

4. Diagnóstico

4.1. Uso de los anticuerpos frente a la célula beta

Pregunta para responder:

- ¿Deben usarse los anticuerpos frente a la célula beta para el diagnóstico de la DM1 clínica? ¿Cuándo y qué anticuerpos deben usarse?

Recomendaciones

1. Se sugiere la determinación de los anticuerpos anti-ácido glutámico decarboxilasa (anti-GAD) y anti-tirosina fosfatasa (anti-IA2), preferentemente al diagnóstico de la DM1. [BPC]
2. En caso de negatividad de los anticuerpos anti-GAD y anti-IA2, y el mantenimiento de la sospecha de DM1, se sugiere la determinación de anticuerpos frente a insulina (preferiblemente antes del inicio del tratamiento con insulina) y frente al transportador 8 del zinc (ZnT8). [BPC]
3. Se sugiere extraer la muestra para el estudio de anticuerpos anti-GAD, anti-IA2 y ZnT8 en una misma punción venosa, preferiblemente antes del inicio del tratamiento con insulina. Se sugiere determinar inicialmente los anticuerpos anti-GAD y anti-IA2, guardando muestra para realizar el resto de anticuerpos posteriormente, si los primeros fueran negativos. [BPC]

Justificación

El GAG decidió formular consideraciones prácticas generales porque entiende que no se ha encontrado evidencia científica para responder directamente a la pregunta de investigación. Estas recomendaciones se han formulado para intentar favorecer un adecuado manejo clínico de las personas en riesgo o con DM1. Se sugiere la determinación de los anticuerpos anti-ácido glutámico decarboxilasa (anti-GAD) y anti-tirosina fosfatasa IA-2 (anti-IA2), y en caso de negatividad, la determinación de anticuerpos frente a insulina y frente a ZnT8, pudiendo extraer muestra suficiente en una misma punción, preferiblemente antes del inicio de la insulino terapia. A pesar de no disponer de evidencia procedente de investigación, el GAG ha considerado que la magnitud de los efectos deseables esperados es grande. El GAG ha considerado que estas determinaciones de anticuerpos son útiles para un mejor diagnóstico de la DM1,

junto a otras variables clínicas y, además, no existen efectos indeseables sobre la solicitud de anticuerpos.

Actualmente, existen programas de detección de autoanticuerpos frente a la célula beta antes de la aparición de la DM1 clínica (estadio 3), principalmente en el contexto de estudios de investigación. Estos programas buscan identificar a personas en riesgo que podrían beneficiarse de intervenciones dirigidas a retrasar la progresión de la enfermedad.

La creciente evidencia sobre el papel de la detección precoz, junto con la reciente aprobación de teplizumab en los Estados Unidos de América (FDA) para retrasar el inicio de la DM1 clínica, ha impulsado cambios en algunas guías internacionales (4). Sin embargo, la implementación sistemática de esta estrategia aún está en debate, ya que la mayoría de las recomendaciones actuales se basan en evidencia indirecta y en estudios en curso. En España, el Consenso sobre cribado, estadificación y seguimiento de la diabetes tipo 1 en estadios preclínicos, elaborado por las sociedades científicas SED, SEEN y SEEP, proporciona orientación sobre la identificación temprana de personas en riesgo (98). La implementación de estrategias de cribado y seguimiento requiere la implicación de pediatras, médicos y enfermeras de Atención Primaria, quienes desempeñan un papel clave en la detección, el seguimiento y la educación de los pacientes y sus familias.

Por lo tanto, aunque la detección temprana de autoanticuerpos puede tener un papel emergente en la estratificación del riesgo y la posible intervención terapéutica, aún no hay suficiente evidencia para recomendar su uso generalizado en la práctica clínica. Se sugiere seguir de cerca la evolución de la evidencia y considerar estas estrategias en futuras actualizaciones de la presente GPC.

De la evidencia a la recomendación

En este apartado se presenta el contenido de la tabla de formulación de recomendaciones (Marco EtD). Para cada criterio se hace constar el juicio sobre el mismo, la evidencia procedente de la investigación, la información adicional recogida de las reuniones del GAG y las consideraciones que tuvieron en cuenta los miembros del mismo:

a) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La incidencia de DM1 en Europa es de 15 por 100.000 habitantes (IC95%: 13, 18) y la prevalencia es de 12,2 por 10.000 habitantes (IC95%: 8,5, 17,1) (18). En España se estima que la prevalencia de la DM se sitúa en torno al 13,8% en mayores de 18 años (IC95%: 12,8, 14,7%). La prevalencia de la DM1 se sitúa entre 0,2 y 0,3%, representando entre un 10 y un 15% del total de personas con DM (67). La incidencia anual media por 100.000 habitantes entre las CCAA se sitúa en

20,54 en menores de 15 años (17), y es de 9,9 entre los 15 y 29 años, con variabilidad entre CCAA (99).

Aunque la DM1 normalmente representa una minoría de la carga total de la DM en la población, es la forma predominante de la enfermedad en los grupos de edad más jóvenes en la mayoría de los países desarrollados (45).

En la DM1 se produce una destrucción de las células B del páncreas, que conduce a una deficiencia de insulina. La DM1 se subdivide en dos subtipos: la DM1 A o autoinmune y DM1 B o idiopática. En la DM1 A o autoinmune, existe una destrucción selectiva de las células B del páncreas mediada por linfocitos T activados en sujetos con haplotipos HLA de predisposición, generalmente como consecuencia de una respuesta autoinmune contra determinadas moléculas del islote. Los autoanticuerpos contra estos antígenos pueden ser detectados en el suero de personas con DM1, y esto ha sido utilizado como una ayuda tanto en el diagnóstico como en la clasificación y en la predicción de la enfermedad (100). En el caso de la DM1 A, los anticuerpos pueden ser detectados durante la fase prodrómica (estadios precoces 1 y 2), aunque no haya síntomas clínicos (101). La DM1 B o idiopática es una forma menos frecuente de DM1, en la que se produce una deficiencia de insulina, sin detectar anticuerpos convencionales. Es de etiología desconocida, aunque se postula que podría estar relacionada con factores genéticos y ambientales, donde el sistema inmunológico no ataca específicamente la célula beta. Sin embargo, puede presentar cetoacidosis diabética o cetosis con hiperglucemia (102).

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que los anticuerpos son claramente útiles en el diagnóstico de la DM1. En la práctica clínica, los principales anticuerpos que se utilizan son: GADA, IA2A, ZnT8 y IAA. Ante un caso de diagnóstico de DM no siempre es factible categorizar a la persona, hecho que es bastante frecuente en la práctica clínica. Existen dificultades en la categorización diagnóstica y este hecho tiene importantes repercusiones sobre la persona afectada, tipo de tratamiento, seguimiento, etc.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Grande.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se identificó un estudio multicéntrico italiano que investiga el valor de los autoanticuerpos anti-ZnT8 como marcador diagnóstico complementario para la DM1 en niños (n=213) junto con otros autoanticuerpos tradicionales como anti-GAD, anti-IA2, y anticuerpos frente a insulina. Los resultados indicaron que ZnT8A se detectó en el 49,8% de los niños, y en un 4,7% de los que eran seronegativos para otros marcadores, lo que incrementó la sensibilidad diagnóstica del 85,9% al 90,6%. ZnT8A tuvo una sensibilidad del 61,1% al inicio de la enfermedad,

comparable a anti-GAD. Sin embargo, su presencia disminuye después de cinco años de diagnóstico (103).

