

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.

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.

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.

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.

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.