Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus Tipo 1

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS

MINISTERIO DE SANIDAD

MINISTERIO DE SANIDAD
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
guiasalud.es Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud
Gobierno de Canarias

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus Tipo 1

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS
MINISTERIO DE SANIDAD

MINISTERIO DE SANIDAD
RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD
guiasalud.es Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud
Gobierno de Canarias

Esta Guía de Práctica Clínica es una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento ni sustituye el juicio clínico del personal sanitario.

Edición: 2026
Edita: Ministerio de Sanidad
Edita: Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud
NIPO: 133-26-025-3
ISBN: 978-84-09-83293-4
DOI: https://doi.org/10.46995/gpc_659

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS) de 2019.

Esta guía debe citarse:

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus Tipo 1. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus Tipo 1. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de Salud; 2026. Guías de Práctica Clínica en el SNS.

MINISTERIO DE SANIDAD

RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

guiasalud.es Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud

Gobierno de Canarias

Índice

Presentación **7**

Autoría y Colaboraciones **8**

Preguntas para responder **14**

Niveles de evidencia y grados de recomendación **16**

Recomendaciones de la GPC **18**

1. Introducción **28**
1.1. Definición 28
1.2. Etiología 28
1.3. Diagnóstico 29
1.4. Diagnóstico diferencial 30
1.5. Epidemiología 31
1.6. Manifestaciones clínicas 32
1.7. Carga de la enfermedad, del tratamiento y discapacidad asociada 33
1.8. Curso clínico y pronóstico 34
1.9. Comorbilidad 35
1.10. Tratamiento y manejo en el SNS 36

2. Alcance y Objetivos **38**
2.1. Alcance 38
2.2. Objetivos 38
2.2.1. Objetivo general 38
2.2.2. Objetivos secundarios 39

3. Metodología **40**

4. Diagnóstico **44**
4.1. Uso de los anticuerpos frente a la célula beta 44
4.2. Diagnóstico diferencial de diabetes monogénica 51
4.3. Cribado de enfermedades autoinmunes asociadas 59
4.3.1. Enfermedad tiroidea autoinmune 60
4.3.2. Enfermedad celíaca 67
4.3.3. Gastritis atrófica autoinmune 73

5. Manejo glucémico **78**
5.1. Cifras objetivo de hemoglobina glicada (HbA1c) 78
5.2. Monitorización de glucosa 89
5.2.1. Sistemas de monitorización continua de glucosa intersticial en tiempo real 89

5.2.2. Sistemas de monitorización Flash (intermitente) de glucosa intersticial 101
5.3. Administración y dosificación de insulina 112
5.3.1. Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en mujeres embarazadas 113
5.3.2. Múltiples dosis de inyecciones (MDI) + automonitorización de glucosa en sangre capilar (AMGS) + calculadora de bolo 120
5.3.3. Sistemas híbridos de asa cerrada 126
5.3.4. Reutilización de agujas en personas con DM1 133
5.4. Agentes hipoglucemiantes no insulínicos 138
5.4.1. Análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) 139
5.4.2. Inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4) 145
5.4.3. Metformina 149
5.4.4. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 156

6. Educación terapéutica en diabetes 162
6.1. Programas educativos estructurados 162
6.2. Apoyo comunitario o extrasanitario 175

7. Alimentación 183
7.1. Patrones dietéticos 183
7.2. Recuento de hidratos de carbono 196

8. Manejo de la DM1 en situaciones especiales 205
8.1. Paciente hospitalizado 205
8.2. Enfermedades intercurrentes agudas ambulatorias 210
8.2.1. Acceso telefónico directo 211
8.2.2. Intervención educativa 216
8.2.3. Determinaciones de laboratorio 222
8.2.4. Otras medidas 227
8.3. Transición del cuidado pediátrico al cuidado adulto 232
8.3.1. Programa estructurado de educación terapéutica en la transición 233
8.3.2. Programa de manejo de citas 240
8.4. Cuidados preconcepcionales 245
8.5. Manejo de complicaciones en el embarazo 253

9. Difusión e implementación 260

10. Líneas de investigación futura 263

11. Plan de actualización 265

Anexos 266
Anexo 1. Glosario de términos 266
Anexo 2. Abreviaturas, siglas y acrónimos 272
Anexo 3. Declaración de intereses 275

Bibliografía 278

Presentación

Documentar la variabilidad de la práctica clínica, analizar sus causas y adoptar estrategias orientadas a eliminarla han demostrado ser iniciativas que fomentan la toma de decisiones efectivas y seguras, centradas en los pacientes, por parte de los profesionales sanitarios. Entre dichas estrategias destaca la elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC), «conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes».

Entre las prioridades del Ministerio de Sanidad se encuentra consolidar la elaboración de GPC, coordinada desde GuíaSalud, en el marco de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud. Es en este contexto en el que se enmarca la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1).

Esta GPC actualiza la GPC previa sobre Diabetes Mellitus Tipo 1 publicada en el año 2012. La alta prevalencia y carga de la DM1 y la variabilidad en la práctica clínica sumada al tiempo transcurrido desde la publicación de la GPC, así como, la aparición de nuevos avances en el conocimiento y en el manejo de esta patología, justifican una revisión y actualización del mencionado documento.

Esta GPC sobre DM1 aborda la asistencia proporcionada desde la atención primaria y hospitalaria, tanto en el medio intra- como extrahospitalario, a las personas de cualquier edad con diagnóstico o sospecha de DM1. Se da respuesta a preguntas clínicas concernientes al diagnóstico, el tratamiento, el manejo y el seguimiento clínico de los pacientes, así como, a aspectos educacionales.

Se dirige, principalmente, a los profesionales implicados en la asistencia sanitaria de estos pacientes con el objetivo de dotarles de las herramientas apropiadas de abordaje y tratamiento de esta patología, disminuir la variabilidad en su práctica clínica, así como de facilitarles la coordinación entre el ámbito de Atención Primaria y Atención Hospitalaria.

Esta guía es el resultado del gran esfuerzo realizado por un grupo multidisciplinar de profesionales vinculados con la asistencia de las personas con DM1, y en ella se pretende dar respuesta a muchas de las preguntas que se pueden plantear en la práctica asistencial, para lo que se facilitan recomendaciones elaboradas de forma sistemática, basadas en la mejor evidencia disponible en la actualidad y centradas en el paciente.

Desde la Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud, agradecemos a todas estas personas el trabajo realizado y esperamos que pueda ayudar a profesionales y pacientes en la toma de decisiones, mejorando la asistencia a la población afectada por DM1.

Pedro Gullón Tosio
Director General de Salud Pública y Equidad en Salud

Autoría y Colaboraciones

Grupo de trabajo de la GPC sobre Diabetes Mellitus Tipo 1

Ruth Molina Suárez, médica especialista en pediatría y sus áreas específicas, endocrinología pediátrica, Hospital Universitario de Canarias (HUC), La Laguna, Tenerife.

María Pilar Peláez Alba, enfermera experta en diabetes y profesora, Escuela de enfermería Nuestra Señora de Candelaria, Universidad de la Laguna (ULL), San Cristóbal de La Laguna, Tenerife. Técnica de la Dirección General de Programas Asistenciales del SCS.

Águeda de los Ángeles Caballero Figueroa, médica especialista en endocrinología y nutrición, Hospital Universitario de Canarias (HUC), La Laguna, Tenerife.

Elisa Mª Barrios González, médica especialista en pediatría y sus áreas específicas, Centro de Salud Playa San Juan, Guía de Isora, Tenerife. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap).

Ángela Luisa Brito Pérez, médica especialista en medicina familiar y comunitaria, Centro de Salud La Cuesta, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife.

Francisco Javier Darias Yanes, Federación de Asociaciones de Diabetes de Canarias (FAdiCAN), Santa Cruz de Tenerife, Tenerife.

Lidia García Pérez, metodóloga y economista, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FIISC), El Rosario, Tenerife. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS).

Emilio Sanz Álvarez, médico especialista en farmacología clínica, Servicio de Farmacología Clínica, Servicio Canario de Salud. Catedrático, Universidad de La Laguna. Sociedad Española de Farmacología Clínica

Ana Toledo Chavarri, antropóloga, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FIISC), El Rosario, Tenerife. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS).

Coordinación

Coordinación clínica

Ana María Wägner Fahlin, médica especialista en endocrinología y nutrición, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI), Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria. Profesora titular vinculada, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

Coordinación metodológica

Mª del Mar Trujillo Martín, metodóloga, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), El Rosario, Tenerife. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS).

Tasmania del Pino Sedeño, metodóloga, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FIISC), El Rosario, Tenerife. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS).

Equipo técnico

Búsqueda de la bibliografía

Leticia Rodríguez Rodríguez, documentalista, Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), El Rosario, Tenerife.

Carlos González Rodríguez, ayudante de documentación, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), El Rosario, Tenerife.

Revisión de la bibliografía

Beatriz León Salas, metodóloga y socióloga, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FIISC), El Rosario, Tenerife. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS).

Ximena López Mújica, médica especialista en medicina interna y metodóloga, Servicio de Clínica Médica, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.

Juan Martín Alfonso, médico especialista en cardiología y metodólogo, Departamento de Investigación, Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

Aythami de Armas Castellano, metodólogo y antropólogo, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), El Rosario, Tenerife.

Yadira González Hernández, metodóloga y psicóloga, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), El Rosario, Tenerife.

Diego Infante Ventura, metodólogo y psicólogo, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), El Rosario, Tenerife.

Miguel García Hernández, médico especialista en medicina familiar y comunitaria, Unidad Docente de Atención Familiar y Comunitaria "La Laguna - Tenerife Norte", Gerencia de Atención Primaria del Área de Salud de Tenerife. Santa Cruz de Tenerife.

Beatriz González de León, médica especialista en medicina familiar y comunitaria, Gerencia de Atención Primaria de Tenerife del Área de Salud de Tenerife, Santa Cruz de Tenerife.

Mª Dolores Rodríguez Huerta, enfermera, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Ana Mª de Pascual y Medina, enfermera, Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), El Rosario, Tenerife.

Sybille Kaiser Girardot, enfermera especialista en Enfermería Familiar y Comunitaria, Centro de salud de Los Realejos, Gerencia de Atención Primaria de Tenerife.

Mª Carmen Daranas Aguilar, enfermera, Área de salud de La Palma, Unidad de Cuidados Intensivos, Servicio Canario de la Salud, Santa Cruz de Tenerife.

Análisis de los aspectos económicos

Natacha Ayala Díaz, médica especialista en medicina preventiva y salud pública, Gerencia de Servicios Sanitarios del Área de Salud El Hierro, Servicio Canario de la Salud, El Hierro.

Andrés Orellana Mobilli, médico especialista en farmacología clínica, Hospital Universitario de Canarias (HUC), La laguna, Tenerife.

Colaboración experta

Irene Arnanz González, médica especialista en medicina familiar y comunitaria, Urgencias del Hospital Universitario Infanta Leonor, Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG).

Luis Ávila Lachica, médico especialista en medicina familiar y comunitaria, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC).

Pilar Bahíllo Curieses, médica especialista en endocrinología pediátrica, Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP).

Eduard Baladia Rodríguez, Dietista-Nutricionista, Academia Española de Nutrición y dietética.

Néstor Benítez Brito, dietista-Nutricionista, profesor del Área de Nutrición y Bromatología, Departamento de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de La Laguna.

Gloria Cánovas Molina, médica especialista en endocrinología y nutrición, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y Sociedad Española de Diabetes (SED).

Elsa Espinosa Pozuelo, psicóloga sanitaria, Asociación para la Diabetes de Tenerife (ADT), Santa Cruz de Tenerife, Tenerife.

Ignacio Llorente Gómez de Segura, médico especialista en endocrinología y nutrición, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife.

Manuel Macía Heras, médico especialista en nefrología, Sociedad Española de Nefrología (SEN).

Jessica Martín Marrero, trabajadora social, Asociación para la Diabetes de Tenerife (ADT), Santa Cruz de Tenerife, Tenerife.

Venancio Martínez Suárez, médico especialista en pediatría, Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP).

Juan Francisco Merino Torres, médico especialista en endocrinología y nutrición, Hospital Universitario de la Fe, Valencia. Sociedad Española de Diabetes (SED).

Pedro Luis de Pablos Velasco, médico especialista en endocrinología y nutrición, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

Alicia Pareja Ríos, médica especialista en oftalmología, Hospital Universitario Hospiten Rambla, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife. Universidad de La Laguna. Sociedad Española de Oftalmología (SEO).

María Paz Pérez Unanua, médica especialista en medicina familiar y comunitaria, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

Raúl Quirós López, médico especialista en medicina interna, Hospital Costa del Sol, Marbella, Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS).

Beatriz Rodríguez Martín, enfermera especialista en investigación cualitativa/paciente, Universidad de Castilla-La Mancha. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS).

Revisión interna

La siguiente persona han realizado la revisión interna de esta GPC (borrador inicial, borrador tras la revisión externa y borrador tras la exposición pública):

Álvaro Fernández Gil, Subdirección General de Calidad Asistencial del Ministerio de Sanidad.

Revisión externa

Las siguientes personas han realizado la revisión externa de esta GPC:

Eva Aguilera Hurtado, médica especialista en endocrinología y nutrición, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

Roque Cardona Hérnandez, médico especialista en endocrinología pediátrica, Unidad de Diabetes, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona.

Santiago Conde Barreiro, médico especialista en pediatría, Centro de Salud de Barbastro, Huesca.

María de las Mercedes Fernández Balsells, médica especialista en endocrinología y nutrición, Hospital Universitari de Girona Dr Josep Trueta, Institut Català de la Salut, Gerona.

Marta Hernández García, médica especialista en endocrinología y nutrición, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

Antonio Lavado Castilla, Federación Española de Diabetes (FEDE).

María Asunción Martínez Brocca, médica especialista en endocrinología y nutrición, Estrategia de Diabetes del Ministerio, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud.

Serafín Murillo García, dietista-nutricionista, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

José Muzás García, médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Anaga, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife. Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS).

Francisco Javier Paniagua Rojano, paciente y Profesor Titular de Universidad del Departamento de Periodismo, Facultad de Ciencias de la Comunicación, Universidad de Málaga, Málaga.

Susana Pica Montesinos, enfermera educadora de diabetes, consulta de Diabetes Infantil, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Cádiz.

Mercedes Rigla Cros, médica especialista en endocrinología y nutrición, Consorci Corporació Parc Taulí, Sabadell, Barcelona.

Esperanza Varela Moreno, psicóloga e investigadora, Fundación para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS) - Hospital Universitario Costa del Sol, Marbella, Málaga. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS).

Agradecimientos

A **Patricia Gavín Benavent** y **María Bono Vega** de GuíaSalud, y al Centro Cochrane Iberoamericano por el apoyo metodológico.

A **Pedro Serrano Aguilar**, antiguo jefe del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), por su labor de dirección y gestión inicial.

A **Carlos Alberto Díaz González,** del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), por su apoyo en la gestión administrativa, en la edición y gestión técnica de la GPC.

Sociedades Científicas Colaboradoras

Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)

Sociedad Española de Diabetes (SED)

Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)

Asociación Española de Pediatría (AEP)

Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap)

Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)

Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC)

Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)

Sociedad Española de Nefrología (SENefro)

Sociedad Española de Oftalmología (SEO)

Academia Española de Nutrición y dietética (AEND)

Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH)

Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC)

Los representantes de estas sociedades han participado en la colaboración experta y revisión externa de la GPC.

Federaciones/Asociaciones de pacientes colaboradoras

Federación Española de Diabetes (FEDE)

Asociación para la diabetes de Tenerife (ADT)

Otras instituciones colaboradoras

Ciber en Diabetes y Enfermedades metabólicas Asociadas (CiberDEM).

Exposición Pública: Esta GPC ha sido sometida a un proceso de Exposición Pública. El listado completo de los grupos de interés que han participado en el proceso de exposición pública está disponible en la web de GuíaSalud: www.guiasalud.es

Declaración de interés: Todos los miembros del Grupo de Trabajo, así como las personas que han participado en la colaboración experta y en la revisión externa, han realizado la declaración de interés que se presenta en el Anexo 3.

La utilización de sustantivos de género gramatical femenino empleados en el presente documento para referirse al colectivo de enfermería (mayoritariamente femenino) y a las personas con diabetes, debe entenderse como genérica y referida a individuos de ambos sexos, sin que su utilización signifique intención discriminatoria.

Preguntas para responder

DIAGNÓSTICO

1. ¿Deben usarse los anticuerpos frente a la célula beta para el diagnóstico de la DM1? ¿Cuándo y qué anticuerpos deben usarse?
2. ¿Cuándo es recomendable hacer un estudio genético para descartar diabetes monogénica?
3. ¿Es necesario realizar cribado de enfermedades autoinmunes que se asocian con la DM1? ¿Cuáles, cómo y con qué frecuencia?

MANEJO GLUCÉMICO

4. En personas con DM1, ¿cuáles son las cifras objetivo de la hemoglobina glicada (HbA1c)?
5. En personas con DM1, ¿qué métodos de monitorización de glucosa son más efectivos y seguros?
6. En personas con DM1, ¿qué métodos de administración y dosificación de insulina son más efectivos y seguros?
7. En personas con DM1, ¿es recomendable añadir agentes hipoglucemiantes no insulínicos a la insulina?

EDUCACIÓN TERAPÉUTICA EN DIABETES

8. ¿Cuándo, cómo, por quién y con qué contenidos se recomienda impartir programas educativos estructurados dirigidos a personas con DM1 y a sus familiares?
9. Las modalidades de apoyo comunitario o extrasanitario dirigidas a personas con DM1, ¿mejoran sus resultados en salud?

ALIMENTACIÓN

10. En personas con DM1, ¿cuáles deben ser las recomendaciones nutricionales?

MANEJO DE LAS SITUACIONES ESPECIALES

11. ¿Cuáles deben ser las pautas de tratamiento insulínico durante la hospitalización de la persona con DM1: paciente quirúrgico, paciente crítico y paciente estable?
12. En personas con DM1, ¿cuáles son las medidas preventivas y de tratamiento recomendables en el caso de enfermedades intercurrentes agudas ambulatorias?
13. ¿Cuáles deben ser las intervenciones específicas para el manejo de la DM1 en el periodo de transición del cuidado pediátrico al cuidado adulto?

14. En mujeres con DM1, ¿existen intervenciones previas a la gestación que se puedan recomendar para mejorar sus resultados?
15. ¿Cuál debe ser el manejo de las complicaciones de la DM1 antes, durante y después del embarazo?

En algunos casos, estas preguntas generales se han desglosado en subpreguntas más concretas de acuerdo a la evidencia disponible.

Calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones

Sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

Calidad de la evidencia científica	Diseño del estudio	Disminuir si*	Aumentar si**
Alta	ECA	Limitación de la calidad del estudio importante (-1) o muy importante (-2) Inconsistencia importante (-1) Alguna (-1) o gran incertidumbre (-2) acerca de que la evidencia científica sea directa Datos escasos o imprecisos (-1) Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Asociación: • Evidencia científica de una fuerte asociación (RR>2 o <0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión) (+1) • Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR>5 o <0,2 basado en estudios sin posibilidad de sesgos) (+2) • Gradiente dosis-respuesta (+1) • Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)
Moderada			
Baja	Estudios observacionales		
Muy baja	Otros tipos de diseño		

ECA: ensayos clínicos aleatorizados; RR: riesgo relativo
** En el caso de los ECA, se puede disminuir la calificación de la calidad de la evidencia científica.*
*** En el caso de los estudios observacionales, se puede aumentar la calificación de la calidad de la evidencia científica.*

Implicaciones de la fuerza de recomendación en el sistema GRADE

Recomendación	Pacientes / Cuidadores	Clínicos	Gestores / Planificadores
Fuerte	La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían	La mayoría de las personas deberían recibir la intervención recomendada	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
Débil	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellas no	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes personas y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés

Recomendaciones de buena práctica clínica (BPC)*

BPC	Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo elaborador

*En ocasiones, el grupo elaborador se percata de que existe algún aspecto práctico sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual, probablemente, no existe evidencia científica que lo soporte. En general, estos casos se relacionan con algún aspecto del tratamiento considerado como BPC y que nadie cuestionaría. Estos aspectos son valorados como puntos de BPC.