En otro estudio realizado en menores de 16 años en España (n=80), se evaluó la eficacia diagnóstica de distintos anticuerpos en el diagnóstico de DM1 (104). Los anticuerpos ZnT8 mostraron una sensibilidad del 62% y una especificidad del 94%, observándose una disminución en su detección tras el diagnóstico. ZnT8A fue el anticuerpo más frecuentemente detectado (40%), con mayor prevalencia en niños de entre 6 y 12 años. En contraste, el anticuerpo IA2A presentó la menor sensibilidad (26%) en esta cohorte, a diferencia de otros estudios, lo cual podría atribuirse al método o tipo de ensayo utilizado (105).

La combinación más frecuente de autoanticuerpos en este estudio fue ZnT8A con GADA, aunque otras publicaciones informaron una mayor frecuencia de la combinación ZnT8A e IA2A (106). En la mayoría de sujetos, solo se identificó positividad para un solo anticuerpo, lo que contrasta con otros estudios en los que hasta el 70% de las personas con DM1 presentan 3 o más autoanticuerpos (107), y solo el 10% son positivos para un solo. Niechial et al. informaron que la presencia de un solo autoanticuerpo es poco común en niños, afectando únicamente al 7,8% de los casos (106).

De manera concordante, un estudio de cohorte realizado en Francia que incluyó tanto adultos como niños (n=516) informó la presencia de anticuerpos ZnT8 en el 48% de los sujetos con DM1 (108). Al añadir ZnT8A a la combinación GADA/IA2A, se logró que el 81% de los pacientes fuesen positivos para más de un autoanticuerpo. La prevalencia más alta de ZnT8A también se observó en niños de 6 a 10 años.

Otro estudio publicado en 2021 analizó el umbral de corte dependiente de la edad para ZnT8A y demostró que dicho umbral era significativamente más alto en las personas menores de 30 años, en comparación con las mayores de esa edad (109).

Por último, con el fin de optimizar recursos y disminuir el gasto sanitario, se ha valorado un enfoque escalonado en la determinación de anticuerpos. Dado que la mayoría de los pacientes presentan positividad para anti-GAD, esta determinación inicial podría ser suficiente en muchos casos, evitando la necesidad de realizar determinaciones adicionales (110).

No se identificaron otros estudios de rendimiento diagnóstico que informen de los efectos deseables de usar los anticuerpos frente a la célula beta para el diagnóstico de la DM1.

- **Consideraciones adicionales:** La presencia de anticuerpos anti-GAD y anti-IA2 es un indicador directo del proceso autoinmune que caracteriza a la DM1. La DM2 no es una enfermedad autoinmune y, por lo tanto, no se asocia con estos anticuerpos por lo que la detección de estos anticuerpos es fundamental para distinguir entre estos dos tipos de diabetes. Además, el GAG considera que los anticuerpos frente a las células beta deben evaluarse en el diagnóstico

de la DM1, dado que, en el desarrollo de la enfermedad hay personas que se negativizan. También considera que se deben tener en cuenta las variables clínicas y uso de otros datos de niveles bioquímicos como los niveles de péptido-C.

En la práctica clínica, los principales anticuerpos que se utilizan son: GADA, IA2A, ZnT8 y IAA, este último sólo en el momento del diagnóstico, antes del tratamiento con insulina.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se han identificado estudios diagnósticos que informen de los efectos adversos.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que la solicitud de anticuerpos en una persona para un mejor diagnóstico no conlleva ningún efecto indeseable.

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Ningún estudio incluido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se han identificado estudios diagnósticos.

e) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo valoran las personas con diabetes los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o variabilidad no son importantes.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con DM1 otorgan a los diferentes desenlaces.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo las personas con DM1 valoran los desenlaces principales.

f) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece a la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartados anteriores.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que en la práctica clínica diaria los test de anticuerpos son muy útiles, sobre todo en adultos. En población pediátrica la presunción diagnóstica de DM1 es más obvia. Pueden

ser un complemento a la información proporcionada por otras variables clínicas para un mejor diagnóstico.

g) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** Costes moderados.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible sobre el uso de recursos durante la realización de los test de anticuerpos en España.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que el coste de las pruebas para la determinación de anticuerpos en general no es elevado, especialmente si se valora la importancia de categorizar adecuadamente a la persona con diabetes como DM1 o DM2 tras el diagnóstico. Esta clasificación influye en el enfoque terapéutico y, en algunos casos, en el acceso a determinadas prestaciones, como ocurre en nuestro entorno. Además, la muestra puede obtenerse en la misma punción realizada para otras determinaciones de laboratorio en el momento del diagnóstico. La determinación del péptido-C es una prueba económica, sin embargo, otras, como la detección de anticuerpos anti-GAD y anti IA-2, pueden implicar costes más elevados.

h) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** Ningún estudio incluido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible sobre el uso de recursos durante la realización de test de anticuerpos en España.

i) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece a la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron evaluaciones económicas en las que se evaluaran los test de anticuerpos en personas con DM1.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que las pruebas de anticuerpos son coste-efectivas, ya que su precio no es elevado y permiten un diagnóstico preciso, así como una adecuada categorización como DM1, DM2 u otros tipos de diabetes.

j) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Varía.

- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que el acceso a la determinación de anticuerpos tiene un impacto positivo significativo en la equidad en salud, al representar un derecho tanto de la persona con DM1 como del profesional a conocer el diagnóstico real y, en base en ello, orientar adecuadamente el tratamiento y el seguimiento.

Por otro lado, el GAG advierte que podrían existir inequidades en el acceso a estas pruebas a lo largo del territorio nacional.

k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que la determinación de anticuerpos es aceptable para las partes interesadas, ya que constituye un derecho tanto de la persona afectada como del profesional conocer el diagnóstico real, lo que permite orientar de forma adecuada el tratamiento y el seguimiento.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** Aunque no todos los laboratorios realizan actualmente estas pruebas de anticuerpos, el GAG considera que, en términos generales, su implementación es factible. No obstante, también estima que los laboratorios que ofrezcan esta determinación deben participar en talleres de estandarización, a fin de garantizar la precisión y consistencia de los resultados (111).

4.2. Diagnóstico diferencial de diabetes monogénica

Pregunta para responder:

- ¿Cuándo es recomendable hacer un estudio genético para descartar diabetes monogénica?

Recomendaciones

1. En personas con diagnóstico de diabetes después de los 6 meses de edad, se sugiere realizar estudio genético para descartar diabetes monogénica cuando: [Débil a favor]
 - no presenten anticuerpos contrainsulares, especialmente si se determinaron en el momento del diagnóstico,
 - presenten manifestaciones atípicas como anomalías congénitas,
 - tengan historia familiar de diabetes mellitus con inicio temprano (frecuentemente antes de los 25 años) en al menos dos generaciones, o
 - presenten requerimientos bajos de insulina y/o péptido C detectable (en sangre u orina) al menos 5 años tras el diagnóstico.
2. En personas con menos de 6 meses de vida, siempre se debe considerar realizar un estudio genético para descartar diabetes monogénica, independientemente de la positividad de anticuerpos. [Débil a favor]

Justificación

El GAG ha formulado recomendaciones débiles a favor de la realización de estudios genéticos en personas con menos de 6 meses de vida, con independencia de la positividad de anticuerpos, así como en personas con diagnóstico después de los 6 meses de vida que no presenten anticuerpos contrainsulares, presenten defectos congénitos, tengan historia familiar de DM con inicio temprano en al menos dos generaciones o presenten requerimientos bajos de insulina y/o péptido C medible al menos 5 años tras el diagnóstico. La certeza en la evidencia es muy baja.

