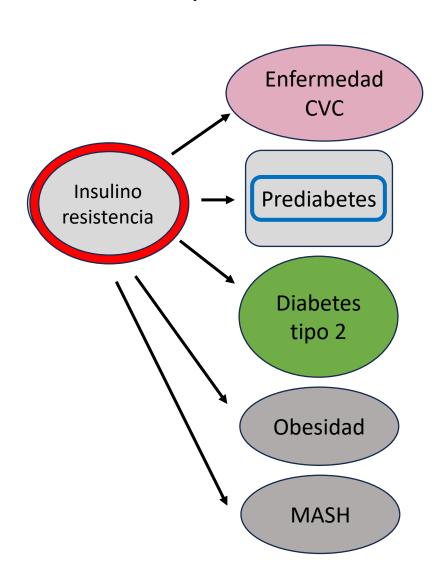


From: W. Timothy Garvey, MD. The Prevention of Type 2 Diabetes: Critical Role of Insulin Resistance. 2019 WCIRDC, Los Angeles CA

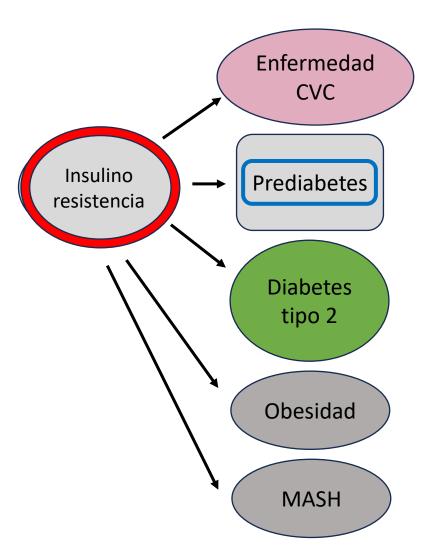
Prediabetes: ¿Un estadio en la progresión lineal hacia la condición de diabetes?



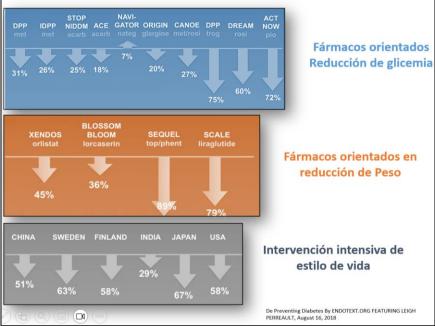
Prediabetes: Una condición establecida que requiere intervención médica



Prediabetes: Una condición establecida que requiere intervención médica



La estratificación de individuos con prediabetes, de acuerdo con resultados de la curva de tolerancia a la glucosa y considerando la 1h-PG, nos podría orientar mejor hacia dicha intervención.



Conclusiones

Conclusiones

- 1. La prediabetes es un estado de riesgo de progresión a diabetes y una condición de desarrollo múltiples complicaciones (cardiometabólicas).
- 2. 1h-PG se presenta como una herramienta sensible y práctica para detectar hiperglucemia intermedia (HI) y un predictor independiente de DM2 en sujetos con tolerancia normal a la glucosa.
- 3. La estratificación del paciente con prediabetes nos podría ayudar a definir mejor el riesgo en determinados sujetos e individualizar la intervención.
- 4. La curva OGTT, considerando la medida de 1 hora, puede contribuir a identificar diferentes categorías de sujetos en riesgo de desarrollar DM2.
- 5. La intervención del paciente con prediabetes es necesaria, prioritaria y debe orientarse, en la atención médica, a los pacientes de alto riesgo. Priorizando el uso de pruebas sencillas y de fácil acceso para este fin.