Recomendaciones de la GPC

Diagnóstico

Uso de anticuerpos frente a la célula beta	
BPC	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	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).
Diagnóstico diferencial de diabetes monogénica	
Débil a favor	En personas con diagnóstico de diabetes después de los 6 meses de edad, se sugiere realizar estudio genético para descartar diabetes monogénica cuando: - 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.
Débil a favor	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.
Cribado de enfermedades autoinmunes asociadas	
Débil a favor	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	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	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 en contra	En adultos con DM1 no se sugiere el cribado rutinario de enfermedad celíaca sin datos clínicos o analíticos de sospecha.
Débil a favor	Se recomienda descartar la enfermedad celíaca durante el primer año tras el diagnóstico de la DM1 en niños y adolescentes.
BPC	Se sugiere que el estudio para descartar enfermedad celíaca en niños y adolescentes se realice cada 2-5 años.
Débil a favor	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 en contra	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.

Manejo glucémico

Cifras objetivo de HbA1c	
Fuerte a favor	Se recomienda apoyar a las personas con DM1 para que consigan niveles de hemoglobina glicada entre 6,1% y 6,9%, o incluso menores a 6,1%, para minimizar el riesgo de mortalidad y de complicaciones crónicas de la enfermedad.
Fuerte a favor	Se recomienda buscar los objetivos de hemoglobina glicada desde el diagnóstico de la DM1
BPC	Se sugiere que el objetivo de hemoglobina glicada sea individualizado, en función de la edad, la presencia de comorbilidades y el grado de fragilidad, y acordado con la persona con DM1, valorando riesgos y beneficios y minimizando el riesgo de hipoglucemias.
BPC	Se sugiere apoyar a las personas con DM1 para que consigan niveles de hemoglobina glicada entre 6,1% y 6,9%, o incluso menores a 6,1% para minimizar el riesgo de cetoacidosis.
Monitorización de glucosa	
Débil a favor	En personas con DM1, se sugiere el uso de un sistema de monitorización continua de glucosa en tiempo real en lugar de la automonitorización de la glucosa en sangre capilar.

Fuerte a favor	En personas con DM1 y riesgo de hipoglucemia grave, se recomienda el uso de un sistema de monitorización continua de glucosa en tiempo real en lugar de la automonitorización de la glucosa en sangre capilar.
Fuerte a favor	En mujeres embarazadas con DM1, se recomienda el uso de un sistema de monitorización continua de glucosa en tiempo real en lugar de la automonitorización de la glucosa en sangre capilar.
Débil a favor	En personas con DM1, se sugiere el uso de un sistema de monitorización de glucosa mediante sensores (tipo Flash) frente a la automonitorización de la glucosa en sangre capilar.
Administración y dosificación de insulina	
Fuerte en contra	En mujeres embarazadas con DM1, se recomienda no utilizar la infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) a menos que se emplee junto con un sensor de glucosa y forme parte de un sistema híbrido de asa cerrada o sistema automatizado de liberación de insulina.
Fuerte a favor	En niños/as y adultos con DM1, se recomienda el uso de calculador de bolos para el cálculo de la insulina prandial en la terapia con múltiples inyecciones y la monitorización de glucosa.
Fuerte a favor	En niños/as, adolescentes, adultos y embarazadas con DM1, se recomienda el uso de sistemas híbridos de asa cerrada frente a la infusión subcutánea continua de insulina en asa abierta.
BPC	Se sugiere considerar el uso de sistemas híbridos de asa cerrada en personas con DM1 en tratamiento que reciben tratamiento con múltiples dosis de insulina, en caso de manejo glucémico fuera de los objetivos, incluido el riesgo de hipoglucemia grave, establecidos a pesar del uso de monitorización continua o intermitente (Flash) de glucosa intersticial.
Débil a favor	No se recomienda la reutilización de agujas para la inyección de la insulina en personas con DM1.
Agentes hipoglucemiantes no insulínicos	
Débil en contra	En adultos con DM1, se sugiere no añadir análogos del GLP-1 a la insulina para mejorar el manejo de la glucemia.
BPC	Aunque se recomienda evaluar caso por caso, en personas con DM1 y obesidad con alto riesgo cardiovascular, se puede contemplar añadir análogos del GLP-1 a la insulina para reducir el peso y las comorbilidades asociadas a éste.
Débil en contra	En personas con DM1, se sugiere no añadir inhibidores dipeptidil peptidasa-4 (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina) a la insulina.

_	De acuerdo a la baja confianza en la evidencia disponible, no se puede recomendar ni a favor ni en contra del uso combinado de metformina e insulina en personas con DM1 de manera general. Se sugiere considerar esta combinación de forma individualizada y consensuada con la persona, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios en cada caso.
Débil en contra	En adolescentes y adultos con DM1, se recomienda no añadir inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 a la insulina

Educación terapéutica en diabetes

Programas educativos estructurados	
Fuerte a favor	Se recomienda ofrecer a las personas con DM1 programas educativos estructurados sobre la diabetes. - En el caso de adultos, se sugiere un programa con beneficios probados. - En el caso de niños y adolescentes, se sugiere incluir también a sus padres en el programa educativo.
BPC	Se sugiere que las personas con DM1 participen en programas educativos estructurados en diabetes al inicio de su diagnóstico, anualmente, en caso de no alcanzar los objetivos de control de la HbA1c, durante transiciones vitales (adolescencia, embarazo, etc.), cambios en el tratamiento o ante la aparición de complicaciones.
BPC	Se sugiere que el programa educativo estructurado en diabetes a implementar sea dirigido por personal con formación específica en DM1 y habilidades formativas.
BPC	Se sugiere evaluar periódicamente los resultados de los programas estructurados en diabetes que se apliquen a las personas con DM1 para garantizar su efectividad y ajustarlos según sea necesario.
BPC	Se sugiere desarrollar los programas educativos estructurados en diabetes preferentemente en grupo, teniendo en cuenta las capacidades individuales. Además, se deben adaptar a las necesidades de las personas con DM1, ofreciendo opciones tanto presenciales como online.
Apoyo comunitario o extrasanitario	
_	Con la evidencia disponible en la actualidad, no se puede recomendar ni a favor ni en contra de las intervenciones de apoyo comunitario o extrasanitario dirigidas a personas con DM1.

Alimentación

–	No se puede emitir una recomendación sobre la dieta baja o la dieta moderada en carbohidratos en personas con DM1.

–	No se puede emitir una recomendación sobre la dieta baja en carbohidratos y fibra en personas con DM1.
Débil a favor	En personas con DM1 y nefropatía o proteinuria intermitente o persistente, se sugiere una ingesta proteica de hasta 0,6-0,8g/kg de peso/día.
Débil a favor	En personas con DM1, se sugiere indicar una dieta rica en fibra.
Débil a favor	En adultos con DM1, se sugiere la aplicación de un método de recuento de carbohidratos.
Fuerte a favor	En niños con DM1, se recomienda la aplicación de un método de recuento de carbohidratos.
Débil a favor	En personas con DM1, se sugiere la aplicación de un método de recuento de carbohidratos con la ayuda de una calculadora de bolo frente al cálculo manual.

Manejo de la DM1 en situaciones especiales

Paciente hospitalizado	
BPC	En personas con DM1, se sugiere añadir una alerta en la historia clínica con el diagnóstico de la DM1 y la necesidad de tratamiento con insulina, para evitar su omisión inadvertida durante un potencial ingreso hospitalario.
BPC	En personas con DM1 hospitalizadas por cirugía o enfermedad aguda, se sugiere establecer un protocolo para controlar los niveles de glucosa en sangre.
BPC	En personas con DM1 hospitalizadas, se sugiere alcanzar un nivel objetivo de glucosa plasmática de 90 a 180 mg/dL.
BPC	En personas con DM1 hospitalizadas por cirugía, se sugiere alcanzar un nivel objetivo de glucosa plasmática de 140 a 180 mg/dL en el postoperatorio para evitar la aparición de hipoglucemias.
BPC	En personas con DM1 hospitalizadas, se debe realizar una adecuada conciliación del tratamiento al ingreso, con entrevista al paciente o a sus familiares para asegurar una adecuada prescripción de la dosis de insulina.
BPC	En personas con DM1 hospitalizadas, se sugiere utilizar regímenes de insulina intravenosa en perfusión continua en lugar de subcutánea si: - No pueden comer o se prevé que omitan más de una comida. - Se espera que una situación aguda produzca niveles de glucosa en sangre impredecibles (por ejemplo, cirugía mayor, tratamiento con altas dosis de esteroides, tratamiento con inotrópicos o sepsis). - Se espera que la absorción de insulina sea impredecible, por ejemplo, debido al compromiso circulatorio.

BPC	En personas con DM1 hospitalizadas por cirugía o enfermedad aguda, se sugiere considerar continuar con el régimen de insulina basal previo (incluida la tasa basal si está usando terapia con bomba de insulina) junto con la administración de insulina basada en un protocolo para manejar los niveles de glucosa en sangre.
BPC	En personas con DM1 hospitalizadas por una enfermedad aguda que puedan ingerir alimentos, se sugiere el uso de regímenes de insulina subcutánea, incluyendo la administración de insulina de acción rápida antes de las comidas.
BPC	Se sugiere permitir que los adultos con DM1 que están hospitalizados se autoadministren la insulina subcutánea siempre que tengan la capacidad de hacerlo, deseen asumir esta responsabilidad y se considere seguro en su situación clínica. Del mismo modo, se sugiere permitir esta práctica en el caso de menores hospitalizados con DM1. En aquellos casos en que el menor no pueda asumir la autoadministración, se sugiere que sus familiares o cuidadores principales participen en la administración de la insulina, siempre que cuenten con el conocimiento necesario y se garantice la seguridad del menor. Esta práctica puede contribuir a mantener la continuidad en el manejo de la diabetes, reducir el estrés del menor y su familia, y facilitar la transición de regreso a casa tras el alta hospitalaria.
BPC	En personas con DM1 que utilizan un sistema de monitorización intersticial de glucosa (tanto monitorización continua como monitorización Flash), se sugiere mantener su uso durante la hospitalización, siempre que sea factible y no interfiera con la atención médica.
BPC	En personas con DM1 que utilizan una bomba de infusión subcutánea de insulina, se sugiere mantener su uso durante la hospitalización, siempre que la situación clínica lo permita y la persona o un cuidador capacitado pueda encargarse de su manejo. Es fundamental que el equipo de salud supervise su correcto funcionamiento y ajuste según las necesidades de la persona con DM1.
BPC	En caso de que el equipo que atiende a la persona con DM1 hospitalizada cuente con limitada experiencia en el manejo de la DM1, se sugiere consultar a un equipo multidisciplinar con formación y experiencia en diabetes, con el fin de optimizar su atención durante la hospitalización.
BPC	Durante la hospitalización, se sugiere respetar y considerar la experiencia de la persona con DM1 en el manejo de su enfermedad, integrándola en el control rutinario de la glucosa en sangre y la administración de insulina en la sala.

BPC	Durante la hospitalización, se sugiere apoyar a la persona con DM1 para que elija sus propios alimentos basándose en su conocimiento personal de sus necesidades dietéticas, excepto cuando una enfermedad o una intervención médica o quirúrgica alteren significativamente estas necesidades.
BPC	A todos los adultos con DM1 con amenaza o riesgo de accidente cerebrovascular, se sugiere proporcionar una terapia de insulina óptima, que se puede lograr utilizando insulina y glucosa intravenosas. Los servicios de cuidados intensivos y urgencias deben contar con un protocolo para dicho manejo.
Enfermedades intercurrentes agudas ambulatorias	
BPC	En personas con DM1 durante enfermedad intercurrente aguda ambulatoria, se sugiere el uso de una línea disponer de una vía de contacto telefónica o telemática directa con el equipo de referencia durante un horario ampliado, con el fin de prevenir descompensaciones.
Débil a favor	Se sugiere que todas las personas con DM1, así como sus familiares o cuidadores, reciban educación terapéutica enfocada en la identificación, prevención y manejo de complicaciones agudas en caso de enfermedad intercurrente, incluidas la cetosis, la cetoacidosis y otras posibles causas de descompensaciones metabólicas, con el fin de evitar hospitalizaciones.
Débil a favor	En personas con DM1 durante enfermedad intercurrente aguda ambulatoria, se sugiere implementar intervenciones educativas para evitar hospitalizaciones por descompensaciones metabólicas como la cetoacidosis.
Débil a favor	En personas con DM1 durante enfermedad intercurrente aguda ambulatoria, se sugiere el uso del test sanguíneo capilar de detección de 3-hidroxibutirato frente al test de detección de cuerpos cetónicos en orina para la monitorización de la cetosis y la prevención de la cetoacidosis diabética.
BPC	En personas con DM1 que cursan una enfermedad intercurrente aguda ambulatoria, se sugiere la evaluación frecuente de la glucosa mediante monitorización continua de la glucosa intersticial o, en su defecto, monitorización de la glucemia capilar cada 3-4 horas (inclusive durante la noche) y, en ocasiones, cada 1-2 horas, con el fin de prevenir complicaciones agudas. Además, se sugiere un ajuste de las dosis de insulina y asegurar el consumo de agua y alimentos.

BPC	En personas con DM1 que cursan una enfermedad intercurrente aguda ambulatoria, puede ser necesario aumentar o disminuir las dosis de insulina para ajustarse a los cambios que surgen en el metabolismo de la glucosa durante la enfermedad intercurrente; pero nunca debe ser suspendida, ya que, más allá de que haya disminución de la ingesta alimentaria o inclusive ayuno, siempre son necesarias dosis de insulina basales. Estos ajustes de dosis van estrechamente ligados a la frecuencia de monitorización de glucosa y cuerpos cetónicos.
BPC	En personas con DM1 que cursan una enfermedad intercurrente aguda ambulatoria, se sugiere mantener una hidratación adecuada, incorporando no solo agua, sino también soluciones con electrolitos, especialmente en caso de vómitos o diarrea. En la población pediátrica, se recomienda considerar el uso de soluciones de rehidratación oral.
BPC	En personas con DM1 que cursan una enfermedad intercurrente aguda ambulatoria, se sugiere comprobar posibles incompatibilidades de los sensores con algunos fármacos indicados en situaciones de enfermedades intercurrentes (p. ej. paracetamol) y, en esos casos, complementar la monitorización continua con glucosa capilar.
BPC	En personas con DM1 que cursan una enfermedad intercurrente aguda ambulatoria que utilizan sistemas de asa cerrada, se sugiere valorar la necesidad de incorporar incrementos en la infusión de insulina o correcciones manuales, según el tipo de sistema utilizado.
Transición del cuidado pediátrico al cuidado de adultos	
Débil a favor	En personas con DM1 en el periodo de adolescencia temprana, se sugiere la incorporación de un plan de transición en el propio servicio de pediatría, favoreciendo una mayor autonomía de la persona y preparando a los adolescentes y las familias para la transición.
Débil a favor	En adolescentes con DM1 en el último año previo a la transferencia al servicio de adulto, se sugiere realizar un plan conjunto de transferencia entre las unidades emisoras y receptoras, que incluya al personal médico y de enfermería.
Débil a favor	En personas con DM1, se sugiere considerar la incorporación de un programa de manejo de citas justo en el momento de transferencia del cuidado pediátrico al cuidado adulto.
Cuidados preconcepcionales	
Fuerte a favor	En mujeres con DM1 en edad gestacional, se recomienda implementar cuidados preconcepcionales específicos para mejorar los resultados maternos y neonatales.

BPC	Se sugiere concienciar tanto a los profesionales como a las mujeres con DM1 sobre la importancia de planificar el embarazo y de incorporar cuidados preconcepcionales.
BPC	En mujeres con DM1 que planifican un embarazo, se sugiere evaluar la presencia de retinopatía y nefropatía antes de la gestación.
BPC	En mujeres con DM1 que planifican un embarazo, se sugiere hacer una revisión farmacoterapéutica completa y suspender o sustituir los fármacos con una relación riesgo-beneficio que no justifique su uso durante la gestación (por ejemplo, estatinas u otros fármacos hipolipemiantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y otros antihipertensivos).
BPC	Se sugiere asesorar cuidadosamente a las mujeres con DM1 y nefropatía diabética antes del embarazo y estimar el riesgo para la madre y el feto.
BPC	En mujeres con DM1 y enfermedad cardiovascular conocida que planifican un embarazo, se sugiere evaluar y ofrecer información sobre los riesgos significativos asociados con el embarazo.
Manejo de complicaciones en el embarazo	
BPC	En mujeres con DM1 en edad gestacional con complicaciones de la enfermedad, se sugiere asesorar cuidadosamente a la mujer y a su pareja sobre los riesgos que corren ella y el recién nacido antes de que la pareja pueda tomar una decisión bien meditada respecto del embarazo.
BPC	Para minimizar los riesgos maternos y fetales en mujeres con DM1, se sugiere que la atención antes y durante el embarazo sea brindada por un equipo interdisciplinar que incluya un/a endocrinólogo, un/a obstetra, un/a dietista-nutricionista, un/a enfermero/a educador/a en diabetes y un/a matrón/a con experiencia en diabetes.
BPC	En mujeres con DM1 embarazadas, se sugiere una monitorización frecuente de los niveles de glucosa en sangre y ajustes precisos en la insulina para controlar y prevenir la hipoglucemia.
BPC	En mujeres con DM1 y retinopatía preexistente más grave, en aquellas con una falta de alineación con los objetivos glucémicos y en aquellas con mayores reducciones de HbA1c durante el embarazo, se sugiere una vigilancia más estrecha de la retina durante el embarazo y dentro del primer año posparto.
BPC	En mujeres con DM1 y nefropatía diabética embarazadas, se sugiere monitorizar tanto el efecto del embarazo sobre la función renal como el efecto de la enfermedad renal sobre los resultados del embarazo. Esto incluye la monitorización de la presión arterial, la proteinuria y función renal.

BPC	En mujeres con DM1 y nefropatía diabética con tratamiento previo con aspirina en dosis baja, se sugiere continuar el tratamiento durante el embarazo para prevenir la pre-eclampsia. Se sugiere utilizar una dosis de 150 mg/d.
BPC	En mujeres embarazadas con DM1 y nefropatía diabética, se sugiere iniciar tratamiento con aspirina en dosis baja tras la organogénesis para prevenir la pre-eclampsia. En caso de realizarse cribado de riesgo de pre-eclampsia en el primer trimestre, puede valorarse el tratamiento en función del resultado de éste.
BPC	En mujeres con DM1 que enfrentan una complicación de la enfermedad y se quedan embarazadas, se sugiere proporcionar información detallada de los beneficios y los riesgos de continuar el tratamiento durante el embarazo.

1. Introducción

1.1. Definición

La Diabetes Mellitus (DM) comprende un grupo de enfermedades metabólicas que se caracterizan por hiperglucemia. Ésta puede ser debida a defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o en ambas, y se acompaña en mayor o menor medida de alteraciones en el metabolismo de los lípidos, los carbohidratos y las proteínas. Esta hiperglucemia crónica puede asociarse a largo plazo con alteraciones y daños funcionales en diversos órganos como ojos, corazón, riñones, sistema nervioso y sistema circulatorio (1).

La clasificación de la DM aceptada actualmente es la establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1). Esta clasificación identifica dos categorías principales, la DM tipo 1 (DM1) y la DM tipo 2 (DM2). Además, incluye los "tipos híbridos de diabetes", que abarcan casos con características tanto de la DM1 como de la DM2, reconociendo la complejidad y diversidad de los fenómenos clínicos de la enfermedad. También, establece la categoría de “tipos específicos de diabetes debida a otras causas”, que incluye causas genéticas, de origen endocrinológico, inducidas por fármacos o infecciones. Adicionalmente, se define una categoría específica para la diabetes gestacional (2).

La DM1 se debe principalmente a la destrucción de las células beta del páncreas, lo que conduce progresivamente a una deficiencia absoluta de insulina. Este hecho determina que las personas con DM1 precisen de tratamiento con insulina para su supervivencia (2).