Aunque no se encontró evidencia que lo abordase directamente, el GAG también decidió formular una recomendación de buena práctica sobre la realización de estudios genéticos para descartar diabetes monogénica en personas con diagnóstico a partir de los 6 meses que presenten manifestaciones atípicas, como anomalías congénitas.

De la evidencia a la recomendación

En este apartado se presenta el contenido de la tabla de formulación de recomendaciones (Marco EtD). Para cada criterio se hace constar el juicio sobre el mismo, la evidencia procedente de la investigación, la información adicional recogida de las reuniones del GAG y las consideraciones que tuvieron en cuenta los miembros del mismo:

a) ¿Es prioritario el problema?

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Realizar un diagnóstico correcto es clínicamente crítico para ciertos tipos de diabetes monogénica, especialmente para la diabetes monogénica tipo HNF1A, ya que el tratamiento apropiado está determinado por la etiología de la enfermedad. Sin embargo, lograr un diagnóstico correcto requiere pruebas genéticas, y la superposición de las características clínicas de la diabetes monogénica con las de la DM1 y DM2 ha llevado con frecuencia a diagnósticos erróneos (123). La Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y Adolescente (ISPAD, del inglés, *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*) recomienda la realización de pruebas genéticas en todas las personas diagnosticadas con diabetes antes de los 6 meses de edad, así como en personas diagnosticadas con diabetes antes de los 12 meses de edad que presentan negatividad en anticuerpos contra los islotes (84). Sin embargo, las poblaciones adultas y pediátricas con DM1 y DM2, que también incluyen personas mal diagnosticadas que presentan diabetes monogénica, son más difíciles de detectar de forma rutinaria y pueden presentar un desafío, especialmente para los médicos con experiencia limitada en el diagnóstico de diabetes monogénica. Debido a esto, se han identificado ciertas características clínicas diferenciales que son clave a la hora de identificar a las personas susceptibles de ser sometidas a un test genético para el diagnóstico de diabetes monogénica (84).
- **Consideraciones adicionales:** El GAG manifestó que los modelos estadísticos que no incluyan características clínicas relevantes para la diferenciación entre DM1 y MODY3 (HNF1A) (modificación en las dosis de insulina, historial familiar de diabetes, índice de masa corporal (IMC), HbA1c, péptido C medible >0,1 ng/mL o positividad en anticuerpos de células insulares), no deben considerarse para indicar la decisión de realizar test genéticos.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:**
 - IMC y 3 o más generaciones afectadas por DM: Insignificante.
 - Al menos 2 generaciones con diagnóstico temprano de DM (<25 años); péptido-C medible (>0,1 ng/mL) y negatividad en anticuerpos: Grande.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se pudieron identificar estudios que informen acerca de los posibles efectos deseables en los desenlaces principales establecidos, que se basaban, fundamentalmente, en efectos derivados de las decisiones clínicas fruto de un correcto diagnóstico diferencial de la DM. Sin embargo, se identificaron estudios que informan sobre la asociación diferencial de determinadas características clínicas en personas diagnosticadas con DM y personas diagnosticadas con diabetes monogénica, la cuál puede ser indicativa de su valor como características relevantes a considerar en la decisión de realizar un estudio genético para descartar diabetes monogénica.

Se identificaron cuatro estudios (n=794) (124–127) que informan sobre la contingencia diferencial de características clínicas priorizadas como relevantes por el GAG en personas con DM1 y DM2 y personas con diabetes monogénica: IMC en población general (n=389) (125,127) y en niños (n=230) (126); presencia de 3 o más generaciones afectadas por DM (n=523) (124,125); al menos 2 generaciones con diagnóstico temprano de DM (<25 años) (n=196) (126); péptido-C medible (>0,1 ng/mL) (n=196)(126) y positividad en anticuerpos de células insulares (n=118) (126).

A continuación, se resumen los resultados por característica clínica evaluada:

IMC (medido en adultos y en niños)

Con respecto al IMC medido en adultos, no se encontró una diferencia significativa entre las personas diagnosticadas con diabetes monogénica con respecto a aquellas con DM1 y DM2 (diferencia de medias [MD] = -2,21 kg/m²; IC95%: -4,99, 0,58; k=2; n=389; I²=0%). Sin embargo, sí se identificaron diferencias en el IMC medido en niños, que fue significativamente menor en los diagnosticados con diabetes monogénica (MD = -1,75 kg/m²; IC95%: -2,81, -0,55; k=1; n=230).

Tres o más generaciones afectadas por DM (medido en adultos y en niños)

La presencia de tres o más generaciones afectadas por DM no se presentó de manera significativamente diferenciada en personas diagnosticadas con diabetes monogénica frente a aquellas con DM (Odd ratios [OR] = 6,27; IC95%: 0,60, 66,05; k=2; n=523; I²=74%).

Al menos 2 generaciones con inicio temprano (<25 años) de DM (medido en niños)

A diferencia de la presencia de 3 o más generaciones afectadas por DM, el inicio temprano en al menos 2 generaciones sí se presentó de forma diferenciada en personas con diabetes monogénica en comparación con las personas con DM1 (OR = 6,67; IC95%: 1,7, 26,12; k=1; n=196).

Péptido-C medible (>0,1 ng/mL) (medido en niños)

El péptido-C medible se presentó de manera significativamente muy diferenciada, siendo mucho más frecuente en personas diagnosticadas con diabetes monogénica con respecto a aquellos con DM1 (OR = 12,55; IC95%: 4,08, 38,60; k=1; n=196)

Positividad en anticuerpos de células insulares (medido en niños)

La positividad en anticuerpos de células insulares también se presentó de forma significativamente muy diferenciada, siendo mucho menos frecuente en personas con diabetes monogénica frente a aquellas diagnosticadas con DM1 (OR = 0,17; IC95%: 0,06, 0,52; k=1; n=118).

Para más información se pueden consultar los perfiles de evidencia GRADE disponibles en el material metodológico.

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que, si la diabetes aparece en los 6 primeros meses de vida, se deben realizar test genéticos para descartar diabetes monogénica debido a la alta probabilidad observada de desórdenes genéticos en esta población (128). Así mismo, el GAG ha priorizado como relevantes las siguientes características clínicas: modificación en el manejo (p. ej. cambio en la dosis de insulina), historial familiar de diabetes, IMC, HbA1c, péptido C medible >0,1 ng/mL y positividad en anticuerpos de células insulares.

El GAG considera que, en el caso del IMC en estudios con muestras que incluyen personas con DM1 y DM2, la comparación con DM2 puede alterar el resultado con respecto a la DM1. Además, con el aumento de prevalencia de obesidad y sobrepeso, el GAG considera que el IMC ya no es una medida tan diferencial.