1.2. Etiología

Aunque la etiología de la DM1 es compleja y aún requiere de mayor investigación, se considera que el origen de esta enfermedad es multifactorial, producto de una interacción entre factores genéticos predisponentes y factores ambientales que desencadena una respuesta autoinmune contra las células del páncreas (3). Actualmente, la DM1 se define como una enfermedad autoinmune crónica que progresa en diferentes estadios, desde la presencia de autoinmunidad preclínica (detectable mediante autoanticuerpos) hasta la destrucción significativa de las células β y la aparición de hiperglucemia clínica. Esta progresión permite estrategias de detección temprana y posibles intervenciones para preservar la función de las células β (4). La forma autoinmune representa la gran mayoría de los casos (>95%), mientras que la DM1 idiopática constituye una minoría (5,6).

Se trata de una enfermedad de herencia poligénica con una concordancia entre gemelos idénticos (30%) (7) y un riesgo incrementado entre hermanos (8%) y en niños y

niñas con un progenitor con diabetes (1-5%) (8). La predisposición genética viene determinada por varias regiones cromosómicas, entre las que destacan las siguientes: la primera relacionada con el sistema del antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas del inglés *human leukocyte antigen*) en el cromosoma 6p21; la segunda, el cromosoma 1p13, asociada al gen de la proteína tirosina fosfatasa no receptora de tipo 22 (*PTPN22*), que codifica la proteína linfoide tirosina fosfatasa (*Lyp*), un importante regulador negativo de la activación de células T; y la tercera, vinculada al gen de la insulina (*INS*), localizado en el cromosoma 11p15 (*CTLA-4 e IL2RA*). Además, se han identificado otros genes asociados a la enfermedad, como *IFIH1*, *ERBB3* y *SH2B3*, entre otros, y se han desarrollado puntuaciones de riesgo genético (*genetic risk scores*) que integran estas variantes para estimar la predisposición individual a desarrollar DM1.

La disfunción de las células β pancreáticas y la muerte celular son procesos relevantes en el desarrollo de la DM1. Una parte importante de las variantes genéticas asociadas a la DM1 están relacionadas con el sistema inmune, que actúa específicamente sobre las células β, destruyéndolas (9), en un proceso mediado por células T CD4+ y CD8+ (10). Sin embargo, los factores genéticos no explican por sí solos el desarrollo de la enfermedad. La mayoría de los casos nuevos ocurren en personas sin antecedentes familiares claros, lo que subraya la importancia de los factores ambientales.

Entre los factores ambientales se han considerado diversas infecciones virales, con mayor evidencia en el caso de los enterovirus. También se consideran relevantes aspectos relacionados con la dieta, la microbiota intestinal y la exposición a contaminantes ambientales, que pueden influir en la iniciación o aceleración del proceso autoinmune (3).

1.3. Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de la diabetes se basan en los propuestos por la OMS (1):

- Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL.
- Glucemia plasmática al azar en presencia de signos y síntomas ≥ 200 mg/dL.
- Hemoglobina glicada (HbA1c) ≥ 6,5%.
- Glucemia plasmática ≥ 200 mg/dL a las 2 h después de una sobrecarga de 75g de glucosa.

En ausencia de una hiperglucemia inequívoca con síntomas, el diagnóstico requiere dos resultados de test alterados ya sea en la misma muestra o en dos muestras separadas. Si existen condiciones clínicas que puedan alterar la hemoglobina, solo los criterios de glucemia son válidos para el diagnóstico.

En los últimos años, la Asociación Americana de Diabetes se ha propuesto un sistema de clasificación para la DM1 en tres estadios que contempla las etapas preclínicas de la enfermedad, la intolerancia a la glucosa y, por último, las manifestaciones clínicas de la DM1 (5,11,12). Los tres estadios diferenciados de la DM1 son los siguientes:

Estadio 1: En este estadio los pacientes están asintomáticos y presentan normoglucemia. Los criterios diagnósticos incluyen la presencia de al menos 2 autoanticuerpos pancreáticos, así como glucosa en ayunas normal y prueba de tolerancia a la glucosa normal.

Estadio 2: En este estadio los pacientes presentan disglucemia y continúan siendo asintomáticos. Los criterios diagnósticos incluyen la presencia de > 2 autoanticuerpos pancreáticos con glucosa en ayunas alterada (glucosa en ayunas 100-125 mg/dL), o alteración de la tolerancia a la glucosa en ayunas (glucosa a las 2 horas después de una carga de glucosa de 75 g 140-199 mg/dL) o un nivel de HbA1c del 5,7% al 6,4.

Estadio 3: Este estadio se caracteriza por la aparición clínica de la enfermedad, donde es necesaria la administración de insulina exógena. Los criterios diagnósticos incluyen diabetes, definida por hiperglucemia (glucosa aleatoria ≥200 mg/dL) con síntomas clínicos, glucemia en ayunas de al menos 126 mg/dL, glucemia de al menos 200 mg/dL 2 horas después de la ingesta de 75 g de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa, o HbA1c mayor o igual al 6,5%.

Asimismo, la ISPAD en su última guía incluye una subdivisión adicional en los estadios 2 y 3 (4):

Estadio 2a: Comprende a los pacientes con niveles de glucosa ligeramente elevados.

Estadio 2b: Comprende aquellos pacientes con niveles de glucosa que se aproximan a los umbrales del estadio 3.

Estadio 3a: Describe a los pacientes que son asintomáticos, pero que cumplen con los criterios diagnósticos.

Estadio 3b: Describe aquellos pacientes con un inicio clásico de la enfermedad y que requieren iniciar el tratamiento con insulina.

1.4. Diagnóstico diferencial

La diabetes es una enfermedad heterogénea, multifactorial y cuya presentación clínica y progresión puede variar, por lo que no siempre es sencillo identificar el tipo de diabetes en el momento del diagnóstico (2,13).

La DM1 se produce generalmente por la destrucción autoinmune de las células β, que suele provocar una deficiencia absoluta de insulina, siendo más común en personas jóvenes, aunque puede comenzar a cualquier edad y su velocidad de instauración es variable. Estudios recientes muestran que una proporción significativa de casos se diagnostica en adultos, llegando hasta un 42% entre los 30 y 60 años (14); aunque a partir de los 30 años la DM2 es más frecuente, la incidencia de DM1 en adultos no disminuye de forma relevante, por lo que debe considerarse en el diagnóstico diferencial independientemente de la edad. Si bien el sobrepeso no caracteriza a este tipo de diabetes, la presencia de obesidad no es incompatible con su diagnóstico.

La DM2 se caracteriza por una pérdida progresiva de la secreción de insulina de las células β, generalmente superpuesta a una situación basal de resistencia a la insulina (15). La DM2 puede estar presente con muy pocos síntomas durante mucho tiempo. Sin embargo, la DM1 se caracteriza por un inicio rápido de los síntomas más típicos de la enfermedad, sobre todo en la infancia. La DM2 suele afectar a personas mayores de 40 años, aunque cada vez es más frecuente que aparezca en personas más jóvenes, debido al incremento de los niveles de sobrepeso y obesidad. El riesgo de desarrollar DM2 aumenta en mujeres con diabetes gestacional previa y en personas con hipertensión o dislipidemia (2,13,15).

No existen características clínicas definitorias de DM1, pero se recomienda sospechar en caso de adultos menores de 35 años, IMC < 25 kg/m^2, pérdida de peso no intencionada, situación metabólica no estabilizada sin tratamiento con insulina, historia de cetoacidosis diabética, glucosa > 360 mg/dL, historia personal de enfermedades autoinmunes y/o antecedentes familiares de DM1 u otras enfermedades autoinmunes (16). La DM1 también debe distinguirse de tipos específicos de diabetes originados por otros defectos genéticos en la secreción o acción de insulina; enfermedades del páncreas exocrino; endocrinopatías; alteraciones inducidas por fármacos e infecciones y otras formas poco frecuentes de origen inmune o síndromes genéticos (15).

1.5. Epidemiología

A nivel mundial la DM1 representa cerca del 5-10% del total de casos de diabetes. La DM1 es el tipo de diabetes más frecuente en la infancia y la adolescencia. Según estimaciones recientes, se calcula que cada año se diagnostican 164.000 nuevos casos de DM1 en niños menores de 15 años a nivel mundial. Aunque la DM1 puede aparecer a cualquier edad, su carga en la población infantil es muy relevante: en los menores de 20 años, se estiman alrededor de 1,8 millones de personas viviendo con DM1 (13).

La incidencia promedio de la DM1 se sitúa en 15 casos/100.000 habitantes-año, tanto a nivel mundial como europeo, aunque con amplia variación geográfica, tanto entre países como dentro de un mismo país (17,18).

En España, de un total de 3,07 millones de personas diagnosticadas de diabetes, se estima que un 3,4% padecen DM1 según datos publicados en 2022 (19), lo que se mantiene como aproximación válida en ausencia de datos nacionales más recientes.

En nuestro país, no existe un registro nacional de diabetes infantil, aunque sí hay algunos en diferentes Comunidades Autónomas (CCAA), obtenidos a partir de estudios con metodologías diversas, lo que refleja una importante heterogeneidad regional y una información limitada sobre la incidencia real. En este contexto, diferentes sociedades científicas han puesto en marcha el Registro Español de Pacientes con Diabetes Tipo 1, con el objetivo de conocer el perfil sociodemográfico y clínico de las personas con la enfermedad en España y de disponer de datos globales del país (20). Los datos más recientes facilitados por el registro del *Departament de Salut de Catalunya* muestran que el 68% de los nuevos casos diagnosticados corresponden a pacientes menores de 14 años,

observándose que la edad de mayor incidencia ha bajado y se sitúa actualmente entre los 5 y 9 años, confirmando la tendencia a un aumento de diagnósticos de DM1 en edades cada vez más tempranas (21).

La incidencia difiere entre las CCAA (17,22), resultando mayor en Castilla-La Mancha y Canarias (23,24).

A diferencia de otras enfermedades autoinmunes, la DM1 afecta algo más a hombres que a mujeres (19,25), con el patrón opuesto solo en la etapa prepuberal en países de baja incidencia; encontrándose mayor incidencia entre los 10-14 años (22,26,27). Asimismo, existe cierta variabilidad racial en la incidencia de esta patología, siendo mayor entre las personas de raza caucásica.

De forma global, en los últimos años se ha observado un incremento notable de la incidencia de DM1 (19,28), aunque con nuevas estimaciones más moderadas: mientras en ediciones anteriores del Atlas se mencionaba un aumento medio anual del 3-4% (26,29), el estudio del año 2025 indica un crecimiento del 2,4 % anual recientemente (13). Aproximadamente un 10-20% de los casos presentan agregación familiar, sin un patrón de herencia claro (19).

1.6. Manifestaciones clínicas

Las personas con DM1 comienzan con una serie de síntomas, que a menudo aparecen cuando se pierden entre el 90 y el 95% de las células β (estadio 3 de la diabetes) (30), y que están asociados típicamente al inicio de la enfermedad (Tabla 1). Los niños/as con DM1 generalmente presentan poliuria, polidipsia y pérdida de peso. Mientras que en adultos la aparición puede ser más variable y no mostrar los síntomas más característicos de la DM (27).

Tabla 1. Síntomas más frecuentes de la DM1

- Polidipsia
- Poliuria
- Pérdida rápida de peso (no intencional)
- Irritabilidad y otros cambios del estado del ánimo
- Cansancio
- Visión borrosa
- Piel seca
- Náuseas o vómitos
- Polifagia
- Boca seca o pastosa
- Infecciones frecuentes

1.7. Carga de la enfermedad, del tratamiento y discapacidad asociada

La DM1 genera un importante impacto económico en las personas que la padecen, en los servicios sanitarios y en la sociedad en general (31). Existe una relación clara entre la hiperglucemia mantenida, la aparición de complicaciones y el aumento de los costes (32). El impacto económico de la DM1 es tres veces mayor que el de la DM2 (33).

En España, el coste medio anual estimado por paciente pediátrico con DM1 se sitúa en 4.720 € cuando se consideran exclusivamente los costes directos sanitarios (34). No obstante, estudios multicéntricos nacionales como el CHRYSTAL, que incluye tanto costes sanitarios como no sanitarios, revelan una cifra significativamente mayor: 27.274 € anuales por paciente, de los cuales 4.070 € corresponden a gastos sanitarios directos (insulina, material médico, visitas hospitalarias) y 23.204 € a costes no sanitarios (31). Esta carga económica se debe fundamentalmente a costes directos sanitarios derivados del tratamiento farmacológico, el autoanálisis (monitorización) y la administración de insulina, a la atención primaria y las hospitalizaciones; a otros costes sanitarios derivados de las complicaciones agudas y crónicas, así como otros gastos indirectos (no sanitarios) entre los que destacan los altísimos costes por cuidados informales (que representan la mayor proporción del gasto total), seguidos de gastos en transporte, alimentación específica y actividades deportivas adaptadas. El estudio también identifica diferencias significativas en función del manejo glucémico: los pacientes con HbA1c igual o por encima del 7,5% presentan costes sanitarios un 30% superiores (4.704 € vs. 3.616 € anuales) respecto a aquellos con mejor manejo metabólico.

La DM1 conlleva importantes cambios en el estilo de vida desde su diagnóstico con un alto grado de implicación en el manejo de la enfermedad, así como una toma de decisiones frecuente (inyección de insulina, ajuste de dosis, monitorización, etc.). Esta alta y compleja demanda terapéutica impacta considerablemente en la ejecución y autonomía de la vida diaria de las personas con DM1 y en su calidad de vida relacionada con la salud (35,36).

Las personas con DM1 experimentan una calidad de vida relacionada con la salud más baja en comparación con la población general, siendo más significativa en mujeres que en hombres y en aquellas personas con un manejo glucémico deficiente, con mayores complicaciones y un nivel educativo más bajo (35,36). En cuanto a la carga en el ámbito laboral, aunque actualmente se puede mantener el plan terapéutico en el ambiente de trabajo, continúan dándose casos de absentismo, discapacidades permanentes y jubilaciones anticipadas (37,38).

1.8. Curso clínico y pronóstico

La evidencia científica actual indica que el diagnóstico clínico de la DM1, caracterizado por la presencia de hiperglucemia y síntomas clásicos, es precedido por un período preclínico de duración variable, que puede extenderse desde semanas hasta años (11). La progresión de la DM1 a través de sus diferentes estadios está influida por varios factores clave, incluyendo el número y título de autoanticuerpos, así como la edad en el momento de la seroconversión (momento de aparición de un autoanticuerpo) (39).

Los niños que desarrollan autoanticuerpos antes de los 10 años tienden a progresar más rápidamente hacia la etapa sintomática (estadio 3) en comparación con adolescentes y adultos (39). El riesgo de desarrollar múltiples autoanticuerpos es particularmente alto durante los primeros 2 años tras la seroconversión inicial, variando según la edad del niño y el tipo específico de autoanticuerpo presente (40). Por ejemplo, la presencia y el título elevado de autoanticuerpos contra la tirosina fosfatasa IA-2 se asocian con una mayor tasa de progresión hacia la DM1 clínica (41).

Los estudios DAISY, DIPP, BABYDIAB y BABYDIET, que analizaron 585 niños de alto riesgo con múltiples autoanticuerpos contra los islotes pancreáticos, revelaron tasas de progresión a DM1 estadio 3 del 44%, 70% y 84% a los 5, 10 y 15 años de seguimiento, respectivamente (39). La tasa de progresión anual se mantiene relativamente constante, alrededor del 11% durante un período de 10 años (42). Se observó que la progresión es ligeramente más rápida en niñas que en niños, y en aquellos que desarrollaron autoanticuerpos contra las células β en los primeros tres años de vida (42,43). Estos hallazgos subrayan la importancia de la detección temprana de autoanticuerpos y el seguimiento a largo plazo en niños de alto riesgo, ya que la mayoría desarrollará DM1 clínica en un plazo de 15 años tras la seroconversión.

Cuando no se alcanzan los objetivos glucémicos, el curso clínico de la DM1 está fuertemente vinculado con el desarrollo de complicaciones que afectan la calidad de vida y la salud a largo plazo, siendo la enfermedad cardiovascular una de las principales causas de morbilidad y mortalidad (27,30,44). Las complicaciones de la diabetes pueden presentarse en las etapas tempranas de la enfermedad (normalmente a partir de los cinco años tras el diagnóstico) (13) y potencialmente impactar el funcionamiento de distintos órganos. Estas complicaciones se dividen en agudas y crónicas (45), y estas últimas pueden clasificarse en vasculares y neurológicas. Sin embargo, el diagnóstico precoz y un manejo adecuado de la enfermedad permiten minimizar significativamente estos riesgos y mejorar los resultados a largo plazo (46).

Las complicaciones agudas, que se originan por los niveles extremos de glucosa en sangre, incluyen cetoacidosis e hipoglucemia (45). Son complicaciones que pueden aparecer a lo largo del curso de la enfermedad, además de ser potencialmente mortales (27).

Las complicaciones crónicas vasculares incluyen retinopatía diabética, que afecta a las arterias pequeñas del ojo; nefropatía diabética, que puede conducir a una insuficiencia renal; neuropatía periférica, cuya detección temprana mediante la identificación de síntomas sensoriales positivos (dolor, hormigueo, parestesia) y

negativos (entumecimiento, pérdida de sensibilidad) por parte del paciente y del profesional sanitario es fundamental para prevenir complicaciones mayores como úlceras en los pies y amputaciones de las extremidades; y neuropatía autónoma, que causa síntomas gastrointestinales, genitourinarios y cardiovasculares, así como, disfunción sexual. Otras complicaciones crónicas vasculares, que afectan a los grandes vasos del sistema circulatorio, incluyen la cardiopatía isquémica, el accidente cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica (2,13,27).

En cuanto a las complicaciones crónicas neurológicas, las personas con DM1 pueden presentar una disminución de la función cognitiva con efectos adversos en la atención, la percepción visual y la psicomotricidad, así como cambios en la estructura cerebral (47,48).

Sin embargo, las complicaciones crónicas de la diabetes van más allá de las clásicas complicaciones micro y macroangiopáticas. Se ha descrito que la diabetes puede afectar prácticamente a cualquier órgano, incluyendo complicaciones no estrictamente vasculares como la neurodegeneración retiniana, la enfermedad tubulointersticial renal, el daño metabólico en corazón e hígado, el deterioro cognitivo, la disfunción pulmonar o un mayor riesgo de ciertos tipos de cáncer. Por ello, es fundamental adoptar una visión holística y multisistémica de la enfermedad para identificar y abordar todas sus posibles repercusiones clínicas (49).

Unos niveles óptimos de glucosa en sangre, tensión arterial y dislipidemia, así como evitar el tabaco, puede disminuir la gravedad de las complicaciones e incluso retrasar o prevenir su aparición, contribuyendo a mejorar los resultados en términos de carga de la enfermedad (27).

1.9. Comorbilidad

Las personas con DM1 presentan mayor riesgo de padecer otras enfermedades, principalmente, trastornos autoinmunes como la enfermedad tiroidea autoinmune y la enfermedad celíaca (50) y, en menor medida, enfermedades gastrointestinales (hepatitis y gastritis autoinmune, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison), enfermedades de la piel (dermatomiositis, vitíligo, psoriasis), anemia perniciosa (deficiencia de vitamina B12) y otras patologías como miastenia grave, artritis reumatoide, lupus, y esclerodermia (51–53).

La mayoría de estas enfermedades están asociadas con la presencia de autoanticuerpos específicos, que pueden detectarse antes de que la enfermedad sea clínicamente manifiesta. La coexistencia de DM1 y otras enfermedades autoinmunes puede alterar el metabolismo de la glucosa, lo que dificulta un manejo adecuado de la diabetes (54,55).

Además, las personas con DM1 presentan una mayor prevalencia de trastornos depresivos en comparación con la población general. Diversos estudios han mostrado que la presencia de depresión es casi el doble en personas con DM1 (56). Asimismo, se

ha documentado una mayor frecuencia de trastornos de ansiedad y de distrés relacionado con la diabetes (57), los cuales pueden influir negativamente tanto en el autocuidado como en el manejo de la diabetes y la calidad de vida (56).

1.10. Tratamiento y manejo en el SNS

Al tratarse de una enfermedad crónica en la que la persona con diabetes debe tomar decisiones que afectan a su vida diaria, en materias como la alimentación, la actividad física y la cantidad de insulina que debe administrarse diariamente, la base del tratamiento de la DM1 es la educación terapéutica en diabetes de la persona para optimizar la insulinoterapia y adaptarla a las circunstancias de cada momento. Tal es así, que se ha establecido que todos las personas con diabetes deben recibir formación en el momento del debut de su enfermedad (58).