Uno de los estudios observacionales incluidos (124), además, evaluó, en términos de rendimiento diagnóstico en una cohorte retrospectiva (n=58), la utilización de un criterio de decisión para la realización del test genético basado en la presencia de 2 o más de las características clínicas que consideró relevantes: historial familiar de diabetes (DM en ≥ 3 generaciones), HbA1c $\leq 7\%$, péptido C medible >0,1 ng/mL y positividad en anticuerpos de células insulares. Los resultados de este estudio, con una baja calidad de la evidencia, determinaron que la sensibilidad de la presencia de ≥ 2 de las mencionadas características clínicas de riesgo es 1,00 (IC95%: 0,48 a 1,00), y la especificidad, 0,91 (IC95%: 0,79 a 0,97). En cuanto a la precisión diagnóstica, asumiendo un riesgo de diabetes monogénica del 6%, 855 (de 743 a 912) de cada 1.000 pacientes podrían evitar la determinación errónea de la necesidad de someterse a un estudio genético, mientras que 0 (de 0 a 31) de cada 1.000 pacientes serían clasificados como falsos negativos, lo que implicaría que no se les realizaría el estudio genético.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:**
 - IMC y 3 o más generaciones afectadas por DM: Desconocido.
 - Al menos 2 generaciones con comienzo/diagnóstico temprano (<25 años) de DM; péptido-C medible (>0,1 ng/mL) y negatividad en anticuerpos de células insulares: Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se han podido identificar estudios que informen acerca de los posibles efectos indeseables de la consideración de las características clínicas evaluadas para determinar la realización de un estudio genético con el objetivo de descartar diabetes monogénica en la salud de las personas bajo sospecha de padecerla.

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La certeza global en la evidencia sobre los efectos se ha considerado muy baja. La valoración por desenlace se resume a continuación:

IMC (medido en adultos): Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones debido al diseño observacional de los estudios, al riesgo de sesgos, a la presencia de evidencia indirecta motivada por los criterios de selección de la población de estudio y a imprecisión manifestada en el IC95%, que cruza el umbral de no efecto (0).

IMC (medido en niños): Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones debido al diseño observacional de los estudios y a riesgo de sesgos.

Tres o más generaciones afectadas por DM (medido en adultos y en niños): Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones debido al diseño observacional de los estudios, a riesgo de sesgos, a imprecisión manifestada en el IC95%, que cruza el umbral de no efecto (1) y a heterogeneidad en la estimación.

Al menos 2 generaciones con diagnóstico temprano (<25 años) de DM (medido en niños): Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones debido al diseño observacional de los estudios y a riesgo de sesgos.

Péptido-C medible (>0,1 ng/mL) (medido en niños): Calidad de la evidencia baja. Limitaciones debido a riesgo de sesgos. Magnitud del efecto grande.

Positividad en anticuerpos de células insulares (medido en niños): Calidad de la evidencia baja. Limitaciones debido al diseño observacional de los estudios y a riesgo de sesgos. Magnitud del efecto grande.

e) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo valoran las personas con diabetes los desenlaces principales?

- **Juicio:** No aplica.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con sospecha de diabetes monogénica otorgan a los diferentes desenlaces principales.

f) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:**
 - IMC y 3 o más generaciones afectadas por DM: No favorece la intervención ni la comparación.
 - Al menos 2 generaciones con diagnóstico temprano (<25 años) de DM; péptido-C medible (>0,1 ng/mL) y negatividad en anticuerpos de células insulares: Favorece la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartados anteriores.

g) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** Costes y ahorros despreciables.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se encontró evidencia sobre el uso de recursos que implicaría la consideración de las características clínicas evaluadas para determinar la realización de un estudio genético con el objetivo de descartar diabetes monogénica en la salud de las personas bajo sospecha de padecerla en España.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG, en base a su experiencia, no prevé costes adicionales, dada la amplia disponibilidad de información sobre las características clínicas empleadas en la decisión.

h) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** Ningún estudio incluido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se encontró evidencia sobre el uso de recursos que implicaría la consideración de las características clínicas evaluadas para determinar la realización de un estudio genético con el objetivo de descartar diabetes monogénica en la salud de las personas bajo sospecha de padecerla en España.

i) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Ningún estudio incluido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron evaluaciones económicas en las que se evalúe la consideración de las variables clínicas evaluadas con el objetivo de apoyar la decisión de realización de estudio genético para descartar diabetes monogénica en España.

j) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que pueden producirse desigualdades en el acceso a los test genéticos, dado que este depende del hospital. Algunos hospitales tienen capacidad para realizarlos internamente, mientras que otros necesitan externalizarlos.

k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.

- **Consideraciones adicionales:** El GAG consideró que la aceptabilidad de los test genéticos es alta tanto para las personas con DM1, como para los médicos. Además, si la solicitud del test está bien fundamentada en base a características clínicas relevantes, también habría una buena aceptación por parte de los genetistas.

1) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que, en la actualidad, la realización de pruebas genéticas para descartar la diabetes monogénica está disponible en todo el territorio nacional.

4.3. Cribado de enfermedades autoinmunes asociadas

Las personas con DM1 tienen riesgo aumentado de padecer otras enfermedades autoinmunes. Así, alrededor de una cuarta parte de las personas diagnosticadas de DM1 antes de los 21 años tienen al menos otro autoanticuerpo órgano-específico (129), siendo la tiroiditis autoinmune y la presencia de autoanticuerpos sugestivos de enfermedad celíaca los fenómenos autoinmunes más prevalentes en la DM1 (53,130).

Aunque con menos frecuencia que la disfunción tiroidea y la enfermedad celíaca otros trastornos autoinmunes ocurren también con mayor frecuencia en la población con DM1 que en la población general. Entre ellos la enfermedad de Addison, la hepatitis autoinmune, la gastritis autoinmune, la dermatomiositis o la miastenia *gravis*. Estas entidades se sospecharán en función de las manifestaciones clínicas de la persona, de manera que los clínicos deben permanecer vigilantes(53).

En este capítulo se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre la pertinencia de realizar cribado de enfermedades autoinmunes asociadas a las personas con DM1, cuáles deben ser estas enfermedades, cómo y con qué frecuencia debe realizarse.

Pregunta para responder:

- ¿Es necesario realizar cribado de enfermedades autoinmunes que se asocian con la DM1? ¿Cuáles, cómo y con qué frecuencia?

Esta pregunta se dividió en las tres subpreguntas más específicas que se muestran a continuación, en función de las enfermedades autoinmunes que se asocian con la DM1 sobre las que se ha identificado literatura científica con los criterios de selección establecidos:

- En personas con DM1, ¿debería realizarse cribado de enfermedad tiroidea autoinmune?
- En personas con DM1, ¿debería realizarse cribado de enfermedad celíaca?
- En personas con DM1, ¿debería realizarse cribado de gastritis atrófica autoinmune?

4.3.1. Enfermedad tiroidea autoinmune

Subpregunta para responder:

- En personas con DM1, ¿debería realizarse cribado de enfermedad tiroidea autoinmune?

Recomendaciones

1. En adultos con DM1 se sugiere la determinación rutinaria de los niveles de la hormona estimulante del tiroides (TSH) para descartar alteración de la función tiroidea. [Débil a favor]
2. En niños, al diagnóstico de DM1, se sugiere la determinación de los niveles de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y anticuerpos frente a peroxidasa tiroidea (anti-TPO). En caso de positividad de anticuerpos o antecedentes familiares, debe realizarse un seguimiento más estrecho (anual o ante la aparición de síntomas). [Débil a favor]
3. En caso de alteración de la función tiroidea en personas con DM1 inestables (p. ej. cetoacidosis o enfermedades intercurrentes graves), se recomienda repetir la prueba de función tiroidea (TSH) cuando la persona esté estable. [Débil a favor]

Justificación

El GAG ha formulado una recomendación débil a favor de la determinación rutinaria de los niveles de hormona estimulante del tiroides (TSH) en adultos con DM1, con el objetivo de detectar alteraciones en la función tiroidea. No se pudo recomendar una periodicidad específica (anual o bienal), ya que no se identificaron estudios que compararan diferentes frecuencias de cribado. La prevalencia de hipotiroidismo en personas con DM1 es aproximadamente del 9,8%, notablemente mayor que en la población general de Europa (3,05%) y de España (4,2%). A pesar de esta mayor prevalencia, los efectos deseables de la intervención son considerados pequeños, dado que no se encontraron mejoras significativas en los niveles de HbA1c ni en el requerimiento de insulina tras el diagnóstico de hipotiroidismo. Sin embargo, las personas con hipotiroidismo subclínico presentan un mayor riesgo de episodios de hipoglucemia sintomática, con un aumento progresivo desde el momento del diagnóstico.

En el caso de los niños con DM1 en el momento del diagnóstico de la enfermedad, se emite una recomendación débil a favor de la determinación de los niveles de TSH, así como de los anticuerpos anti-TPO. La detección precoz es fundamental debido a las posibles consecuencias negativas de la enfermedad tiroidea no detectada en el desarrollo del niño. Además, en aquellos con resultados positivos para los anticuerpos o con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune, se sugiere un seguimiento más estrecho. Esto puede implicar controles anuales o evaluaciones adicionales en caso de aparición de síntomas, ya que las personas con DM1 y enfermedad tiroidea presentan un mayor riesgo de complicaciones crónicas vasculares, como nefropatía y retinopatía diabética, aunque los efectos son pequeños.

Asimismo, el GAG ha propuesto una recomendación débil a favor de repetir la determinación de los niveles de TSH en personas con DM1 que presenten alteración de la función tiroidea leve en situaciones de inestabilidad clínica, como cetoacidosis o enfermedades intercurrentes graves. La prueba debe repetirse una vez que la persona se encuentre estable, para confirmar el diagnóstico y ajustar el manejo clínico si es necesario.

La evidencia que sustenta estas recomendaciones es muy baja, lo que refleja la necesidad de estudios adicionales que evalúen tanto la efectividad como la periodicidad óptima de las intervenciones propuestas. No obstante, el GAG considera que los beneficios potenciales de un cribado oportuno y dirigido justifican estas recomendaciones, aunque de forma débil, dada la incertidumbre en la evidencia disponible.

De la evidencia a la recomendación

En este apartado se presenta el contenido de la tabla de formulación de recomendaciones (Marco EtD). Para cada criterio se hace constar el juicio sobre el mismo, la evidencia procedente de la investigación, la información adicional recogida de las reuniones del GAG y las consideraciones realizadas por los miembros del mismo:

a) ¿Es prioritario el problema?

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Las personas con DM1 tienen mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades autoinmunes, especialmente enfermedad tiroidea autoinmune. El diagnóstico temprano podría tener impacto en el riesgo de complicaciones crónicas de la enfermedad.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG, a la luz de la Guía de Diabetes de Canadá de 2018 (133), añadió que la enfermedad tiroidea ocurre en un 15-30% de personas con DM1 y que el riesgo de desarrollarla en la primera década de la diabetes se encuentra directamente relacionado con la presencia o ausencia de autoanticuerpos tiroideos en el momento del diagnóstico de la diabetes, siendo mayor el riesgo para las mujeres en la pubertad. Por otra parte, el hipertiroidismo también ocurre de manera más frecuente en personas con DM1 que en la población general.

El GAG, a la luz de la guía de la ISPAD (134), considera que una alta proporción de niños y adolescentes con DM1 tienen otros autoanticuerpos positivos además de los anticuerpos antiislotes y que aproximadamente un 25% de las personas con DM1 son diagnosticados con otra enfermedad autoinmune, siendo la tiroidea la más frecuentemente asociada con DM1.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Pequeño.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se identificó una revisión sistemática que incluyó 65 estudios para determinar cuál era la prevalencia de la enfermedad tiroidea en personas con DM1 (50), un estudio de casos y controles con 13 pacientes y 31 controles para el desenlace de HbA1c, hipoglucemias e hipoglucemias graves (135), y un estudio observacional con 332 pacientes para la asociación del diagnóstico de enfermedad tiroidea con la ocurrencia de complicaciones crónicas vasculares (136).

Prevalencia

La prevalencia de hipotiroidismo en personas con DM1 fue de 9,8% (IC95%: 7,5%, 12,3%). En Europa la prevalencia en población general es del 3,05% (IC95%: 3,01%, 3,09%) y en España 4,2% (IC95%: 3,6%, 4,9%). Respecto del hipertiroidismo, en personas con DM1 la prevalencia es del 1,3% (IC95%: 0,9%, 1,8%), mientras que en la población general en Europa es del 0,75% (IC95%: 0,73% a 0,77%) y en España de 0,8% (IC95%: 0,6 a 1,1%).

HbA1c: media 12 meses

No se obtuvieron diferencias en los valores de HbA1c ni en el requerimiento de insulina en los 12 meses previos al diagnóstico de hipotiroidismo, ni en los 12 meses posteriores entre ambos grupos ($p=0,8$ y $p=0,1$ respectivamente).

Hipoglucemia: media 12 meses

Las personas con hipotiroidismo subclínico tuvieron un mayor número de episodios de hipoglucemia sintomática en los 12 meses previos al diagnóstico ($p=0,05$), aumentando progresivamente hasta el momento del diagnóstico ($5,5\pm0,4$ vs. $1,6\pm0,1$ episodios/semana, $p=0,01$).

Hipoglucemia grave: media 12 meses

Se identificaron cinco episodios de hipoglucemia grave entre las personas con hipotiroidismo subclínico y solo dos en el mismo período en los controles.

Nefropatía diabética

El riesgo de nefropatías fue mayor (efecto pequeño) en las personas con enfermedad tiroidea y DM1, con respecto a aquellas que sólo padecían DM1 (RR: 1,84; IC95%: 1,01, 3,28), si bien su intervalo cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 1,3).

Retinopatía diabética

Se identificó un mayor riesgo de sufrir retinopatía en las personas con enfermedad de disfunción tiroidea y DM1 (efecto pequeño), con respecto a aquellas que sólo padecían DM1 (RR: 1,43; IC95%: 1,08, 1,89), si bien su intervalo cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 1,3).

Neuropatía autonómica

Padecer enfermedad de tiroides junto con DM1 no modifica el riesgo de sufrir neuropatía autonómica con respecto a padecer únicamente DM1 (RR: 0,48; IC95%: 0,15, 1,52). Además, su intervalo cruza ambos umbrales de relevancia clínica establecidos (RR = 0,8 y 1,3).