No obstante, la educación en diabetes no debe limitarse únicamente al momento del diagnóstico. Según las recomendaciones más recientes de la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA), del inglés *American Diabetes Association*), existen otros momentos clave en los que es fundamental reevaluar y reforzar la educación terapéutica en diabetes (59). Estos momentos incluyen:

- Anualmente y/o cuando no se alcancen los objetivos del tratamiento.
- Cuando se complican los factores que influyen en el autocuidado, como la aparición de nuevas condiciones de salud, limitaciones físicas o funcionales, factores emocionales o necesidades básicas de vida.
- Cuando ocurren transiciones en la vida y el cuidado, o se producen cambios en el tratamiento.

La educación terapéutica debe ser, por tanto, un proceso continuo y adaptado a las necesidades individuales de cada persona con diabetes. Se recomienda que la educación terapéutica se ofrezca de manera estructurada y se adapte a las distintas etapas de la vida, asegurando que tanto las personas con diabetes como sus familias dispongan de la información y las habilidades necesarias para el autocuidado efectivo a lo largo del tiempo (59–61).

La educación terapéutica en diabetes debe incluir, entre otros, aspectos nutricionales y los fundamentos relacionados con la administración de insulina y con la medición de la glucemia. La educación nutricional tiene como principal objetivo la formación de las personas con diabetes en el recuento de los hidratos de carbono presentes en los alimentos (62). Asimismo, la educación terapéutica debe incluir orientación sobre la práctica de ejercicio físico, los periodos de descanso y la organización de rutinas diarias, con el fin de favorecer un equilibrio ocupacional adecuado y un manejo más efectivo de la diabetes en la vida cotidiana (63).

El tratamiento estándar con insulina en las personas con DM1 intenta replicar un perfil lo más parecido al fisiológico (2,64). Se realiza mediante la inyección subcutánea de una insulina basal (1-2 dosis) y una dosis de insulina rápida antes de cada comida

(prandial) o bien mediante sistemas de infusión continua de insulina aislados o interrelacionados con un sistema de monitorización de glucosa intersticial, como los sistemas integrados o sistemas híbridos de asa cerrada (sistemas de liberación automatizadas de insulina).

La administración de insulina rápida en base a la glucemia de la que se parte y a los hidratos de carbono ingeridos permite paliar las hiperglucemias postprandiales. La ratio insulina/hidratos de carbono permite individualizar la dosis de insulina según la ingesta de hidratos de carbono y flexibilizar la cantidad de hidratos de carbono de la comida. El factor de sensibilidad (o de corrección) permite individualizar la dosis de insulina para corregir y corregir situaciones de hipoglucemia e hiperglucemia, reduciendo o aumentando la dosis prevista en función de las concentraciones de glucosa.

La persona con diabetes debe conocer los fundamentos para variar la dosis de insulina según el contenido de hidratos de carbono de la dieta, la glucemia que presenta y la actividad física que piensa realizar o ha realizado. Para ello, se deberá determinar la glucemia o glucosa intersticial las veces que sea necesario.

La automonitorización de la glucosa es imprescindible para el tratamiento insulínico intensivo. Los métodos utilizados actualmente son la determinación de glucemia capilar o la monitorización continua de glucosa intersticial, para lo que hay disponibles dos tipos de monitores (65).

2. Alcance y Objetivos

2.1. Alcance

El alcance de la GPC incluye los siguientes aspectos:

- La población diana son personas de cualquier edad y género con diagnóstico o sospecha de DM1.
- Esta GPC aborda cuestiones clave relacionadas con el diagnóstico, el tratamiento, el manejo y seguimiento clínico de las personas con DM1 y con aspectos educacionales.
- El ámbito de aplicación de la GPC es la atención primaria y hospitalaria, tanto en el medio intrahospitalario como extrahospitalario, del Sistema Nacional de Salud (SNS).
- Esta GPC se dirige a los profesionales sanitarios implicados en el manejo de las personas con DM1 que trabajan en el ámbito de atención primaria (médicos de familia, pediatras, profesionales de enfermería y psicólogos) o en el de atención hospitalaria del SNS, como por ejemplo especialistas en endocrinología, endocrinología pediátrica, psiquiatría, medicina preventiva, profesionales de enfermería de atención hospitalaria y psicólogs clínicos, así como otros especialistas relacionados con el tratamiento de las complicaciones de la DM1. También se dirige a trabajadores sociales.
- Asimismo, esta guía está dirigida a personas con DM1, familiares, colectivos educativos y sociedades científicas, así como a gestores sanitarios.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo general

Establecer recomendaciones desarrolladas de forma sistemática y basadas en la evidencia científica más relevante y actual, que ayuden a los profesionales y a las personas con DM1 a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada a proporcionar a las personas con DM1, integrando de manera coordinada los diferentes dispositivos sanitarios del SNS implicados.

En ningún caso pretende sustituir el juicio clínico de los profesionales, sino proporcionar un instrumento útil para fundamentar lo mejor posible ese juicio.

2.2.2. Objetivos secundarios

- Maximizar la calidad y la eficiencia en la atención sanitaria prestada a las personas con DM1.
- Garantizar la equidad en la atención sanitaria de las personas afectadas de DM1, con independencia de su edad, sexo, lugar de residencia, posición social y nivel educativo.
- Reducir la variabilidad injustificada existente entre profesionales en la atención de la DM1.
- Fomentar una atención integral e integrada a la persona con DM1, familiares y a su entorno con una visión multidisciplinar.
- Ayudar a las personas con DM1 a tomar decisiones informadas para facilitar su autocuidado.
- Detectar las áreas de incertidumbre o controversia que necesitan más investigación en el manejo de la DM1 y establecer recomendaciones para el desarrollo de investigación futura.

3. Metodología

La metodología empleada para elaborar esta GPC se recoge en el documento "Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico" (66).

A continuación, se describen de manera resumida los pasos que se han seguido:

- Se constituyó el grupo de actualización de la guía (GAG), integrado por un grupo multidisciplinar de 11 profesionales sanitarios del ámbito de la atención primaria (medicina familiar y comunitaria, pediatría y enfermería) y atención hospitalaria de diferentes especialidades (endocrinología y nutrición, endocrinología pediátrica, farmacología clínica), una enfermera educadora en diabetes, un nutricionista y 2 especialistas en metodología de guías de práctica clínica y dos en economía de la salud pertenecientes al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Para incorporar la visión de los pacientes, se ha contado con la participación de una cuidadora familiar de una persona con DM1. La coordinación se ha llevado a cabo por tres miembros del grupo de trabajo, uno de perfil clínico y dos metodológico.
- Esta GPC es una actualización parcial de la GPC sobre DM1 publicada en el año 2012 (67). El GAG, con la contribución de los colaboradores expertos, definió las preguntas a actualizar y seleccionó nuevas preguntas clínicas a responder en la guía.
- Las preguntas clínicas se formularon siguiendo el formato PICO (Paciente/Intervención/Comparación/*Outcome* o resultado).
- En una primera fase, se realizó una búsqueda de GPC para la identificación de evidencia relevante y conocer el volumen y patrón de publicaciones de cada pregunta, y de revisiones sistemáticas de la literatura científica que, por su rigor y claridad, pudieran ser incluidas como fuente secundaria de evidencia. Se consultaron las siguientes fuentes: *TripDatabase, International Guidelines Library* (GIN), *National Guidelines Clearinghouse* (NGC), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *la biblioteca Cochrane y el National Institute of Mental Health* (NIMH).
- La evaluación de la calidad de las GPC y las revisiones sistemáticas encontradas se ha realizado por pares utilizando el instrumento AGREE II (68) y el AMSTAR 2 (69), respectivamente.
- Cuando no se encontraron revisiones sistemáticas, o cuando hubo que analizar estudios posteriores a las revisiones identificadas, se realizó una búsqueda ampliada de estudios primarios originales en: MEDLINE, Embase, Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) y el Registro de ensayos clínicos de la Colaboración Cochrane. Las búsquedas se realizaron entre marzo de 2020

y abril de 2021 y se activaron alertas automáticas de correo electrónico que estuvieron activas hasta la fecha de cierre de la primera versión de la GPC (diciembre 2023). Las búsquedas de las preguntas de la GPC previa sobre DM1 publicada (67) que se han actualizado se realizaron desde el año en el que se finalizó la búsqueda original (2011) en adelante.

- Se seleccionaron los estudios teniendo en cuenta los componentes PICO de cada pregunta y el diseño de estudio definido para responder a la misma. Solo se tuvieron en cuenta aquellos publicados en inglés o español. Se siguió una metodología de revisión sistemática estándar que incluyó un análisis duplicado e independiente para la selección de títulos y resúmenes, la selección del texto completo y la extracción de datos. En caso de desacuerdo entre los revisores, se implicó a un tercer revisor.
- La evaluación del riesgo de sesgo se realizó mediante la herramienta RoB para los ECA (70), la herramienta ROBINS-I para los estudios de intervención no aleatorizados (71), la herramienta ROBINS-E para los estudios de cohorte (72) y la herramienta QUADAS-2 para los estudios de precisión diagnóstica (73). En los casos en que se emplearon RS publicadas previamente para responder preguntas clínicas de la Guía, se adoptó la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos realizada por los autores de dichas revisiones, independientemente de la herramienta empleada, asumiendo que esta había sido realizada de forma adecuada y justificada en el contexto metodológico de cada revisión.
- Siguiendo la metodología del grupo de trabajo GRADE, se definieron los desenlaces de interés para cada pregunta y se valoró su importancia relativa en una escala de del 1 al 9 (de menos a más importante)(74). La valoración de los desenlaces se realizó teniendo en cuenta el criterio del GAG y el del grupo de colaboradores expertos.
- La evaluación de la calidad y el resumen de la evidencia se desarrolló según el método GRADE. El programa GRADEpro (75) se utilizó para generar los perfiles de evidencia GRADE. Estos perfiles son tablas que constan de dos secciones: ofrecen información sobre la calidad de la evidencia para cada variable, así como un resumen de los resultados para cada una de las variables de interés.
- Para el análisis de los aspectos relacionados con el uso de recursos y costes se priorizaron las preguntas 5, 6 y 7. Se acometieron sendas revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas donde la medida de resultado fuera coste por año de vida ganado o coste por año de vida ajustado por calidad. También se seleccionaron estudios de costes realizados en España. Se realizaron búsquedas en 3 bases de datos (MEDLINE, EMBASE, WOS) en febrero de 2021. Se aprovechó además la extracción de datos, la valoración de la calidad y la síntesis de una revisión sistemática previa considerada de calidad metodológica suficiente (76) y de informes previos realizados por el SESCS para la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones

del Sistema Nacional de Salud-RedETS (77–81). La selección de estudios fue realizada por un revisor y comprobada por un segundo revisor.

- El marco EtD (Evidence to Decision) se ha complementado con preguntas de investigación sobre equidad, aceptabilidad y factibilidad formuladas como preguntas SPICE (Setting o escenario / Perspectiva / Intervención / Comparación / Evaluación). La respuesta a estas preguntas se realizó a través de una síntesis de evidencia cualitativa. Se realizaron búsquedas en MEDLINE (Ovid SP), Embase (Elsevier) y WOS (Clarivate Analytics) y se analizaron las limitaciones metodológicas de los estudios seleccionados con la versión española del CASP (82).
- La formulación de las recomendaciones se realizó siguiendo el marco de trabajo EtD propuesto por el grupo GRADE (83). El programa GRADEpro (75) se utilizó para generar los marcos EtD. Cuando la evidencia era de baja calidad, inconsistente o ausente, se formularon recomendaciones por consenso del GAG.
- Los colaboradores expertos participaron en la selección de las preguntas a actualizar, la formulación de preguntas, la calificación de la importancia relativa de las medidas de resultado, la revisión de las recomendaciones formuladas y la revisión del primer borrador de la guía. Los revisores externos participaron en la revisión del segundo borrador.
- Las sociedades científicas implicadas en el desarrollo de esta guía, representadas por miembros del grupo GAG, de los colaboradores expertos y revisores externos son la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Sociedad Española de Diabetes (SED), Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP), Asociación Española de Pediatría (AEP), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap), Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), Sociedad Española de Nefrología (SENefro), Sociedad Española de Oftalmología (SEO), Academia Española de Nutrición y dietética (AEND), Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) y la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC).
- La GPC fue sometida a un proceso de Exposición Pública, en el cual el borrador de la GPC revisado por organizaciones del ámbito de la salud, que no participaron en la elaboración ni en la revisión externa, registradas previamente e interesadas en hacer aportaciones al mismo. Las aportaciones y comentarios realizados están disponibles para su consulta en la web de GuíaSalud: http://www.guiasalud.es.
- En www.guiasalud.es está disponible el material donde se presenta de forma detallada la información con el proceso metodológico de la GPC (estrategias de búsquedas para cada pregunta clínica, fichas de lectura crítica de los estudios

seleccionados, perfiles de evidencia GRADE y tablas/marcos EtD).

- Está previsto actualizar la guía siguiendo un procedimiento de actualización continuada que consiste en la realización de búsquedas bibliográficas y evaluación de la nueva evidencia cada 6 – 12 meses. Las actualizaciones se realizarán sobre la versión electrónica de la guía, disponible en la URL: http://www.guiasalud.es.

En la redacción de este documento se buscó utilizar un lenguaje inclusivo, evitando al mismo tiempo dificultar la lectura y la comprensión del texto. En este sentido se optó por el uso de términos neutros cuando fue posible.

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?

Contexto

Diferenciar de forma adecuada el tipo de diabetes, tipo 1, tipo 2, monogénicas, asociadas a síndromes y otras formas, repercute de forma importante tanto en el manejo y seguimiento del paciente como en las diferentes opciones de tratamiento (19,84,85).

La positividad de los anticuerpos frente a la célula beta se plantea como una herramienta para ayudar a diferenciar las personas con DM1 (86–88), en especial, si el diagnóstico no está claro (89–91). Asimismo, la negatividad de estos anticuerpos en conjunto con otras características atípicas en la presentación de la diabetes, como la edad de inicio precoz, la presencia de otras comorbilidades o síndromes asociados, la existencia de antecedentes familiares, los requerimientos bajos de insulina durante periodos prolongados, podría orientar en qué personas podría considerarse otro tipo de diabetes. Estas personas podrían beneficiarse de estudios genéticos para diagnosticar diabetes monogénica, así como extender el diagnóstico correcto a sus familiares asintomáticos (84,92).

En la presentación de la DM1 se reconoce la existencia de dos estadios preclínicos, correspondiendo al estadio 1 las personas con dos o más anticuerpos contra los islotes, con normoglucemia y asintomáticos (93,94). El estadío 2, se caracteriza por una positividad de autoanticuerpos de células β con disglucemia. En la actualidad, no están bien establecidas las recomendaciones de cribado con detección de anticuerpos asociados a la diabetes en población general o en población con mayor riesgo de DM1, pero los programas de detección de población general en riesgo de padecer DM1 están aumentado tanto en investigación como en algunos entornos sanitarios (95,96). En algunos estudios se propone combinar pruebas genéticas y anticuerpos, con el fin de disminuir la incidencia de cetoacidosis diabética, las tasas de hospitalización o poder ofrecer a los pacientes ser incluidos en estudios que intentan prevenir o retrasar la pérdida de célula beta (85). Se ha postulado que la detección de anticuerpos en la población general se podría implementar en algunos sistemas sanitarios cuando se apruebe la opción de inmunoterapia capaz de reducir la progresión de los estadios de la DM1 (4,93). Se estima que el riesgo de padecer DM1 va aumentado a medida que aumenta el número de anticuerpos positivos, aunque parece que podría ser más lenta en adultos (97).

Entre los autoanticuerpos asociados con la DM1 se encuentran los siguientes: autoanticuerpos frente a la decarboxilasa del ácido glutámico (GADA), autoanticuerpos contra la insulina (IAA), autoanticuerpos antitirosina fosfatasa (IA2A) y autoanticuerpos frente al transportador de zinc-8 (ZnT8).

En este contexto, es necesario analizar la utilidad clínica de la determinación de estos marcadores inmunológicos para el diagnóstico de la DM1. La detección de estos autoanticuerpos en el suero de los pacientes es un indicador clave en el diagnóstico temprano de la DM1, debido a que su presencia sugiere la activación del sistema inmunológico contra las células beta.

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso de los anticuerpos frente a la célula beta para el diagnóstico de la DM1.

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 antiácido 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 insulinoterapia. 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 deteerminaciones 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?

Contexto

Las diabetes monogénicas incluyen un conjunto de enfermedades con fenotipo variable, causadas por uno o más defectos genéticos en un solo gen o locus cromosómico (112).

La presentación clínica de las diabetes monogénicas puede ser variable y, a menudo, puede solaparse con la presentación clínica de la DM1 (92), DM2, o de la diabetes gestacional (113,114), constituyendo un pequeño porcentaje de personas diagnosticadas inicialmente con alguna de estas formas de diabetes.

El correcto diagnóstico genético de estas personas tiene consecuencias importantes, puesto que podrían beneficiarse de tratamiento específico (115), así como de llevar un seguimiento adecuado que permita optimizar el manejo glucémico y minimizar las complicaciones (116). Asimismo, la correcta identificación ofrece la posibilidad de estudiar a los familiares con riesgo de padecerla.

En general, se recomienda valorar el estudio genético en las personas que presenten diabetes con características atípicas tanto clínicas como de laboratorio (117), edad de inicio (118), existencia de otras comorbilidades o síndromes asociados (117,119), ausencia de anticuerpos (92), existiendo algunos métodos basados en puntuación para estimar la probabilidad de riesgo (120–122).

Aunque clásicamente se ha recomendado la realización de estudios genéticos concretos en base al fenotipo, en la actualidad se tiende a recomendar el estudio con paneles de secuenciación masiva, excepto aquellos casos que claramente tengan un fenotipo característico, como el asociado a las mutaciones de la glucoquinasa (116).

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 todos las personas diagnosticados 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 (HN1FA) (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:

  <u>IMC (medido en adultos y en niños)</u>

  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/m^2; IC95%: -4,99, 0,58; k=2; n=389; I^2=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/m^2; 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; I^2=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 ≤ 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.

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, 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?

Contexto

La patología tiroidea autoinmune es el trastorno autoinmune más frecuente en la población con DM1, ocurriendo en un 17-30% de los casos. En el momento del diagnóstico un 25% de los niños tienen anticuerpos antitiroideos, siendo predictivos de disfunción tiroidea, con mayor frecuencia hipotiroidismo, aunque un 0,5% puede desarrollar hipertiroidismo (131).

El hipotiroidismo subclínico se asocia con un mayor riesgo de hipoglucemia sintomática y una disminución en la velocidad de crecimiento. El hipertiroidismo altera el metabolismo de la glucosa y frecuentemente ocasiona un deterioro del manejo glucémico (132).

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±0,4 vs. 1,6±0,1 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) ¿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 intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartados anteriores.

g) ¿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.

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:** 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?

Contexto

La enfermedad celíaca es un trastorno autoinmune más frecuente en la población con DM1 que en la población general, afectando a entre el 6% y el 16%, comparado con entre el 0,3% y el 1% en la población general. El hecho de que se asocie con osteoporosis, ferropenia, retraso de crecimiento y aumento potencial del riesgo de retinopatía y albuminuria justifican valorar su cribado (132).

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 lipropoteinas de alta densidad (HDL, del inglés, high- density lipoprotein) bajo y colesterol de lipopropoteinas 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 recomiende 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 celiaca, 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 recomiende 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 antiendomisio 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 (antiendomisio 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 compatibless, 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?

Contexto

La gastritis atrófica autoinmune es una condición, en la cual, el revestimiento del estómago se reduce y atrofia, con pérdida de las células que producen ácido y enzimas digestivas. Los anticuerpos contra las células parietales (ACP) son los principales marcadores inmunológicos de la gastritis atrófica autoinmune, la cual puede causar hipergastrinemia y anemia por deficiencia de hierro debido a la disminución de la secreción gástrica y la disminución de la absorción de hierro, así como una deficiencia de vitamina B12. La DM1 está asociada con un mayor riesgo de positividad de anticuerpos contra las ACP, con tasas de prevalencia en niños que varían del 5,3% al 7,5% (134).