Neuropatía periférica

Padecer enfermedad tiroidea junto con DM1 no modifica el riesgo de sufrir neuropatía periférica con respecto a padecer únicamente DM1 (RR: 1,20; IC95%: 0,70, 2,03). Además, su intervalo cruza ambos umbrales de relevancia clínica establecidos (RR = 0,8 y 1,3).

Para más información se pueden consultar los perfiles de evidencia GRADE disponibles en el material metodológico.

- **Consideraciones adicionales:** Si bien la variable prevalencia no fue valorada como crítica, el GAG considera que su conocimiento resulta de utilidad para la toma de decisiones, con el fin de dirigir los recursos hacia aquellas intervenciones que tuvieran mayor impacto en salud.

El GAG advierte que la evidencia acerca del riesgo de complicaciones crónicas vasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) se obtuvo de un estudio observacional con 332 personas y hace referencia al riesgo de presentarlas en personas con DM1 únicamente o DM1 con enfermedad tiroidea asociada, no tratándose de evidencia directa acerca del efecto del cribado de enfermedad tiroidea en personas con DM1.

El GAG añadió que las personas que tienen más tiempo de evolución con anticuerpos frente a peroxidasa tiroidea (anti-TPO) positivo tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

El GAG, a la luz de las recomendaciones de la ISPAD (134), considera que es recomendable realizar monitorización de la función tiroidea mediante la medición de la TSH y anticuerpos antiperoxidasa al diagnóstico de la diabetes, debido a las consecuencias que la enfermedad no detectada puede tener en el desarrollo de la persona, y luego cada dos años en personas asintomáticas. Una frecuencia mayor puede ser requerida en personas con síntomas, bocio o anticuerpos antitiroideos positivos.

El GAG señala que el resultado de las pruebas se puede ver alterado si la persona no está estable metabólicamente, por ejemplo, si se encuentra en una cetoacidosis diabética. Por tanto, se debe confirmar la positividad de la prueba, una vez la persona esté estable.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se detectaron efectos indeseables del cribado de enfermedad tiroidea en personas con DM1.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG no anticipa efectos indeseables del cribado y además considera que, en caso de positividad en TSH, se realiza una confirmación del diagnóstico mediante pruebas adicionales, lo que reduce significativamente el riesgo de falsos positivos. Sin embargo, se destaca que el objetivo principal del cribado es detectar enfermedad tiroidea clínica que requiera tratamiento, independientemente de su origen autoinmune. Aunque la determinación de anticuerpos es útil para caracterizar la etiología, su impacto en el manejo terapéutico es menor, y podría no identificar casos de disfunción tiroidea de otra causa.

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La certeza global en la evidencia se ha considerado muy baja. La valoración por desenlace se resume a continuación:

Prevalencia: Calidad de evidencia moderada. Limitaciones por riesgo de sesgos en los métodos de rastreo e inclusión de la evidencia.

HbA1c: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones dado el diseño observacional de los estudios y el reducido tamaño muestral.

Hipoglucemia: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones dado el diseño observacional de los estudios y el reducido tamaño muestral.

Hipoglucemia grave: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones dado el diseño observacional de los estudios y el reducido tamaño muestral.

Nefropatía diabética: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones dado el diseño observacional de los estudios y el carácter indirecto de la evidencia.

Retinopatía diabética: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones dado el diseño observacional de los estudios y el carácter indirecto de la evidencia.

Neuropatía autonómica: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones dado el diseño observacional de los estudios, el carácter indirecto de la evidencia y por el IC95%, que cruza el umbral de no efecto (RR = 1).

Neuropatía periférica: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones dado el diseño observacional de los estudios, el carácter indirecto de la evidencia y por el IC95%, que cruza el umbral de no efecto (RR = 1).

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartados anteriores.

f) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** Costes y reducción de costes insignificantes.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que el coste del cribado sería bajo, dado que la prueba TSH se realiza con frecuencia en la población general y que la incorporación de la prueba de anticuerpos en niños tampoco supondría un incremento sustancial de los costes dado que se podría aprovechar la misma extracción para otras determinaciones necesarias.

g) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** Ningún estudio incluido.

- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- i) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?
- **Juicio:** Desconocido.
 - **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- j) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?
- **Juicio:** Probablemente sin impacto.
 - **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
 - **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que el cribado para enfermedad tiroidea autoinmune no supondría ningún impacto en la equidad en salud dado el amplio acceso a las pruebas requeridas.
- k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?
- **Juicio:** Sí.
 - **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
 - **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que el cribado de enfermedad tiroidea autoinmune es, en general, bien aceptado por las personas con DM1, ya que se lleva a cabo mediante una prueba de laboratorio sencilla que no representa una carga adicional ni para ellas ni para los profesionales.
- l) ¿Es factible la implementación de la opción?
- **Juicio:** Sí.
 - **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
 - **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que la implementación del cribado para enfermedad tiroidea en personas con DM1 es factible dado que la prueba de determinación de TSH ya se realiza en población general de manera frecuente y la incorporación de la prueba de anticuerpos en niños no supondría problemas adicionales para la implementación del cribado.

4.3.2. Enfermedad celíaca

Subpregunta para responder:

- En personas con DM1, ¿debería realizarse cribado de enfermedad celíaca?

Recomendaciones

1. En adultos con DM1 no se sugiere el cribado rutinario de enfermedad celíaca sin datos clínicos o analíticos de sospecha. [Débil en contra]
2. Se recomienda descartar la enfermedad celíaca durante el primer año tras el diagnóstico de la DM1 en niños y adolescentes. [Débil a favor]
3. Se sugiere que el estudio para descartar enfermedad celíaca en niños y adolescentes se realice cada 2-5 años. [BPC]
4. Si la prueba de cribado de enfermedad celíaca en personas con DM1 es positiva pero no hay presencia de síntomas, se sugiere repetir la prueba de anticuerpos antes de continuar con el diagnóstico de celiaquía. [Débil a favor]

Justificación

Considerando los efectos deseables y las recomendaciones de la ISPAD, el GAG ha formulado recomendaciones débiles a favor de descartar la enfermedad celíaca durante el primer año tras el diagnóstico de DM1. Se puede extraer en el momento del diagnóstico de DM1 en niños y adolescentes para evitar nuevas extracciones sanguíneas. En caso de que la prueba de cribado para enfermedad celíaca sea positiva, pero no haya presencia de síntomas, el GAG ha formulado una recomendación débil a favor de que se repita la prueba de anticuerpos antes de continuar con el diagnóstico de celiaquía. En adultos, el GAG ha formulado una recomendación débil en contra del cribado rutinario de enfermedad celíaca sin datos clínicos o analíticos de sospecha, considerando las recomendaciones de la ADA (137). La certeza en la evidencia fue muy baja.

Considerando las recomendaciones de la ISPAD (134), el GAG también decidió formular una consideración práctica sobre la realización del estudio para descartar enfermedad celíaca en niños y adolescentes cada 2-5 años.

De la evidencia a la recomendación

En este apartado se presenta el contenido de la tabla de formulación de recomendaciones (Marco EtD). Para cada criterio se hace constar el juicio sobre el mismo, la evidencia procedente de la investigación, la información adicional recogida de las reuniones del GAG y las consideraciones que tuvieron en cuenta los miembros del mismo:

a) ¿Es prioritario el problema?