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.

5. Manejo glucémico

5.1. Cifras objetivo de hemoglobina glicada (HbA1c)

Pregunta para responder:

- En personas con DM1, ¿cuáles son las cifras objetivo de la hemoglobina glicada (HbA1c)?

Contexto

La HbA1c constituye, hoy en día, el parámetro *gold standard* para evaluar la gestión de los niveles de glucosa en sangre en las personas con DM1. La HbA1c estima, de forma eficaz, la gestión de la glucosa en sangre en los tres meses previos a su determinación. El objetivo en el tratamiento de la diabetes tipo 1 consiste en la obtención de un manejo glucémico óptimo que impida el desarrollo de complicaciones crónicas vasculares y neurológicas. El nivel de HbA1c que ha demostrado reducir de forma significativa la aparición de estas complicaciones en personas con DM1 es del 7% (nivel medio de glucemia de 150 mg/dL). No obstante, siempre debe individualizarse el objetivo de manejo, en dependencia de las características específicas de cada persona, dependiendo de la edad y de la presencia o no de otras complicaciones.

Recomendaciones

1. Se recomienda apoyar a las personas con DM1 para que consigan niveles de hemoglobina glicada entre 6,1% y 6,9%, o incluso menores a 6,1%, para minimizar el riesgo de mortalidad y de complicaciones crónicas de la enfermedad. [Fuerte a favor]
2. Se recomienda buscar los objetivos de hemoglobina glicada desde el diagnóstico de la DM1. [Fuerte a favor]
3. Se sugiere que el objetivo de hemoglobina glicada sea individualizado, en función de la edad, la presencia de comorbilidades y el grado de fragilidad, y acordado con la persona con DM1, valorando riesgos y beneficios y minimizando el riesgo de hipoglucemias. [BPC]
4. Se sugiere apoyar a las personas con DM1 para que consigan niveles de hemoglobina glicada entre 6,1% y 6,9%, o incluso menores a 6,1% para minimizar el riesgo de cetoacidosis. [BPC]

Justificación

El alcance de cifras más bajas de manejo de HbA1c supone la obtención de mayores beneficios para las personas con DM1, aunque la consecución de dichos objetivos se ve limitada por el riesgo de hipoglucemia grave. La evolución del manejo y las mejoras tecnológicas han permitido reducir el riesgo de aparición de hipoglucemias por lo que el esfuerzo por alcanzar cifras más bajas de HbA1c cada vez supone menores riesgos.

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:** El curso clínico de la DM1 está vinculado con el desarrollo de complicaciones. Sin embargo, más de la mitad de las personas con diabetes en España mantienen unos niveles glucémicos fuera de los rangos recomendados (149), lo que puede provocar complicaciones graves.

  En las últimas décadas, la mejora en los tratamientos ha permitido una reducción en las complicaciones en las personas que padecen DM1. Las complicaciones se pueden clasificar en agudas (cetoacidosis e hipoglucemias) y crónicas; diferenciándose estas últimas en vasculares y neurológicas (retinopatía y nefropatía diabética, neuropatía diabética, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica) (150)

  Más allá de las complicaciones agudas, una gestión adecuada de los niveles de glucosa se ha relacionado con la prevención de complicaciones graves a largo plazo como retinopatía (151), neuropatía (152), nefropatía (152) y complicaciones cardiovasculares (153); deterioro de la percepción de la calidad de vida (151) y aumento del riesgo de muerte prematura (154).

  Una gestión adecuada de los niveles de glucosa puede disminuir la gravedad de las complicaciones asociadas a la diabetes e incluso retrasar o prevenir su aparición. Esto se traduce en una disminución de la carga de la enfermedad y una mejora en los resultados clínicos y en la calidad de vida de la persona con diabetes (45).
- **Consideraciones adicionales:** El GAG, en base a su propio criterio y teniendo en cuenta las recomendaciones de las GPC del NICE (155) y la

ADA (2), decidió establecer la siguiente categorización para los niveles de HbA1c:

- HbA1c baja: < 6,1%
- HbA1c en objetivo: 6,1-6,9%
- HbA1c moderadamente alta: 7-7,9%
- HbA1c alta: > 8%
- HbA1c muy alta: > 10% (riesgo de cetoacidosis)

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

HbA1c >8% vs. HbA1c >10%

- **Juicio:** Grande.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se identificaron dos estudios observacionales con población con DM1 (n = 3.643) en los que se exploraban las consecuencias diferenciales de una HbA1c alta (> 8%) en comparación de una HbA1c muy alta (>10%) (156,157).

  En la primera cohorte, compuesta por 879 personas con DM1, libres de enfermedad cardiovascular y enfermedad renal terminal, se exploró la asociación entre los niveles elevados de HbA1c con mortalidad por todas las causas (n = 201) y mortalidad cardiovascular (n = 132) (156).

  La segunda cohorte, compuesta por 2.764 personas europeas con DM1 entre 15 y 60 años de edad y una duración media de la diabetes de 14,7 años (DE: 9,3), examinó la asociación entre la HbA1c y la mortalidad por todas las causas (157).

  Mortalidad por todas las causas

  Una HbA1c alta (> 8%), frente a una HbA1c muy alta (>10%), reduce la mortalidad por todas las causas (efecto pequeño) (RR: 0,55; IC95%: 0,39, 0,76; k = 2; n = 1.562) por encima del umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,91).

  Mortalidad por causa cardiovascular

  Una HbA1c alta (> 8%), frente a una HbA1c muy alta (>10%), reduce la mortalidad por causa cardiovascular (efecto grande) (RR: 0,36; IC95%: 0,20, 0,64; k = 1; n = 448) por encima del umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,83).

  No se localizó evidencia sobre las siguientes variables críticas: hipoglucemias graves cetoacidosis, eventos cardiovasculares, complicaciones renales, complicaciones oculares, complicaciones neurológicas y años de vida potencialmente perdidos.

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

HbA1c 6,1 - 6,9% vs. HbA1c > 8%

- **Juicio:** Grande.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se identificaron dos estudios observacionales con personas con DM1 (n = 40.204) en los que se exploraba las consecuencias diferenciales de una HbA1c en objetivo HbA1c (6,1-6,9%) en comparación de una HbA1c alta (> 8%) (158,159).

  En el primer estudio se realizó un estudio de casos y controles anidado al Registro Nacional Sueco de Diabetes con el fin de evaluar el riesgo de muerte según el nivel de manejo glucémico. Para cada persona con DM1 (n = 33.915), se seleccionaron aleatoriamente cinco controles de la población general (169.249) y se emparejaron según edad, sexo y condado (12).

  En el segundo estudio, basado en dos registros nacionales suecos, se exploró en 6.289 personas con DM1 en qué medida los valores de HbA1c entre 3 y 15 meses después del diagnóstico en la infancia se relacionan con el manejo metabólico, la albuminuria y la retinopatía en la edad adulta temprana (159).

  Mortalidad por todas las causas

  Una HbA1c en objetivo HbA1c (6,1-6,9%), frente a una HbA1c alta (> 8%), reduce la mortalidad por todas las causas (efecto pequeño) (HR: 0,64; IC95%: 0,47, 0,87; k = 1; n = 11.584), por encima del umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,91).

  Mortalidad por causa cardiovascular

  Una HbA1c en objetivo HbA1c (6,1-6,9%), frente a una HbA1c alta (> 8%), reduce la mortalidad por causa cardiovascular (efecto pequeño) (RR: 0,55; IC95%: 0,43, 0,70; k = 1; n = 11.584), por encima del umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,83).

  Complicaciones renales: microalbuminuria

  Una HbA1c en objetivo HbA1c (6,1-6,9%), frente a una HbA1c alta (> 8%), no modifica las complicaciones renales ($OR_{3\text{-}15\ meses}$: 0,6; IC95%: 0,1, 6,9; k = 1; n = 1.371), si bien cruza ambos umbrales de relevancia clínica establecidos (25% de diferencia absoluta).

  Complicaciones renales: macroalbuminuria

  Una HbA1c en objetivo HbA1c (6,1-6,9%), frente a una HbA1c alta (> 8%), no modifica las complicaciones renales ($OR_{3\text{-}15\ meses}$: 0,9; IC95%: 0,6, 1,7; k = 1; n = 1.371), si bien cruza ambos umbrales de relevancia clínica establecidos (25% de diferencia absoluta).

Complicaciones oculares: retinopatía

Una HbA1c en objetivo HbA1c (6,1-6,9%), frente a una HbA1c alta (> 8%), reduce las complicaciones oculares ($OR_{3\text{-}15\ meses}$: 0,43; IC95%: 0,29, 0,63; k = 1; n = 845), si bien supera el umbral de relevancia clínica establecido (25% de diferencia absoluta).

No se localizó evidencia sobre las siguientes variables críticas: hipoglucemias graves, eventos cardiovasculares, cetoacidosis y años de vida potencialmente perdidos.

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

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que la magnitud de los resultados recalca la importancia de establecer protocolos apropiados en el momento del diagnóstico de la enfermedad.

HbA1c 6,1-6,9% vs. HbA1c 7 - 7,9%

- **Juicio:** Moderado.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se identificaron dos estudios observacionales con personas con DM1 (n = 36.679) en los que se exploraba las consecuencias diferenciales de una HbA1c en rango objetivo (6,1-6,9%) en comparación de una HbA1c moderadamente alta (7-7,9%) (157,158) .

  En el primer estudio se realizó un estudio de casos y controles anidado al Registro Nacional Sueco de Diabetes con el fin de evaluar el riesgo de muerte según el nivel de manejo glucémico. Para cada persona con DM1 (n = 33.915), se seleccionaron aleatoriamente cinco controles de la población general (n= 169.249) y se emparejaron según edad, sexo y condado (158).

  El segundo estudio fue una segunda cohorte compuesta por 2.764 personas europeas con DM1 entre 15 y 60 años de edad y una duración media de la diabetes de 14,7 años (DE: 9,3), en la que se examinó la asociación entre la HbA1c y la mortalidad por todas las causas (157).

  Mortalidad por todas las causas

  Una HbA1c en rango objetivo (6,1-6,9%), frente a una HbA1c moderadamente alta (7-7,9%), no modifica la mortalidad por todas las causas (HR: 0,99; IC95%: 0,84, 1,16; k = 1; n = 6.675), si bien cruza ambos umbrales de relevancia clínica establecidos (10% de diferencia absoluta).

  Mortalidad por causa cardiovascular

  Una HbA1c en rango objetivo (6,1-6,9%), frente a una HbA1c moderadamente alta (7-7,9%), no modifica la mortalidad por causa cardiovascular (HR: 0,84; IC95%: 0,64, 1,11; k = 1; n = 13.901), si bien cruza el umbral de relevancia clínica establecido (20% de diferencia absoluta).

Complicaciones oculares: retinopatía

Una HbA1c en rango objetivo (6,1-6,9%), frente a una HbA1c moderadamente alta (7-7,9%), reduce las complicaciones renales (efecto pequeño) ($OR_{3\text{-}15\ meses}$: 0,65; IC95%: 0,47, 0,88; k = 1; n = 1.071), si bien cruza el umbral de relevancia clínica establecido (25% de diferencia absoluta).

No se localizó evidencia sobre las siguientes variables críticas: hipoglucemias graves, eventos cardiovasculares, cetoacidosis y años de vida potencialmente perdidos.

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

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que, si bien la dificultad y el esfuerzo son mayores para la persona con DM1 a la hora de alcanzar unas cifras más bajas, sigue habiendo beneficios relevantes que justifican el manejo intensivo.

HbA1c <6,1% vs. HbA1c >8%

- **Juicio:** Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se identificó una cohorte compuesta por 2.764 personas europeas con DM1 de entre 15 y 60 años y una duración media de la diabetes de 14,7 años (DE: 9,3), en la que se examinó el efecto diferencial de un manejo intensivo alcanzando una HbA1c baja (<6,1%) en comparación con una HbA1c alta (>8%) sobre la mortalidad por todas las causas (157).

  Mortalidad por todas las causas

  Una HbA1c baja (<6,1%), frente a una HbA1c alta (>8%), no modifica la mortalidad por todas las causas (HR: 0,76; IC95%: 0,41, 1,49; k = 1; n = 1.127), si bien cruza ambos umbrales de relevancia clínica establecidos (10% de diferencia absoluta).

  No se localizó evidencia sobre las siguientes variables críticas: mortalidad por causa cardiovascular, complicaciones renales, complicaciones oculares, hipoglucemias graves, eventos cardiovasculares, cetoacidosis y años de vida potencialmente perdidos.

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

HbA1c <6,1% vs. HbA1c 7-7,9%

- **Juicio:** Grande.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se identificó una cohorte compuesta por 2.764 personas europeas con DM1 entre 15 y 60 años de edad y

una duración media de la diabetes de 14,7 años (DE: 9,3), en la que se examinó el efecto diferencial de un de un manejo intensivo alcanzando una HbA1c baja (<6,1%) en comparación con una HbA1c moderadamente alta (7-7,9%) sobre la mortalidad por todas las causas (157).

Mortalidad por todas las causas

Una HbA1c baja (<6,1%), frente a una HbA1c moderadamente alta (7-7,9%), no modifica la mortalidad por todas las causas (OR = 0,63; IC95%: 0,31, 1,27; k = 1; n = 1.120), si bien cruza ambos umbrales de relevancia clínica establecidos (10% de diferencia absoluta).

No se localizó evidencia sobre las siguientes variables críticas: mortalidad por causa cardiovascular, complicaciones renales, complicaciones oculares, hipoglucemias graves, eventos cardiovasculares, cetoacidosis y años de vida potencialmente perdidos.

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

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que los resultados evidencian la existencia de beneficios persistentes en la reducción a cifras cada vez más bajas de la HbA1c.

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

- **Juicio:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** ver apartado anterior
- **Consideraciones adicionales:** El GAG tuvo en cuenta los siguientes aspectos en relación a la magnitud de los efectos indeseados esperados:

  1. A cifras más bajas de HbA1c se pueden obtener más beneficios, con el límite en la aparición de hipoglucemias problemáticas.

  2. La evolución del manejo y los avances tecnológicos (sensores, sistemas de liberación automatizada de insulina, programas educativos, contaje de raciones de hidratos de carbono, etc.) han permitido reducir el riesgo de hipoglucemias.

  3. Hay muchos factores demográficos y sociales que intervienen en la aparición de hipoglucemias, incluso cuando la reducción de HbA1c no alcanza cifras muy bajas.

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

HbA1c >8% vs. HbA1c >10%

- **Juicio:** Muy baja.

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

  Mortalidad por todas las causas: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones por riesgo de sesgo y heterogeneidad moderada ($I^2 = 48\%$).

  Mortalidad por causa cardiovascular: Calidad de evidencia baja. Limitaciones por riesgo de sesgo y que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,83).

HbA1c 6,1-6,9% vs. HbA1c > 8%

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

  Mortalidad por todas las causas: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones por riesgo de sesgo.

  Mortalidad por causa cardiovascular: Calidad de evidencia baja. Limitaciones por riesgo de sesgo y que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,83).

  Complicaciones renales (microalbuminuria): Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones por riesgo de sesgo y que el IC95% cruza ambos umbrales clínicos (25% de diferencia absoluta).

  Complicaciones renales (macroalbuminuria): Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones por riesgo de sesgo y que el IC95% cruza ambos umbrales clínicos (25% de diferencia absoluta).

  Complicaciones oculares: Calidad de la evidencia baja. Limitaciones por riesgo de sesgo y que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (25% de diferencia absoluta).

HbA1c 6,1-6,9% vs. HbA1c 7-7,9%

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

  Mortalidad por todas las causas: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones por riesgo de sesgo y el IC95% cruza los umbrales de relevancia clínica establecidos (RR = 0,91 o 1,11).

  Mortalidad por causa cardiovascular: Calidad de evidencia muy baja. Limitaciones por riesgo de sesgo y el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,83).

Complicaciones oculares (retinopatía): Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones por riesgo de sesgo y que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (25% de diferencia absoluta).

HbA1c <6,1% vs. HbA1c >8%

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

  Mortalidad por todas las causas: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones por riesgo de sesgo y el IC95% cruza los umbrales de relevancia clínica establecidos (RR = 0,91 o 1,11).

HbA1c <6,1% vs. HbA1c 7-7,9%

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

  Mortalidad por todas las causas: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones por riesgo de sesgo y el IC95% cruza los umbrales de relevancia clínica establecidos (RR = 0,91 o 1,11).

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

- **Juicio:** No hay variabilidad o incertidumbre importante.
- **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, en base a su propio criterio, 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?

HbA1c >8% vs. HbA1c >10%

- **Juicio:** Favorece la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartado anterior.

HbA1c 6,1 - 6,9% vs. HbA1c > 8%

- **Juicio:** Favorece la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartado anterior.

HbA1c 6,1 - 6,9% vs. HbA1c 7 - 7,9%

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartado anterior.

HbA1c <6,1% vs. HbA1c >8%

- **Juicio:** Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartado anterior.

HbA1c <6,1% vs. HbA1c 7 - 7,9%

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

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

- **Juicio:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG tuvo en cuenta los siguientes aspectos en relación con la magnitud de los recursos requeridos (costes):

  1. La reducción de la HbA1c puede implicar el uso de mayores recursos cuanto más bajas sean las cifras objetivo.

  2. Existe un ahorro a medio-largo plazo debido a la reducción de cargas asistenciales, sobre todo en personas que parten de cifras muy altas de HbA1c. Pero se necesita una inversión mayor en recursos de enfermería y tecnología.

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:** Probablemente favorece la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que a mayores inversiones en recursos que permitan un mejor manejo de la HbA1c se prevé una acción más coste-efectiva, dados los altos costes que implica el manejo de las complicaciones en personas con cifras altas de HbA1c.

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 las variables socioeconómicas y el nivel educativo afectan al acceso en general de la atención.

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

- **Juicio:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que existen resistencias por parte de las personas con diabetes a la hora de realizar mayores esfuerzos en el manejo de la HbA1c debido al riesgo de hipoglucemias también a la carga de autocuidado, la incorporación de tecnología, etc. Esto se ve amplificado dado que las consecuencias de las hipoglucemias son más apreciables que las de la falta de alineación con los objetivos glucémicos, dado que éstas se manifiestan a largo plazo.

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 se dispone de todos los recursos necesarios.

5.2. Monitorización de glucosa

Pregunta para responder:

- En personas con DM1, ¿qué métodos de monitorización de glucosa son más efectivos y seguros?

Esta pregunta se dividió en las dos subpreguntas más específicas que se muestran a continuación, en función de las comparaciones sobre las que se ha identificado literatura científica con los criterios de selección establecidos:

- En personas con DM1, ¿debería usarse un sistema de monitorización continua de glucosa intersticial en tiempo real frente a la automonitorización de la glucosa en sangre capilar?
- En personas con DM1, ¿debería usarse un sistema de monitorización Flash (intermitente) frente a la automonitorización de la glucosa en sangre capilar?

5.2.1. Sistemas de monitorización continua de glucosa intersticial en tiempo real

Subpregunta

Subpregunta para responder:

- En personas con DM1, ¿debería usarse un sistema de monitorización continua de glucosa intersticial en tiempo real frente a la automonitorización de la glucosa en sangre capilar?

Contexto

La glucemia en personas sanas se mantiene dentro de unos márgenes muy estrechos porque el páncreas continuamente monitoriza la glucemia y libera la cantidad de insulina precisa en cada momento. En la DM1 la destrucción autoinmune del páncreas endocrino hace que se pierda la capacidad de liberar insulina según la glucemia existente, siendo difícil el manejo glucémico.

La hiperglucemia crónica favorece el desarrollo de complicaciones crónicas vasculares que disminuyen la calidad de vida y favorecen la mortalidad precoz. Actualmente, la estrategia que disminuye el riesgo de complicaciones es el tratamiento insulínico intensivo bien mediante infusor continuo de glucosa o mediante una pauta que combina 1-2 inyecciones de insulina intermedia o lenta (insulina basal) con la inyección de insulina de acción rápida y ultrarápida o bolo antes de cada comida (insulina prandial).

El tratamiento insulínico intensivo se apoya en la educación terapéutica en diabetes y en la auto monitorización frecuente de la glucemia. La determinación de glucemia capilar mediante tiras reactivas implica pincharse un dedo cada vez que se hace una lectura y limita la información de la glucemia al número de punciones capilares realizadas en el día. Por el contrario, los sistemas de monitorización continua de glucosa (MCG) posibilitan una información continua de los niveles de glucosa a lo largo del día, mejorando la toma de decisiones y el ajuste de dosis de insulina. Además, su sistema de alarmas es muy útil para poder corregir precozmente las hipoglucemias, especialmente las nocturnas.

Recomendaciones

1. En personas con DM1, se sugiere el uso de un sistema de monitorización continua de glucosa en tiempo real en lugar de la automonitorización de la glucosa en sangre capilar. [Débil a favor]

2. En personas con DM1 y riesgo de hipoglucemia grave, se recomienda el uso de un sistema de monitorización continua de glucosa en tiempo real en lugar de la automonitorización de la glucosa en sangre capilar. [Fuerte a favor]

3. En mujeres embarazadas con DM1, se recomienda el uso de un sistema de monitorización continua de glucosa en tiempo real en lugar de la automonitorización de la glucosa en sangre capilar. [Fuerte a favor]

Justificación

Se ha emitido una recomendación débil a favor del uso de sistemas de monitorización continua de glucosa en tiempo real (MCG-tr) en lugar de la automonitorización de la glucosa en sangre capilar en personas con DM1, independientemente de la edad y del grado de manejo glucémico previo, basándose en la evidencia disponible que sugiere beneficios clínicamente relevantes sin riesgos adicionales relevantes. Sin embargo, la certeza de la evidencia es muy baja, lo que justifica la recomendación débil.

El GAG reconoce que, en el contexto del SNS, existen distintos tipos de monitorización intersticial (MCGtr y sistemas Flash), ambos disponibles y financiados, cuya elección debe individualizarse según las características clínicas y las preferencias de la persona.

Por otro lado, para las personas con riesgo de hipoglucemia grave y en las mujeres embarazadas, se ha emitido una recomendación fuerte a favor del uso de MCG-tr. En estos grupos, la certeza de la evidencia es alta, lo que respalda con mayor firmeza la recomendación, dado que los beneficios potenciales del sistema superan claramente los riesgos. La distinción entre MCG-tr y sistemas Flash se mantiene porque la evidencia disponible que sustenta las recomendaciones procede principalmente de estudios realizados con MCG-tr.

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:** Para reducir el riesgo de aparición de complicaciones agudas y crónicas se requiere la determinación frecuente de los niveles de glucosa en sangre (160). Los sistemas de monitorización continua de glucosa están considerados como tecnologías mínimamente invasivas que proporcionan información periódica sobre los niveles de glucosa a nivel intersticial de manera sencilla e indolora, lo que permite una monitorización más frecuente por parte de la persona con diabetes y un mejor ajuste de la dosis de insulina necesaria para optimizar su propio manejo metabólico, favoreciendo la reducción de las complicaciones de la enfermedad a corto y largo plazo (161). Además, ayuda a disminuir el número diario de punciones digitales necesario para medir sus niveles de glucosa (162).

  La mayoría de estos dispositivos constan de un sensor, un transmisor y un receptor. Los sistemas de MCG-tr permiten lecturas directas desde el sensor al transmisor, proporcionando trazados de perfil de glucosa en tiempo real y de 24 horas. Algunos sistemas aún requieren calibración diaria mediante determinaciones de glucemia en sangre capilar. Estos dispositivos también permiten configurar alarmas para niveles altos o bajos de glucosa y, en ciertos modelos, alarmas predictivas que alertan cuando la glucosa intersticial aumenta o disminuye a una determinada velocidad de cambio.

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

b.1. Adultos

- **Juicio:** Moderado.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se consideraron tres ECA (DIAMOND, GOLD, SWITCH) (163–165) que incluyeron personas adultas con DM1 con manejo glucémico fuera del rango objetivo (n=472) en los que se comparó la efectividad de los sistemas MCG-tr frente a la automonitorización de la glucosa en sangre capilar. A continuación, se resumen los resultados por desenlace de interés:

Eventos de hipoglucemia grave

El sistema de MCG-tr no modifica de forma significativa la tasa de eventos de hipoglucemias graves a los 6 meses (Ratio de tasas de incidencia (RTI) = 0,28; IC95%: 0,07, 1,11).

Cetoacidosis diabética

La MCG-tr no modifica los eventos de cetoacidosis diabética a los 6 meses (RTI= 0,50; IC95%: 0,09, 2,73).

HbA1c

El sistema de MCG-tr reduce los niveles de HbA1c (MD $_{6\ meses}$ = -0,45%; IC95%: -0,54, -0,37), si bien, cruza uno de los umbrales de relevancia clínica establecidos (0,4%).

Calidad de vida

El sistema de MCG-tr para la DM1 no modifica los niveles de calidad de vida relacionada con la salud evaluada a través del cuestionario EQ-5D-5L (diferencia de media estandarizada (SMD, por sus siglas del inglés *standardized mean difference*): 0; IC95%: -0,33, 0,33). Sin embargo, sí se obtiene una mejora en la calidad de vida relacionada con la diabetes evaluada con la escala PAID (*Problem Areas in Diabetes Scale*) y el DSS (*Diabetes Distress Scale*) (SMD: 0,44; IC95%: 0,17, 0,71).

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

Si bien la evidencia en adultos con un manejo glucémico dentro de los objetivos establecidos es mucho más escasa, se han considerado dos ECA centrados en esta población.

En el primero (n=129) se compraró la MCG-tr frente a la automonitorización en sangre capilar (166). La MCG-tr redujo los niveles de HbA1c (MD 6 meses = -0,34%; IC95%: -0,49, -0,20; P<0,001). La MCG-tr también mejoró el tiempo en rango objetivo glucémico (71-180 mg/dl), que fue de 1063 (rango intercuartílico de 948-1185) frente a 949 (784-1106) minutos/día. Se registraron siete eventos de hipoglucemias graves en el grupo de MCG-tr (10%) y en el de automonitorización (11%), no habiendo diferencias significativas (P=1) entre ambos grupos. No se registraron otros eventos adversos.

En el ensayo REPLACE-BG (n=226) se comparó el uso de MCG-tr frente a MCG-tr con confirmación mediante automonitorización en sangre capilar (167). En este estudio no se encontraron diferencias en la HbA1c ni en el tiempo en rango objetivo glucémico (70 a 180 mg/dL). En cuanto a los eventos adversos, no hubo casos de cetoacidosis diabética en ninguno de los dos grupos y no se observaron eventos de hipoglucemia grave en el grupo de MCG-tr, frente a un solo evento en el grupo de MCG-tr junto a automonitorización.

- **Consideraciones adicionales:** El estudio GOLD (164) recibió financiación de la empresa Dexcom, aunque no participó en el diseño, recopilación, gestión, análisis, interpretación y preparación del manuscrito. En el estudio DIAMOND (163), Dexcom proporcionó fondos para la realización del estudio a cada institución. El estudio SWITCH (165) fue financiado por Medtronic.

b.2. Adultos con riesgo de hipoglucemia grave

- **Juicio:** Grande.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se consideraron dos ECA (IN CONTROL e HypoDE) (168,169) en los que se comparó la efectividad de los sistemas MCG-tr frente a la automonitorización de la glucosa en sangre capilar y que incluyeron a 201 personas adultas con DM1 y riesgo de hipoglucemia grave. Estas personas presentaban una conciencia reducida de la hipoglucemia, identificada por una puntuación total de cuatro o más en el cuestionario de percepción de hipoglucemia.

  A continuación, se resumen los resultados por desenlace de interés:

  Eventos de hipoglucemia grave

  El sistema de MCG-tr reduce los eventos de hipoglucemia grave (RTI= 0,39; I95% 0,24, 0,65).

  Cetoacidosis

  No se observó ningún evento en los estudios considerados.

  HbA1c

  El sistema de MCG-tr no modifica los niveles de HbA1c ($MD_{6\ meses}$ = -0,01%; IC95%: -0,07, 0,09).

  Calidad de vida:

  En relación a la calidad de vida, el sistema de MCG-tr no modifica los niveles de calidad de vida relacionada con la diabetes (mediana= 2,0 vs. 2,1). Tampoco modifica la calidad de vida general a los 6 meses (mediana 1,0 vs. 1,0).

- **Consideraciones adicionales:** El estudio HypoDE (169) recibió financiación de Dexcom aunque no participó en el diseño, recopilación y análisis de los datos, interpretación o redacción del manuscrito. Por su parte, el estudio IN CONTROL (168) recibió apoyo para la investigación y honorarios de Dexcom, Medtronic, Abbot, Roche Diabetes Care y Senonics.

b.3. Niños y adolescentes

- **Juicio:** Moderado.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se consideraron dos ECA en los que se comparó la efectividad de los sistemas MCG-tr frente a la automonitorización de la glucosa en sangre capilar (170,171) y que incluyeron

niños y adolescentes con manejo glucémico dentro de objetivos (n=125). Un ECA incluyó niños y adolescentes entre 2-12 años y a uno de sus padres (171), mientras que el otro ECA (estudio SWITCH) incluyó niños y adolescentes entre 6 y 18 años (170).

A continuación, se resumen los resultados por desenlace de interés:

HbA1c

El sistema de MCG-tr reduce los niveles de HbA1c por encima del umbral de relevancia clínica establecido a los 6 meses (MD: -0,46%; IC95%: -0,66, -0,26), si bien, el IC95% cruza dicho umbral.

Calidad de vida

El sistema de MCG-tr no modifica los niveles de calidad de vida general a los 6 meses cuando es informada por los niños (SMD: -0,06; IC95%: -0,39, 0,26), ni cuando es informada por los padres (SMD: 0,51; IC95%: -0,06, 1,07).

b.4. Mujeres embarazadas

- **Juicio:** Grande.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se consideró un ECA en el que se comparó la efectividad de los sistemas de MCG-tr frente a la automonitorización de la glucosa en sangre capilar y que incluyó mujeres con DM1 (n=325), de las cuales 215 eran madres gestantes y 110 mujeres que estaban planeando un embarazo (172).

  A continuación, se resumen los resultados por desenlace de interés:

  Desenlaces de la madre

  HbA1c, %

  El sistema de MCG-tr no modifica los niveles de HbA1c a las 34 semanas (MD: -0,19%; IC95%: -0,34, -0,03).

  Hipoglucemia grave

  El sistema de MCG-tr no modifica la hipoglucemia grave a las 34 semanas (RR: 0,87; IC95: 0,49, 1,53).

  Cetoacidosis

  El sistema de MCG-tr no modifica la cetoacidosis a las 34 semanas (RR: 0,65; IC95: 0,09, 4,51).

  Preeclampsia

  El sistema de MCG-tr no modifica la preeclampsia (RR: 0,51; IC95%: 0,24, 1,08).

Estancia hospitalaria

El sistema MCG-tr no modifica los días de estacia hospitalaria (MD: 0,70; IC95%: -2,26, 0,86).

Desenlaces del recién nacido

Estancia hospitalaria

El sistema MCG-tr reduce los días de estancia hospitalaria (MD: -0,90, IC95%: -2,76, 0,96), aunque el IC95% cruza uno de los umbrales de relevancia clínica establecidos.

Ingreso en unidad de cuidados intensivos neonatales de duración > 24 horas

El sistema MCG-tr reduce los ingresos en unidad de cuidados intensivos >24 horas (RR: 0,63; IC95%: 0,42, 0,93), aunque el IC95% cruza uno de los umbrales de relevancia clínica establecidos.

Síndrome de dificultad respiratoria

El sistema MCG-tr no modifica las tasas de síndrome de dificultad respiratoria (RR: 1,00; IC95%: 0,41, 2,41).

Macrosomía

El sistema MCG-tr no modifica las tasas de macrosomía (RR: 0,85: IC95%: 0,53, 1,38).

Nacimiento pretérmino (< 34 semanas)

El sistema MCG-tr no modifica las tasas de nacimiento pretérmino (RR: 0,48; IC95%: 0,17, 1,34).

Nacimiento pretérmino (< 37 semanas)

El sistema MCG-tr no modifica las tasas de nacimiento pretérmino (RR: 0,90, IC95%: 0,64, 1,26).

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que la magnitud de los efectos es grande porque la reducción de los ingresos en unidad de cuidados intensivos neonatales es importante, aunque cruce el umbral de relevancia clínica establecido.

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

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** ver apartado anterior.

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

d.1. Adultos con manejo glucémico fuera del rango objetivo

- **Juicio:** Muy baja.

- **Evidencia procedente de la investigación:** El GAG considera la certeza global en la evidencia muy baja (ver valoración perfil GRADE). La valoración por desenlace se resume a continuación:

  Eventos de hipoglucemia grave: Calidad de la evidencia baja. Limitaciones por riesgo de sesgo.

  Cetoacidosis: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones por riesgo de sesgo y que el IC95% cruza ambos umbrales clínicos.

  HbA1c: Calidad de la evidencia baja. Limitaciones por riesgo de sesgo y que el IC95% cruza ambos umbrales.

  Calidad de vida específica de diabetes: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones por riesgo de sesgo, heterogeneidad en la estimación y los tamaños muestrales son pequeños (< 400).

d.2. Adultos con riesgo de hipoglucemia

- **Juicio:** Baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:** El GAG considera la certeza global en la evidencia baja (ver valoración perfil GRADE). La valoración por desenlace se resume a continuación:

  Hipoglucemia grave: Calidad de la evidencia baja. Limitaciones por riesgo de sesgo y tamaños muestrales pequeños (<400).

  Cetoacidosis: Cetoacidosis diabética. Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones por riesgo de sesgo y que el IC95% cruza ambos umbrales clínicos.

  HbA1c: Calidad de la evidencia baja. Limitaciones por riesgo de sesgo y que el IC95% cruza ambos umbrales clínicos y tamaño muestral pequeño (<400).

  Calidad de vida específica de diabetes: Calidad de la evidencia baja. Limitaciones por riesgo de sesgo y tamaño muestral pequeño (<400).

  Calidad de vida general: Calidad de la evidencia baja. Limitaciones por riesgo de sesgo y tamaño muestral pequeño (<400).

d.3. Niños y adolescentes

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

  HbA1c: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones por riesgo de sesgo y que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (MD = ± 0,40%). Fuerte diferencias de efectos, intervalos no separados.

  Calidad de vida específica de la diabetes: Calidad de la evidencia baja. Limitaciones por riesgo de sesgo y que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido.

Calidad de vida general: Calidad de la evidencia baja. Limitaciones por riesgo de sesgo y que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (MD: ± 0,50).

Calidad de la vida general (padres): Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones por riesgo de sesgo, tamaño muestral pequeño (<400). Fuerte diferencias de efectos, intervalos no separados.

Calidad de la vida general (impacto familiar): Calidad de la evidencia baja. Limitaciones por riesgo de sesgo. Fuerte diferencia de efectos, intervalos no solapados.

d.4. Mujeres embarazadas

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

Desenlaces de la madre

HbA1c: Calidad de la evidencia alta.

Hipoglucemia grave: Calidad de la evidencia baja. Limitaciones debido a que el IC95% cruza ambos umbrales de relevancia clínica establecido (25%).

Cetoacidosis: Calidad de la evidencia baja. Limitaciones debido a que el IC95% cruza ambos umbrales de relevancia clínica establecido (25%).

Preeclampsia: La calidad de la evidencia es baja. Limitaciones debido a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (25%).

Estancia hospitalaria: La calidad de la evidencia es moderada. Limitaciones debido a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (25%).

Desenlaces del bebe

Estancia hospitalaria: La calidad de la evidencia es moderada. Limitaciones debido a que le IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (25%).

Ingreso en unidad de cuidados intensivos neonatales >24: La calidad de la evidencia es moderada. Limitaciones debido a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (25%).

Ingreso en unidad de cuidados intensivos >24: La calidad de la evidencia es moderada. Limitaciones debido a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (25%).

Síndrome de dificultad respiratoria: La calidad de la evidencia es moderada. Limitaciones debido a que el IC95% cruza ambos umbrales de relevancia clínica establecidos.

Macrosomía: La calidad de la evidencia es moderada. Limitaciones debido a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (25%).

Nacimiento pretérmino (< 34 semanas): La calidad de la evidencia es moderada. Limitaciones debido a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (25%).

Nacimiento pretérmino (< 37 semanas): La calidad de la evidencia es moderada. Limitaciones debido a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (25%).

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:** Adultos: Probablemente favorece la intervención.

  Adultos con riesgo de hipoglucemia: Favorece la intervención.

  Niños y adolescentes: Probablemente favorece la intervención.

  Mujeres embarazadas: Favorece la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartados anteriores.

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

- **Juicio:** Moderado.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

  Adultos con manejo glucémico fuera del rango objetivo: El impacto presupuestario en 5 años que supondría para el SNS la implementación del sistema de MCG-tr se estimó en aproximadamente 248 millones de euros en población con manejo inadecuado de glucemia (77).

  Adultos con riesgo de hipoglucemia: El impacto presupuestario en 5 años que supondría para el SNS la implementación del sistema de MCG-tr se estimó en 33 millones en población en riesgo de hipoglucemia.

Niños y adolescentes: No se encontró evidencia disponible.

Mujeres embarazadas: No se encontró evidencia disponible.

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

- **Juicio:**

  Adultos con manejo glucémico fuera del rango objetivo: Baja.

  Adultos con riesgo de hipoglucemia: Baja.

  Niños y adolescentes: Muy baja.

  Mujeres embarazadas: Muy baja.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Desde la perspectiva del SNS español, la MCG-tr es una alternativa coste-efectiva en comparación con la automonitorización de glucosa en sangre capilar (AMGS) en personas con DM1 y riesgo de hipoglucemia. Sin embargo, este resultado presenta cierta incertidumbre, ya que se estima que la probabilidad de que la monitorización de la glucosa en sangre sea coste-efectiva apenas supera el 50%.

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

i.1. Adultos con manejo glucémico fuera del rango objetivo

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se identificaron 12 estudios, 10 foráneos y dos españoles realizados por el SESCS-RedETS, donde uno es una actualización en 2020 del otro. Para el análisis se consideró únicamente el estudio español más reciente (77). Desde la perspectiva del SNS español, la MCG-tr no es una alternativa coste-efectiva en comparación con AMGS en población con DM1 y manejo inadecuado de la glucemia, ya que la ratio coste-efectividad incremental (RCEI) se estimó en 44.831 €/años de vida ajustados por calidad (AVAC).
- **Consideraciones adicionales:** Es posible que la actualización de los precios haya cambiado la RCEI de la tecnología.

i.2. Adultos con riesgo de hipoglucemia

- **Juicio:** Favorece la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se identificaron 12 estudios, 10 foráneos y dos españoles realizados por el SESCS-RedETS, donde uno es una actualización en 2020 del otro. Para el análisis se consideró únicamente el estudio español más reciente (77). Desde la perspectiva del SNS español, la MCG-tr es una alternativa coste-efectiva en comparación con AMGS en

población con DM1 y con riesgo de hipoglucemia, ya que la RCEI se estimó en 15.024 €/AVAC.

i.3. Niños y adolescentes

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

i.4. Mujeres embarazadas

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se encontró evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** Existe una reducción de los ingresos en la unidad de cuidados intensivos.

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

- **Juicio:** Varia.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Los dispositivos no siempre son financiados por los sistemas y seguros de salud. Asimismo, la capacitación de usuarios y personal sanitario para el uso adecuado del sistema MCG-tr conlleva costes económicos que pueden comprometer la equidad en el acceso si no se cuenta con cobertura sanitaria.
- **Consideraciones adicionales:** Los criterios de indicación/financiación pueden cambiar en función de las CCAA.

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

- **Juicio:**

  Adultos con manejo glucémico fuera del rango objetivo: Sí.

  Adultos con riesgo de hipoglucemia: Sí.

  Niños y adolescentes: Varía.