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Las personas con DM1 tienen mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades autoinmunes, y su diagnóstico temprano podría tener impacto en el riesgo de complicaciones.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Pequeña.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se identificó una revisión sistemática del año 2014 (138) que incluyó 27 estudios con 26.605 personas con DM1 para la estimación de la prevalencia de la enfermedad celíaca en dicha población, un estudio observacional con 52.721 personas con DM1 que informó sobre los desenlaces relacionados con el crecimiento y la HbA1c, y un estudio observacional retrospectivo con 960 personas con DM1 y enfermedad celíaca y 4.608 controles con DM1.

Prevalencia

La prevalencia de enfermedad celíaca en personas con DM1 fue de 6% (IC95%: 5, 6,9). La prevalencia global de enfermedad celíaca en la población general varía ampliamente, siendo en Europa cercana al 1%.

Crecimiento

En el análisis multivariante, la altura, ajustada por edad, sexo y tiempo de duración de la diabetes, fue menor en los niños con DM1 y enfermedad celíaca que en los niños que únicamente padecían DM1 (*Height Standard Deviation Score* [HSDS] = 0,36; IC95%: -0,40, 1,05 vs. HSDS = 0,48; IC95%: -0,23, 1,18; $p < 0,001$). El sobrepeso y la obesidad también fue menor (34% vs. 37%, $p < 0,001$).

HbA1c, %

Padecer enfermedad celíaca, además de DM1 no modifica los valores de HbA1C medidos en las 4 bases de datos evaluadas comparado con padecer únicamente DM1 (DM = -0,1%; IC95%: -0,17, -0,03).

Nefropatía

El riesgo de sufrir nefropatía no se vio modificado en las personas con enfermedad celíaca y DM1, con respecto a aquellas que sólo padecían DM1 (*hazard ratio*-HR: 1,43; IC95%: 0,94, 2,17), si bien su intervalo cruza el umbral de relevancia clínica establecido (HR: 1,3).

Retinopatía

Se identificó un menor riesgo de sufrir retinopatía en las personas con enfermedad celíaca y DM1 (efecto pequeño), con respecto a aquellas que sólo padecía DM1 a los 5 años (HR: 0,57; IC95%: 0,36, 0,91), si bien su intervalo cruza el umbral de relevancia clínica establecido (HR = 0,8). Padecer enfermedad celíaca además de DM1 no modifica el riesgo de sufrir retinopatía a los 10 años (HR: 1,03; IC95%: 0,94, 2,17), si bien su intervalo cruza el umbral de relevancia clínica establecido (HR = 1,3). A los 15 años, al contrario que a

los 5, se identificó un riesgo mayor de sufrir retinopatía, por encima del umbral de relevancia clínica establecido ($HR = 1,3$), en las personas con enfermedad celíaca y DM1 (efecto grande), con respecto a los que sólo padecían DM1 ($HR: 2,83$; $IC95\%: 1,95, 4,11$).

Para más información se pueden consultar los perfiles de evidencia GRADE disponibles en el material metodológico.

- **Consideraciones adicionales:** Si bien la prevalencia de la enfermedad celíaca no se valoró como variable crítica, el GAG considera que conocerla es útil para la toma de decisiones. Esto permite orientar los recursos hacia intervenciones con mayor impacto en la salud.

El GAG resalta la importancia de definir un punto de corte claro para el diagnóstico de enfermedad celíaca en personas con DM1, ya que la detección oportuna puede influir en la reducción del riesgo de complicaciones graves, como el linfoma. Además, uno de los objetivos clave del cribado es identificar a aquellas personas que se beneficiarían de una dieta sin gluten, lo cual puede disminuir la probabilidad de desarrollar neoplasias y otras complicaciones derivadas de la malabsorción, como osteoporosis, ferropenia y afectación del crecimiento.

El GAG también señala que los niños con DM1 y enfermedad celíaca suelen presentar alteraciones en los niveles de colesterol, con colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL, del inglés, high-density lipoprotein) bajo y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL, del inglés, low-density lipoprotein) elevado, y que algunos estudios han encontrado un mayor riesgo de depresión (139) y trastornos alimenticios (140) en esta población. Por lo tanto, es importante considerar estas complicaciones durante su seguimiento médico.

A la luz de las recomendaciones de la ISPAD (134), el GAG considera que:

- En niños y adolescentes, se recomienda el cribado de enfermedad celíaca durante el primer año tras el diagnóstico de la DM1 y, a continuación, con intervalos de cada 2-5 años.
- En caso de detectarse anticuerpos positivos en el momento del diagnóstico, se deba repetir la prueba antes de continuar con el diagnóstico de celiaquía.
- En niños, se intente reducir el número de pruebas que requieran toma de muestra sanguínea. En ausencia de síntomas, estas pruebas deben posponerse hasta que se haya establecido un manejo adecuado de la diabetes.
- En niños con DM1 asintomáticos y anticuerpos antitransglutaminasa positivos, se debe considerar la realización de una biopsia duodenal para confirmar el diagnóstico de enfermedad celíaca, especialmente si persiste la elevación de los anticuerpos antitransglutaminada IgA. No obstante, la decisión puede consensuarse con la familia. La decisión de evitar la biopsia duodenal debe basarse en la valoración individual del caso, en conjunto con el gastroenterólogo pediátrico, teniendo en cuenta tanto los hallazgos clínicos como las preferencias familiares.

Por su parte, basándose en las recomendaciones de la ADA (137), el GAG considera que:

- En adultos, se recomienda el cribado en personas con clínica gastrointestinal o datos de laboratorio.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Desconocida.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se describieron en los estudios efectos indeseables del cribado de enfermedad celíaca.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG señala que un diagnóstico positivo de celiaquía positivo conlleva una endoscopia seguida de la implementación de una dieta sin gluten, lo que puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de las personas afectadas, especialmente debido a las restricciones dietéticas y las adaptaciones necesarias en su entorno cotidiano.

El GAG también señala que, actualmente, el diagnóstico de celiaquía en la infancia no conlleva biopsia intestinal en todos los casos. Según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (ESPGHAN) (141) refrendadas por la ISPAD (134), si se presentan anticuerpos antitransglutaminasa en un valor 10 veces superior al normal y anticuerpos antiendomiso positivos en una segunda muestra, no se requiere biopsia obligatoria para el diagnóstico, ni tampoco pruebas de histocompatibilidad (HLA).

Adicionalmente, algunos estudios describen que la positividad de los anticuerpos antitransglutaminasa en el momento del diagnóstico de diabetes podría ser transitoria, con normalización posterior, recomendando el seguimiento serológico durante 3-6 meses en individuos asintomáticos, en lugar de la realización de biopsia duodenal inmediata (142-144).

El GAG señala que existen factores técnicos y metodológicos que podrían afectar el rendimiento diagnóstico de los diferentes test para cribado, pero se calcula que aproximadamente los test serológicos (antiendomiso y antitransglutaminasa) tienen una sensibilidad entre 85 y 98% y una especificidad entre 95 y 100%, con lo cual los falsos positivos serían eventos poco frecuentes (145,146).

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:** El GAG calificó la certeza global en la evidencia sobre los efectos como muy baja. La valoración por desenlace se resume a continuación:

Prevalencia: Calidad de evidencia moderada. Limitaciones por la heterogeneidad en la estimación.