  Mujeres embarazadas: Sí.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Los dispositivos MCG-tr son, en general, aceptables para pacientes y cuidadores. Mejoran el bienestar emocional debido a la sensación de libertad y confianza que les aporta, disminuyendo la incertidumbre y la ansiedad, lo que mejora el estado de ánimo (173–175).
- **Consideraciones adicionales:** Según el consenso de la ADA (63), algunos usuarios no encuentran los dispositivos MGC-TR útiles, ya que sienten que no lo necesitan o lo encuentran estresante porque no les gusta estar conectados a un dispositivo que les recuerda constantemente su diabetes o se sienten agotados por las alarmas (fatiga de alarma).

En adolescentes, la aceptabilidad de estos dispositivos es variable por cuestiones de estética, a pesar de que suelen ser menos visibles en el día a día en comparación con otros sistemas de monitorización. Además, el posible control parental de su actividad puede influir en su aceptación.

Por último, la aceptabilidad de estos dispositivos puede verse limitada en personas con dificultades para manejar dispositivos tecnológicos. Esto podría incluir a personas de mayor edad, aquellos con menor experiencia en el uso de tecnología, o personas con condiciones que afecten su destreza manual o cognitiva. Es fundamental considerar estas barreras al recomendar o implementar estas herramientas, y, en su caso, proporcionar un apoyo educativo adecuado para maximizar su utilización efectiva y su integración en el manejo cotidiano de la diabetes.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** El sistema de implementación en los hospitales y centros sanitarios para solicitar y retirar los sensores y otros consumibles puede resultar poco práctico en algunos casos. Esta situación puede ocasionar que las personas con DM1 dejen de usar el sistema de monitorización durante algún tiempo (175,176).
- **Consideraciones adicionales:** Según la ADA (63), la mayoría de las personas con DM1 pueden beneficiarse de los sistemas de monitorización continua con una educación adecuada y continua.

5.2.2. Sistemas de monitorización Flash (intermitente) de glucosa intersticial

Subpregunta para responder:

- En personas con DM1, ¿debería usarse un sistema de monitorización Flash (intermitente) frente a la automonitorización de la glucosa en sangre capilar?

Contexto

La monitorización continua de la glucosa puede prevenir los periodos de hipoglucemia e hiperglucemia, ya que alerta a la persona con diabetes de las fluctuaciones en sus niveles de glucosa. Además, permite una rápida actuación mediante una administración más precisa de la insulina. Dentro de los sistemas de monitorización de glucosa, los sistemas Flash o intermitentes proporcionan información puntual a la persona sobre su nivel de glucosa actual (160), contribuyendo a la optimización del propio manejo metabólico (161).

Los sistemas de monitorización Flash han evolucionado significativamente desde su introducción. Inicialmente, estos dispositivos requerían que el usuario escaneara el sensor con un lector o un teléfono móvil para obtener las lecturas de glucosa intersticial, lo que los diferenciaba de los sistemas de MCG. Sin embargo, los modelos más recientes han incorporado la transmisión automática de datos en tiempo real a dispositivos móviles, acercándose en funcionalidad a los MCG. A pesar de estos avances, sigue habiendo personas que utilizan versiones que requieren escaneo para acceder a las mediciones, lo que justifica la inclusión de estos sistemas en la presente Guía.

Recomendaciones

1. En personas con DM1, se sugiere el uso de un sistema de monitorización de glucosa mediante sensores (tipo Flash) frente a la automonitorización de la glucosa en sangre capilar. [Débil a favor]

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil a favor del uso de sistemas de monitorización de glucosa mediante sensores (tipo Flash) frente a la automonitorización de la glucosa en sangre capilar en personas con DM1. La evidencia disponible sugiere beneficios clínicamente relevantes en algunos desenlaces, como la reducción del tiempo en hipoglucemia y la mejora de la comodidad y satisfacción con el tratamiento, sin un aumento de efectos indeseables. No obstante, los resultados sobre la HbA1c y otros desenlaces clínicos son inciertos o de pequeña magnitud, y la certeza global de la evidencia es baja o muy baja, principalmente debido a las limitaciones metodológicas de los estudios disponibles y al uso de versiones iniciales del dispositivo sin alarmas de hipoglucemia.

El GAG ha considerado que, aunque la magnitud de los efectos es moderada y los riesgos son mínimos, la incertidumbre sobre la solidez de la evidencia justifica una recomendación débil. Además, el sistema Flash está financiado por el SNS, su implementación es factible y su uso es bien aceptado por las personas con DM1 y los profesionales sanitarios.

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:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Para reducir el riesgo de aparición de complicaciones agudas y crónicas se requiere la determinación frecuente de los niveles de glucosa en sangre (160). Los sistemas de monitorización continua de glucosa están considerados como tecnologías mínimamente invasivas que proporcionan información periódica sobre los niveles de glucosa a nivel intersticial de manera sencilla e indolora, lo que permite una monitorización más frecuente por parte de la persona con DM1 y un mejor ajuste de la dosis de insulina necesaria para optimizar su propio manejo metabólico, favoreciendo la reducción de las complicaciones de la enfermedad a corto y largo plazo (161). Además de ayudar a disminuir el número diario de punciones digitales necesario para medir sus niveles de glucosa (162).

  La mayoría de estos dispositivos constan de un sensor, un transmisor y un receptor. Los sistemas de monitorización Flash o intermitente proporcionan información puntual a la persona sobre su nivel de glucosa actual, junto con una flecha de tendencia que indica la velocidad de cambio de la glucosa intersticial. Estos dispositivos muestran un trazado de las últimas 8 horas, pero si la persona realiza escaneos más frecuentes (en menos de 8 horas), el sistema puede presentar trazados que abarcan un periodo de tiempo mayor. Este sistema no requiere calibración mediante la medición de la glucosa capilar.

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

b.1. Niños y adolescentes con manejo glucémico fuera del rango objetivo

- **Juicio:** Moderado.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se consideró un estudio observacional que incluyó niños entre 4 y 12 años y adolescentes entre 13 y 17 años con DM1 (n=156), junto a sus padres, madres y tutores (81). De estas personas con DM1, 88 tenían valores basales de HbA1c fuera del rango objetivo. En todos ellas se evaluó la primera versión FreeStyle Libre® (FSL) de Abbott, la cual proporciona información puntual al usuario sobre su nivel de glucosa actual, así como una flecha de tendencia que indica la tasa de cambio de la glucosa intersticial, además del trazado de las últimas 8 horas, pero no emite alarmas de glucosa. A continuación, se resumen los resultados por desenlace de interés:

  <u>HbA1c</u>

  Los niveles de HbA1c se reducen a los tres, seis y 12 meses con respecto a la medición basal. En los tres meses ($Media_{3\ meses}$=8,18% vs. $Media_{basal}$= 8,65%); en los seis meses ($Media_{6\ meses}$=8,14% vs. $Media_{basal}$= 8,65%) y en los 12 meses ($Media_{6\ meses}$=8,20% vs. $Media_{basal}$= 8,65%).

Hipoglucemia grave

El sistema de monitorización Flash aumenta la media de eventos de hipoglucemia grave tanto autoinformados ($Media_{12\ meses}$= 31% vs. $Media_{basal}$=23%) como a través de la historia clínica ($Media_{12\ meses}$=21,0% vs. $Media_{basal}$= 14,8%) a los 12 meses.

Eventos de Cetoacidosis

En 1 de 88 menores en los que se empleó un sensor tipo Flash, se presentó cetoacidosis leve o moderada.

Calidad de vida

No se producen cambios.

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

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que los resultados observados en el estudio deben interpretarse en el contexto de la evolución tecnológica de los sistemas de monitorización Flash de glucosa. El dispositivo evaluado en dicho estudio no disponía de alarmas para la detección de hipoglucemias, lo que podría haber influido en el aumento de eventos de hipoglucemia grave informados tanto por los pacientes como en la historia clínica.

  Las versiones más recientes de estos sistemas incorporan alarmas personalizables que alertan sobre niveles críticos de glucosa. Estudios observacionales recientes sugieren que estas mejoras tecnológicas podrían asociarse con una reducción de hipoglucemias y un mayor tiempo en rango (177,178). No obstante, la certeza de la evidencia sigue siendo baja y procede fundamentalmente de estudios observacionales, por lo que la magnitud de los beneficios y su impacto clínico deben interpretarse con precaución.

b.2. Niños y adolescentes con manejo glucémico dentro de objetivos

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se consideró el mismo estudio observacional anterior, que incluyó niños entre 4 y 12 años y adolescentes entre 13 y 17 años con DM1 (n=156), junto a sus padres, madres y tutores (81). De estas personas con DM1, 68 tenían valores basales de HbA1c dentro del rango recomendado.

  A continuación, se resumen los resultados por desenlace de interés:

  HbA1c

  Los niveles de HbA1c se incrementaron a los tres, seis y 12 meses con respecto a la medición basal en el modelo de regresión múltiple (p<0,001). En los tres meses ($Media_{3\ meses}$=6,86% vs. $Media_{basal}$= 6,82%); en los seis meses ($Media_{6\ meses}$=6,96% vs. $Media_{basal}$= 6,82%) se produjo un incremento de 0,11% de la

HbA1c. En los 12 meses ($Media_{12\ meses}$=7,14% vs. Media $_{basal}$= 6,82%) un incremento de 0,29%.

Hipoglucemias graves

El sistema de monitorización Flash no modifica los eventos de hipoglucemia grave cuando son informados a través de la historia clínica (0%; -32,0, 32,0). Sin embargo, cuando son autoinformados se reduce.

Eventos de cetoacidosis

En 1 de 68 menores mostró eventos de cetoacidosis leve o moderada.

Calidad de vida

En relación a la calidad de vida de la puntuación escala visual analógica (EVA), el sistema Flash reduce la media a los 12 meses con respecto a la media basal (Media $_{12\ meses}$ =81,29 vs. Media $_{Basal}$ =86,76).

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

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que los resultados observados en el estudio deben interpretarse en el contexto de la evolución tecnológica de los sistemas de monitorización Flash de glucosa. El dispositivo evaluado en dicho estudio no disponía de alarmas para la detección de hipoglucemias, lo que podría haber influido en el aumento de eventos de hipoglucemia grave informados tanto por los pacientes como en la historia clínica.

  Las versiones más recientes de estos sistemas incorporan alarmas personalizables que alertan sobre niveles críticos de glucosa. Estudios observacionales recientes sugieren que estas mejoras tecnológicas podrían asociarse con una reducción de hipoglucemias y un mayor tiempo en rango (177,178). No obstante, la certeza de la evidencia sigue siendo baja y procede fundamentalmente de estudios observacionales, por lo que la magnitud de los beneficios y su impacto clínico deben interpretarse con precaución.

b.3. Adultos con manejo glucémico dentro de objetivos

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se consideró un ECA que incluyó personas adultas con valores de HbA1c dentro del rango recomendado (n=241) y en el que se comparó la efectividad del sistema de monitorización FSL frente a la automonitorización de glucosa con sangre capilar (179). No se proporciona información sobre la versión del sistema FSL evaluado. Sin embargo, dado el año de publicación del artículo, se puede asumir que corresponde a la primera versión.

  A continuación, se resumen los resultados por desenlace de interés:

HbA1c

El sistema de monitorización Flash no modifica la HbA1c a los 6 meses (MD: 0,00%; IC95%; -0,11, 0,12).

Calidad de vida

El sistema de monitorización Flash no modifica los niveles de calidad de vida.

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

- **Consideraciones adicionales:** El estudio fue financiado por Abbot.

b.4. Mujeres embarazadas

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se consideró un ECA en el que se comparó la efectividad del sistema de monitorización Flash FSL frente a la automonitorización de glucosa en sangre y que incluyó mujeres embarazadas (n=40) (180), de las que 34 tenían DM1 y sies DM2, y un estudio observacional (181) con 300 mujeres embarazadas con DM1 que incluye desenlaces importantes que no están informado en el ECA.

  A continuación, se resumen los resultados por desenlace de interés:

  Desenlaces de la madre

  Nacimiento pretérmino (<37 semanas)

  El sistema Flash no modifica las tasas de nacimiento pretérmino (RR: 0,65; IC95%: 0,25, 1,70), aunque el IC95% cruza uno de los umbrales de relevancia clínica establecidos.

  HbA1c

  El sistema Flash no modifica los niveles de HbA1c en el primer trimestre de embarazo (DM: -0,1%; IC95%: -0,87, 0,67), como tampoco en el segundo trimestre (MD: -0,2%; IC95%: -0,9, 0,5) ni el tercer trimestre de embarazo (MD: 0,00%; IC95%: -0,49, 0,49).

  Hipoglucemias graves

  El sistema Flash no modifica el riesgo de hipoglucemias graves (RR: 1,35; IC95%: 0,60, 3,13).

  Preeclampsia

  El sistema Flash no modifica las tasas de preeclampsia (RR: 0,66; IC95%: 0,34, 1,27).

  Desenlaces del recién nacido

  Síndrome de dificultad respiratoria

  El sistema Flash no modifica el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria (RR: 0,90; IC95%:0,06, 13,48).

Macrosomía

El sistema Flash no modifica las tasas de macrosomía (RR: 1,13; IC95%: 0,35, 3,60).

Nacimiento pretérmino (<34 semanas)

El sistema Flash no modifica las tasas de nacimiento pretérmino (<34 semanas) (RR: 1,25; IC95%:0,41, 3,79).

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

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

- **Juicio:**

  Niños y adolescentes con manejo glucémico fuera del rango objetivo: Desconocido.

  Niños y adolescentes con manejo glucémico dentro de objetivos: Desconocido.

  Adultos con manejo glucémico dentro de objetivos: Pequeño.

  Mujeres embarazadas: Insignificante.

- **Evidencia procedente de la investigación:** En el ECA que incluye personas con DM1 y manejo glucémico dentro de objetivos (179), diez participantes informaron de 13 eventos adversos relacionados con el sensor: cuatro eventos de alergia (uno grave, tres moderados); una persona mostró picazón (leve); otra erupción (leve); cuatro síntomas en el lugar de inserción (graves); dos eritemas (uno grave y otro leve); y un edema (moderado). Nueve participantes informaron de diez eventos adversos graves (cinco en cada grupo); Ninguno estaba relacionado con el dispositivo.

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

d.1. Niños y adolescentes con manejo glucémico fuera del rango objetivo

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

  HbA1c: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones debido a que los tamaños muestrales son pequeños.

  Eventos de hipoglucemia grave: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones debido a que los tamaños muestrales son pequeños.

  Eventos de cetoacidosis: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones debido a que los tamaños muestrales son pequeños.

Calidad de vida: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones debido a que los tamaños muestrales son pequeños.

d.2. Niños y adolescentes con manejo glucémico dentro de objetivos

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

  HbA1c: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones debido a que los tamaños muestrales son pequeños (< 400).

  Eventos de hipoglucemia grave: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones debido a que los tamaños muestrales son pequeños (< 400).

  Eventos de cetoacidosis: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones debido a que los tamaños muestrales son pequeños (< 400).

  Calidad de vida: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones debido a que los tamaños muestrales son pequeños (< 400).

d.3. Adultos con manejo glucémico dentro de objetivos

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

  HbA1c: La calidad de la evidencia es baja. Limitaciones debido a que los tamaños muestrales son pequeños (< 400).

  Calidad de vida: La calidad de la evidencia es alta. Limitaciones debido a que los tamaños muestrales son pequeños (< 400).

d.4. Mujeres embarazadas

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

  Desenlaces de la madre

  Nacimiento pretérmino (<37 semanas): La calidad de la evidencia es baja. Evidencia procedente del ECA. Limitaciones debido a que el IC95% cruza ambos umbrales de relevancia clínica (25%).

  HbA1c: La calidad de la evidencia es muy baja. Evidencia procedente del estudio observacional. Limitaciones debido a que el IC95% cruza ambos umbrales de relevancia clínica establecidos (0,4%).

Hipoglucemias graves: La calidad de la evidencia es muy baja. Evidencia procedente del estudio observacional. Limitaciones debido a que el IC95% cruza ambos umbrales de relevancia clínica establecidos (25%).

Preeclampsia: La calidad de la evidencia es muy baja. Evidencia procedente del estudio observacional. Limitaciones debido a que el IC95% cruza ambos umbrales de relevancia clínica establecidos (25%).

Desenlaces del recién nacido

Síndrome de dificultad respiratoria: La calidad de la evidencia es baja. Evidencia procedente del ECA. Limitaciones debido a que el IC95% cruza ambos umbrales de relevancia clínica establecidos (25%).

Macrosomía: La calidad de la evidencia es baja. Evidencia procedente del ECA. Limitaciones debido a que el IC95% cruza ambos umbrales de relevancia clínica establecidos (25%).

Nacimiento pretérmino (<34 semanas): La calidad de la evidencia es muy baja. Evidencia procedente del estudio observacional. Limitaciones debido a que el IC95% cruza uno de los umbrales de relevancia clínica establecidos (25%).

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

- **Juicio:**

  Niños y adolescentes con manejo glucémico fuera del rango objetivo: No hay variabilidad o incertidumbre importante.

  Niños y adolescentes con manejo glucémico dentro de objetivos: No hay variabilidad o incertidumbre importante.

  Adultos con manejo glucémico dentro de objetivos: No hay variabilidad o incertidumbre importante.

  Mujeres embarazadas: No hay variabilidad o incertidumbre importante.

- **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:**

  Niños y adolescentes con manejo glucémico fuera del rango objetivo: Probablemente favorece a la intervención.

Niños y adolescentes con manejo glucémico dentro de objetivos: Probablemente favorece a la intervención.

Adultos con manejo glucémico dentro de objetivos: Probablemente favorece a la intervención.

Mujeres embarazadas: Desconocido.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartados anteriores.
- **Consideraciones adicionales:** Para el juicio sobre los adultos con un manejo glucémico dentro de objetivos, el GAG ha valorado que el estudio considerado muestra que el sistema de monitorización Flash no modifica la HbA1c, lo que indica que no tiene un impacto negativo en el manejo glucémico en esta población. Esto es relevante porque algunos métodos de monitorización pueden generar estrés o cambios en la conducta que afecten negativamente el manejo de la diabetes. Además, evidencia de alta calidad sugiere que la monitorización Flash no deteriora la calidad de vida, lo que indica que su uso no supone una carga adicional significativa. El GAG también ha tenido en cuenta que es posible que el sistema de monitorización Flash aporte otros beneficios, como una mayor comodidad, menos punciones capilares y un mejor conocimiento de los patrones de glucosa, lo que puede mejorar la toma de decisiones en el día a día. Además, la tecnología ha mejorado desde la realización del ECA considerado. Los sistemas actuales incluyen alarmas y otras funciones avanzadas que pueden proporcionar un beneficio adicional en la prevención de hipoglucemias y una mayor seguridad para los usuarios. Por último, en la práctica clínica no se han identificado efectos adversos graves asociados al uso del sistema, y su implementación podría facilitar el manejo de la diabetes sin aumentar el riesgo de complicaciones.

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

- **Juicio:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Según el informe técnico del estudio de monitorización tras la introducción en el SNS del sistema Flash para la DM1, el análisis de impacto presupuestario estima un ahorro potencial de la introducción del sistema FSL de aproximadamente el 8% anual al quinto año de su introducción en el SNS. Esto se traduce en un ahorro anual de 1.802.989 € a los 5 años. Los factores que más influyen en el impacto presupuestario son el número de personas candidatas a utilizar el dispositivo FSL, el número de tiras reactivas y lancetas empleadas en la automonitorización de glucosa en sangre y el coste total del FSL directamente relacionado con la vida útil del sensor, estimada en el caso base en 14 días (81).

  De forma consistente con estos resultados, un estudio patrocinado por el fabricante concluye que el uso del sistema de monitorización flash de glucosa

FreeStyle Libre 2 en adultos con DM1 tratados con múltiples dosis de insulina reduce significativamente los costes asociados. En comparación con la automonitorización capilar, supone un ahorro medio de 1.911 € por paciente y año, lo que podría traducirse en hasta 1,9 millones de euros anuales de ahorro para cada 1.000 pacientes tratados (182).

- **Consideraciones adicionales:** Existe variabilidad entre las CCAA.

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

- **Juicio:** Baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La estimación presentada es tentativa y requiere ser tomada con cautela ya que se basa en una serie de supuestos, costes medios estimados e información epidemiológica limitada.