Crecimiento: Calidad de la evidencia baja. Limitaciones dado el diseño observacional de los estudios.

HbA1c, %: Calidad de la evidencia baja. Limitaciones dado el diseño observacional de los estudios.

Nefropatía: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones por el diseño observacional de los estudios, el carácter indirecto de la evidencia y por el IC95%, que cruza el umbral de no efecto (HR: 1).

Retinopatía (seguimiento: 5 años): Calidad de la evidencia baja. Limitaciones por el diseño observacional de los estudios y el carácter indirecto de la evidencia, si bien existe gradiente dosis-respuesta.

Retinopatía (seguimiento: 10 años): Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones por el diseño observacional de los estudios, el carácter indirecto de la evidencia y por el IC95%, que cruza el umbral de no efecto (HR: 1), si bien existe gradiente dosis-respuesta.

Retinopatía (seguimiento: 15 años): Calidad de la evidencia baja. Limitaciones por el diseño observacional de los estudios y el carácter indirecto de la evidencia, si bien existe gradiente dosis-respuesta.

e) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo valoran las personas con diabetes los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sean importantes.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con DM1 otorgan a los diferentes desenlaces.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo las personas con DM1 valoran los desenlaces principales.

f) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece la comparación.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartados anteriores.

g) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** Costes moderados.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que el coste del cribado no es despreciable, sobre todo si se consideran los estudios endoscópicos. Aunque estos ya se asuman en personas con enfermedad celíaca y manifestaciones digestivas y no digestivas compatibles, padezcan o no DM1, en caso de implementar el cribado, la población que requeriría de diagnóstico confirmatorio se vería incrementada.

h) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** Ningún estudio incluido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.

i) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.

j) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.

k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que, aunque realizar el cribado en el momento del diagnóstico es la opción más eficiente, permitiendo no tener que repetir la extracción sanguínea; la guía ISPAD (134) sugiere la posibilidad de retrasar el cribado hasta pasar el período inicial si se considera que el aprendizaje acerca del manejo de la enfermedad celíaca, junto al de la diabetes, puede ser una situación abrumadora para las personas con DM1 y su familia.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.

4.3.3. Gastritis atrófica autoinmune

Subpregunta para responder:

- En personas con DM1, ¿debería realizarse cribado de gastritis atrófica autoinmune?

Recomendaciones

1. Con la evidencia disponible actualmente, se sugiere no realizar cribado rutinario de gastritis atrófica autoinmune en las personas con DM1 sin datos clínicos o analíticos de sospecha. [Débil en contra]

Justificación

Considerando el desconocimiento sobre los efectos deseables e indeseables y los costes moderados, el GAG ha formulado una recomendación débil en contra de realizar cribado de gastritis atrófica autoinmune en personas con DM1. La certeza en la evidencia fue baja.

De la evidencia a la recomendación

En este apartado se presenta el contenido de la tabla de formulación de recomendaciones (Marco EtD). Para cada criterio se hace constar el juicio sobre el mismo, la evidencia procedente de la investigación, la información adicional recogida de las reuniones del GAG y las consideraciones que tuvieron en cuenta los miembros del mismo:

a) ¿Es prioritario el problema?

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Las personas con DM1 tienen mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades autoinmunes y su diagnóstico temprano podría tener impacto en el riesgo de complicaciones de la enfermedad.
- **Consideraciones adicionales:** La guía de la ISPAD (134) no recomienda el cribado de gastritis atrófica autoinmune de forma rutinaria, solo ante la presencia de síntomas o anemia de etiología desconocida. Más específicamente, esta guía recomienda evaluar, en jóvenes con DM1 y prueba de anticuerpos anti-células parietales positiva, los niveles de vitamina B12 y hierro. En caso de que la persona con DM1 y anticuerpos parietales (ACP) positivos presente síntomas gastrointestinales, recomienda considerar la realización de una gastroscopia.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que evaluaran el efecto del cribado de gastritis atrófica autoinmune en personas con DM1 y que informaran los desenlaces considerados críticos para la toma de decisión. Se identificó una revisión sistemática de estudios observacionales que ofrecía información acerca de la prevalencia de ACP en personas con DM1 (147).

Prevalencia

Se observó que la prevalencia de anticuerpos anti-células parietales en la población de personas con DM1 fue entre el 3% y el 34% (intervalo intercuartílico [IQR]: 6,3, 9,5; P5-P95: 4,2, 24,4), mientras que en el grupo control fue de entre el 0% y el 13% (IQR: 1,5, 4,8; P5-P95: 0, 9,8).

- **Consideraciones adicionales:** Aunque la prevalencia de anticuerpos parietales en personas con DM1 no se valoró como una variable crítica, el GAG considera que conocerla es útil para tomar decisiones informadas. Esto permite orientar los recursos hacia intervenciones con mayor impacto en la salud.

El GAG señala que, en personas con DM1 y gastritis atrófica autoinmune, puede existir un déficit de vitamina B12, ya que esta condición afecta la absorción de la vitamina en el estómago. Una manera de sospechar un posible déficit de vitamina B12 sería realizar un hemograma, en el cual, la presencia de macrocitosis podría ser indicativa de este problema. Si se confirma la deficiencia, sería necesario instaurar un tratamiento con suplementos de vitamina B12, generalmente administrados mediante inyecciones intramusculares de forma crónica, para evitar complicaciones asociadas a su déficit, como anemia megaloblástica, neuropatía y deterioro cognitivo.

El GAG también señala que, en caso de realizar cribado a través de positividad en anticuerpos y obtener un resultado positivo, éste debe confirmarse con endoscopia y biopsia.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se detectaron efectos indeseables del cribado de gastritis atrófica autoinmune en personas con DM1.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG advierte que, aunque no se hayan descrito efectos indeseables del cribado en los estudios identificados, debería considerarse el requerimiento de realizar estudios endoscópicos en caso de prueba con resultado positivo. También señala que las pruebas de anticuerpos anti células parietales tienen alta sensibilidad, pero baja especificidad, mientras que los anticuerpos contra el factor intrínseco son menos sensibles, pero más específicos (148).

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La certeza global en la evidencia sobre los efectos se calificó como baja. La valoración para el desenlace informado se resume a continuación:
Prevalencia: Calidad de evidencia baja. Limitaciones dado el diseño observacional de los estudios.

e) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo valoran las personas con diabetes los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sean importantes.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con DM1 otorgan a los diferentes desenlaces.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo las personas con DM1 valoran los desenlaces principales.

f) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartados anteriores.

g) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** Costes moderados.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que el coste del cribado no es despreciable, sobre todo si se consideran los estudios endoscópicos. Aunque estos ya se asuman en personas con síntomas digestivos, padezcan o no DM1, en caso de implementar el cribado, la población que requeriría de diagnóstico confirmatorio se vería incrementada.

h) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** Ningún estudio incluido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.

i) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.

j) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.

k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que el cribado para gastritis atrófica autoinmune es, en general, aceptado por las personas con DM1 que se someten a él. No obstante, su aceptabilidad podría disminuir si se tienen en cuenta las pruebas invasivas necesarias para confirmar el diagnóstico tras el cribado.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que la implementación del cribado para gastritis atrófica autoinmune en personas con DM1 es factible siempre y cuando se limite a las personas indicadas, es decir, aquellas que presenten síntomas o anemia de etiología desconocida.