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:** Se identificaron ocho estudios, tres foráneos y cinco españoles. La única evaluación económica completa identificada para España es la de Casado et al., informada en un informe de ETS de SESCS-RedETS en 2016 (78). Según Casado et al., la RCEI que resulta de la comparación del sistema Flash y la MCG es 13540 €/AVAC en personas con DM1 con múltiples dosis de inyecciones de insulina.

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

- **Juicio:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Las diferencias en el nivel educativo, la alfabetización digital en salud, la formación diabetológica o la carga de tiempo necesario para la gestión ampliada de la DM1 pueden afectar el uso del sistema Flash (81).
- **Consideraciones adicionales:** La sanidad pública española cubre dos sensores (Flash) por mes. Cuando se originan fallos en los mismos, los usuarios pueden pedir la reposición por parte del proveedor de la tecnología.

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

- **Juicio:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Las personas con DM1 que utilizan los sistemas de monitorización Flash muestran un uso elevado del

dispositivo, con más de un 80% de tiempo de uso del sensor y casi 10 escaneos al día (81).

- **Consideraciones adicionales:** En adolescentes la aceptabilidad es variable por cuestiones de estética, pero también por el posible control parental de su actividad.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** En los estudios revisados, realizados en contextos distintos al español (175,176), se identificaron limitaciones relacionadas con la logística de dispensación y reposición de sensores en algunos centros sanitarios, lo que podía afectar la continuidad de uso.
- **Consideraciones adicionales:** En la actualidad, la financiación del sistema de monitorización Flash por el SNS y la implantación progresiva de distintos modelos de distribución, incluyendo el envío domiciliario en varias comunidades autónomas, han mejorado su accesibilidad y factibilidad, aunque persiste cierta variabilidad organizativa entre territorios.

  Según la ADA (63), la mayoría de las personas con DM1 pueden beneficiarse de los sistemas de monitorización Flash con una educación adecuada y continua.

5.3. Administración y dosificación de insulina

El principal reto de la insulinoterapia en la DM1 es imitar la secreción endógena de insulina, prácticamente inexistente en quienes sufren la enfermedad, para obtener una glucosa lo más cercana posible a la normalidad. La vía de administración de la insulina suele ser subcutánea, aunque han sido utilizadas también la vía inhalatoria (183) y la vía intraperitoneal (184), menos establecidas clínicamente.

Existe evidencia de que una insulinoterapia más fisiológica y un manejo glucémico más estricto reducen la incidencia de complicaciones crónicas de la diabetes (46). La administración de la insulina se realiza mediante una combinación de 1-2 inyecciones de insulina intermedia o lenta (insulina basal) y de una inyección de insulina rápida o bolo antes de cada ingesta (insulina prandial), o mediante la infusión continua de insulina rápida utilizando una bomba de perfusión continua. Ésta última, es programada para administrar insulina de forma continua a una velocidad predeterminada y ajustable manualmente; y, antes de cada comida, el/la usuario/a administra un bolo en función de la glucosa medida y la ingesta programada. Más recientemente, la insulina administrada de forma continuada (fuera de las comidas) puede automatizarse utilizando un controlador que ajusta la velocidad de infusión a la glucosa medida por un sensor de glucosa intersticial y a las predicciones hechas por el sistema respecto a las

concentraciones de glucosa esperadas los siguientes minutos. Estos sistemas, conocidos como sistemas híbridos de asa cerrada o sistemas de liberación automatizada de insulina, están siendo implementados progresivamente en la práctica clínica habitual (185,186).

Hasta la fecha, la eficacia y la seguridad de estos métodos no se han documentado de forma adecuada en personas con DM1. En esta pregunta se analizan los métodos de administración y dosificación de insulina en personas con DM1.

Para el análisis de los métodos de administración y dosificación de insulina se desarrollaron varias comparaciones o subpreguntas centradas en la intervención.

Pregunta para responder:

- En personas con DM1, ¿qué métodos de administración y dosificación de insulina son más efectivos y seguros?

Esta pregunta se dividió en las subpreguntas más específicas que se muestran a continuación, en función de las comparaciones sobre las que se ha identificado literatura científica con los criterios de selección establecidos:

- En mujeres embarazadas con DM1, ¿es recomendable el uso de ISCI frente al uso de MDI?
- En personas con DM1, ¿es recomendable el uso de MDI + automonitorización de glucosa en sangre capilar (AMGS) + calculadora de bolo frente al uso de MDI + AMGS?
- En personas de cualquier edad y embarazadas con DM1, ¿es recomendable el uso de sistemas híbridos de asa cerrada frente al uso de ISCI o sistema integrado de bomba de insulina más sensor de monitorización continua (SAP)?
- En personas con DM1, ¿es recomendable la reutilización de agujas para la inyección de la insulina?

5.3.1. Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en mujeres embarazadas

Subpregunta para responder:

- En mujeres embarazadas con DM1, ¿es recomendable el uso de ISCI frente al uso de MDI?

Contexto

Las mujeres embarazadas con DM1, para mejorar su manejo metabólico, deben administrarse distintos tipos de insulina varias veces al día y medir sus niveles de glucemia al menos 4 veces al día (terapia de múltiples dosis de insulina o MDI). Una de

las estrategias terapéuticas actuales para mejorar el manejo metabólico de las personas con DM1 es el sistema ISCI, también conocido como terapia con bomba de insulina. Este dispositivo electrónico está diseñado para administrar insulina de forma continua al tejido subcutáneo (187). La finalidad de la ISCI es proporcionar un aporte exacto, continuo y controlado de insulina, con pulsos que pueden ser regulados por el usuario para alcanzar sus objetivos de manejo de la glucemia (67). A diferencia de la terapia con MDI, la ISCI ofrece la posibilidad de mantener un manejo metabólico óptimo sin la necesidad de inyecciones múltiples diarias. Sin embargo, requiere llevar una cánula insertada de manera continua en el tejido subcutáneo y un dispositivo conectado a ella mediante un catéter las 24 horas del día. Además, un manejo adecuado de este sistema exige a la persona con DM1 responsabilidad, disciplina, entrenamiento, educación y dedicación.

Recomendaciones

1. En mujeres embarazadas con DM1, se recomienda no utilizar la infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) a menos que se emplee junto con un sensor de glucosa y forme parte de un sistema híbrido de asa cerrada o sistema automatizado de liberación de insulina. [Fuerte en contra]

Justificación

Se ha formulado una recomendación fuerte en contra del uso de ISCI en mujeres embarazadas con DM1, si no se acompaña de un sensor y se trata de un sistema híbrido de asa cerrada. El GAG ha considerado la magnitud insignificante de los efectos deseables esperados, dado que no se reducen ni los niveles de HbAc1 ni los niveles de glucosa en sangre y la magnitud moderada de los efectos indeseables. El uso de ISCI aumenta las tasas de hipoglucemia neonatal en comparación con MDI (111 más por 1000). Además, el uso de ISCI frente a MDI no reduce las tasas de cesáreas, parto prematuro, duración de la estancia postparto, mortalidad perinatal, hipoglucemias graves, hiperglucemias, hiperbilirrubinemia neonatal ni las tasas de anomalías fetales.

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:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** El manejo de la DM1 en el embarazo representa un desafío prioritario debido al alto riesgo de complicaciones materno-fetales asociadas a la hiperglucemia, como malformaciones congénitas, macrosomía, preeclampsia y parto prematuro (188). El manejo glucémico estricto es fundamental para mitigar estos riesgos, y la elección entre ISCI y MDI adquiere relevancia clínica por sus implicaciones en la adaptabilidad terapéutica y resultados perinatales (189).

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

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se consideraron un total de cinco ECA (n=310) (190–194) que evalúan el uso de ISCI frente a MDI en mujeres embarazadas. A continuación, se resumen los resultados por desenlace de interés:

  Desenlaces de la madre

  Estado metabólico (HbA1c, %)

  En relación con el estado metabólico, medido a través de la HbA1c, el tratamiento con ISCI frente MDI no modifica los niveles de HbA1c ni en el primer trimestre del embarazo (MD = -0,11; IC95%: -0,28, 0,06; k = 2; n = 259), ni en el segundo trimestre (MD = 0,09; IC95%: -0,17, 0,34; k = 2; n = 243) ni en el tercer trimestre (MD = 0,17; IC95%: 0, 0,34; k = 2; n = 243).

  Glucosa en sangre (mg/dL)

  El tratamiento con ISCI frente MDI no modifica los niveles de glucosa en sangre ni en el primer trimestre del embarazo (MD = 0,12; IC95%: -7,19, 7,43; k = 3; n = 67), ni en el segundo trimestre (MD = 1,77; IC95%: -5,02, 8,56; k = 3; n = 73) ni en el tercer trimestre (MD = 0,08; IC95%: -5,57, 5,72; k = 3; n = 69).

  Cesáreas

  El tratamiento con ISCI no modifica las tasas de cesáreas en comparación con el grupo control de MDI (83 más por 1.000; RR: 1,14; IC95%: 0,97, 1,35; k = 4; n = 298).

  Parto prematuro

  El tratamiento con ISCI no modifica las tasas de partos prematuros en comparación con el grupo control de MDI (47 más por 1.000; RR: 1,16; IC95%: 0,84, 1,59; k = 4; n = 298).

  Duración de la estancia postparto

  El tratamiento con ISCI frente MDI no modifica la estancia postparto (MD = 0,38; IC95%: -1,08, 1,88; k = 2; n = 237).

No se localizó evidencia sobre las siguientes variables clínicas: tiempo en hiperglucemia, variabilidad glucémica, percepciones de las usuarias sobre la seguridad, o sobre la facilidad de uso del tratamiento.

Desenlaces del recién nacido

Grande para la edad gestacional

El tratamiento con ISCI no modifica las tasas de recién nacidos grandes para la edad gestacional en comparación con el grupo control de MDI (75 más por 1.000; RR: 4,15; IC95%: 0,49, 34,95; k = 3; n = 83).

Mortalidad perinatal

El tratamiento con ISCI no modifica las tasas de mortalidad perinatal en comparación con el grupo control de MDI (9 más por 1.000; RR: 2,50; IC95%: 0,51, 12,18; k = 5; n = 310).

Edad gestacional al nacer

El tratamiento con ISCI frente MDI no modifica la edad gestacional al nacer (MD = -0,42; IC95%: -1,41, 0,57; k = 4; n = 298).

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

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

- **Juicio:** Moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartado anterior.

Desenlaces de la madre

Complicaciones agudas/crónicas, eventos adversos, cetoacidosis, microalbuminuria No se localizó evidencia sobre estas variables clínicas.

Hipoglucemias graves

El tratamiento con ISCI no modifica las tasas de hipoglucemia en comparación con el grupo control de MDI (65 más por 1.000; RR: 3,00; IC95%: 0,35, 25,87; k = 2; n = 61).

Hiperglucemias

El tratamiento con ISCI no modifica las tasas de hiperglucemia en comparación con el grupo control de MDI (0 más por 1.000; RR: 7,00; IC95%: 0,39, 125,44; k = 2; n = 61).

Desenlaces del recién nacido

Hipoglucemias neonatales

El tratamiento con ISCI aumenta las tasas de hipoglucemia neonatal en comparación con el grupo control de MDI (111 más por 1.000; RR: 1,63; IC95%: 1,03, 2,58; k = 2; n = 257).

Hiperbilirrubinemia neonatal

El tratamiento con ISCI no modifica las tasas de hiperbilirrubinemia neonatal en comparación con el grupo control de MDI (3 más por 1.000; RR: 1,01; IC95%: 0,67, 1,54; k = 2; n = 235).

Anomalías fetales

El tratamiento con ISCI no modifica las tasas de anomalías fetales en comparación con el grupo control de MDI (8 más por 1.000; RR: 1,40; IC95%: 0,32, 6,11; k = 3; n = 288).

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

- **Juicio:** Muy baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:** El GAG considera la certeza global en la evidencia sobre los efectos como muy baja. La valoración por desenlace se resume a continuación distinguiendo entre desenlaces de la madre de desenlaces del recién nacido:

Desenlaces de la madre

Hipoglucemias graves: Calidad de evidencia muy baja. Limitaciones debido a riesgo de sesgos de los estudios, a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,25) y a que la evidencia no es del todo directa, ya que se incluyeron también mujeres con DM2.

Hiperglucemias: Calidad de evidencia muy baja. Limitaciones debido a riesgo de sesgos de los estudios, a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,25) y a que la evidencia no es del todo directa, ya que se incluyeron también mujeres con DM2.

Estado metabólico (HbA1c, %): Calidad de la evidencia baja. Limitaciones debido a riesgo de sesgos de los estudios, a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica (RR= 0,25).

Glucosa en sangre: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones debido a riesgo de sesgos de los estudios, a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica (RR= 0,25) y a que la evidencia no es del todo directa, ya que se incluyeron también mujeres con DM2.

Cesáreas: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones debido a riesgo de sesgos de los estudios, a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica (RR=0,25) y a que la evidencia no es del todo directa, ya que se incluyeron también mujeres con DM2.

Parto prematuro: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones debidas a riesgo de sesgos de los estudios, a que el IC95% incluye el efecto nulo, y a que la evidencia no es del todo directa, ya que se incluyeron también mujeres con DM2.

Duración de la estancia postparto: Calidad de la evidencia baja. Limitaciones debido a riesgo de sesgo de los estudios y a que el IC95% incluye el efecto nulo.

Desenlaces del recién nacido

Grande para la edad gestacional: Calidad de evidencia muy baja. Limitaciones debido a riesgo de sesgos de los estudios, a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,25) y a que la evidencia no es del todo directa, ya que se incluyeron también mujeres con DM2.

Mortalidad perinatal: Calidad de evidencia muy baja. Limitaciones debido a riesgo de sesgos de los estudios, a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,25) y a que la evidencia no es del todo directa, ya que se incluyeron también mujeres con DM2.

Edad gestacional al nacer: Calidad de evidencia muy baja. Limitaciones debido a riesgo de sesgos de los estudios, a que el IC95% incluye el efecto nulo y a que la evidencia no es del todo directa, ya que se incluyeron también mujeres con DM2.

Hiperbilirrubinemia neonatal: Calidad de evidencia muy baja. Limitaciones debido a riesgo de sesgos de los estudios, a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,25) y a que la evidencia no es del todo directa, ya que se incluyeron también mujeres con DM2.

Anomalías fetales: Calidad de evidencia muy baja. Limitaciones debido a riesgo de sesgos de los estudios, a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,25) y a que la evidencia no es del todo directa, ya que se incluyeron también mujeres con DM2.

Hipoglucemia neonatal: Calidad de la evidencia baja. Limitaciones debido a riesgo de sesgos de los estudios y a que el IC95% incluye el efecto nulo.

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 valoren 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.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG ha tenido en cuenta que la tecnología en el tratamiento de la DM1 ha avanzado significativamente en los últimos años, y este progreso es especialmente relevante en el contexto del embarazo. Actualmente, existen sistemas híbridos de asa cerrada aprobados para su uso en mujeres embarazadas con DM1, los cuales han sido evaluados en estudios específicos que aportan evidencia propia sobre su eficacia y seguridad. Estos sistemas, que combinan la ISCI con un sensor de MCG y algoritmos automatizados de ajuste de insulina, representan la comparación más relevante frente a la terapia con múltiples dosis de insulina en la actualidad. Por ello, aunque la recomendación ya establece que el uso de bomba sin sensor no es adecuado, es importante reconocer que la evidencia futura se centrará cada vez más en la comparación entre sistemas híbridos de asa cerrada y otras estrategias de manejo intensificado de la diabetes en el embarazo.

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

- **Juicio:** Costes altos.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Según el GAG, es necesario contar con personal médico y de enfermería capacitado para impartir educación terapéutica, la cual suele llevarse a cabo a través de un curso de varios días. Además, se deben considerar los costes asociados a los materiales fungibles

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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

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 evaluara el sistema ISCI frente a MDI en mujeres embarazadas con DM1.

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

- **Juicio:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Existen diferencias respecto a la zona en la que se vive. Vivir en un área rural puede conllevar menor equidad en salud dado a que, generalmente, hay más profesionales formados y mayor acceso a recursos en áreas urbanas.

  El coste económico de los dispositivos también podría influir en la equidad, debido a que no son financiados en muchos lugares, y ello podría afectar el uso de los sistemas ISCI (195).
- **Consideraciones adicionales:** Según el GAG, los sistemas ISCI están financiados en España.

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

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Según el GAG, durante el embarazo, hay una buena adherencia a las recomendaciones médicas.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Según el GAG, el sistema ISCI está implantado en España y su financiación es obligatoria por ley cuando se cumple la indicación adecuada.

5.3.2. Múltiples dosis de inyecciones (MDI) + automonitorización de glucosa en sangre capilar (AMGS) + calculadora de bolo

Subpregunta para responder:

- En personas con DM1, ¿es recomendable el uso de MDI + AMGS + calculadora de bolo frente al uso de MDI + AMGS?

Contexto

Las personas con DM1, para poder mejorar su manejo metabólico deben inyectarse distintos tipos de insulina varias veces al día (terapia de múltiples dosis de insulina o MDI) y determinar sus niveles de glucemia por lo menos 4 veces al día. Además, puede ser conveniente realizarse AMGS más frecuentes. Las personas con DM1 pueden, mediante una pequeña gota de sangre y un aparato para la lectura de la concentración de glucosa en la sangre, saber si están llevando un manejo glucémico dentro de objetivos. También pueden usar un calculador de bolos para determinar la dosis de insulina, insulina de acción rápida que se encarga de cubrir la glucosa generada por el consumo de carbohidratos en los alimentos y/o para corregir niveles de glucosa elevados que estén fuera del objetivo.

Recomendaciones

1. En niños/as y adultos con DM1, se recomienda el uso de calculador de bolos para el cálculo de la insulina prandial en la terapia con múltiples inyecciones y la monitorización de glucosa. [Fuerte a favor]

Consieraciones para la implementación:

Actualmente, existen aplicaciones móviles certificadas para el cálculo de bolos de insulina, que pueden utilizarse con la información proporcionada por un glucómetro o por una monitorización continua de glucosa, combinada con la cuantificación de hidratos de carbono de la ingesta. Aunque la evidencia procede de estudios realizados con glucemia capilar, es de esperar que sus beneficios sean similares con la información de glucosa proporcionada por la monitorización continua de glucosa intersticial.

Justificación

Se ha formulado una recomendación fuerte a favor del uso de MDI+AMGS+Calc en niños/as y adultos con DM1, a pesar de que la evidencia es solo en adultos. El GAG ha considerado la magnitud moderada de los efectos deseables esperados, con una reducción de los niveles de HbAc1 de 1,57% de media (IC95%: -2,51, -0,64) y el efecto favorable en la calidad de vida. Además, el uso de MDI+AMGS+Calc no incrementa el riesgo de hipoglucemias graves ni el riesgo de cetoacidosis, y la certeza en la evidencia es moderada. El GAG ha considerado que este balance-beneficio-riesgo debe ser similar en niños.

Asimismo, el GAG considera que los beneficios observados con el uso de MDI+AMGS+Calc son atribuibles a la optimización del cálculo de la insulina prandial, independientemente del método de monitorización de la glucosa utilizado. Se espera que la MCG y la monitorización de glucosa mediante sensores (tipo Flash) proporcionen información equivalente o más completa sobre los niveles de glucosa, lo que permitiría mantener los efectos favorables en la reducción de HbA1c y la calidad de vida. Aunque

la evidencia específica sobre la combinación de calculador de bolos con MCG o la monitorización de glucosa mediante sensores (tipo Flash) es limitada, el GAG ha considerado razonable extrapolar los beneficios observados con AMGS, dado que todas estas estrategias permiten un mejor ajuste de las dosis de insulina y la toma de decisiones en tiempo real.

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:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La DM1 representa un problema de salud prioritario debido a su alta prevalencia, el impacto sobre la calidad de vida, el riesgo de complicaciones agudas y crónicas, y la carga que supone para los sistemas sanitarios (67). La optimización del manejo glucémico en personas con DM1 es un objetivo prioritario para reducir el riesgo de complicaciones. El régimen de MDI asociado a la AMGS es el estándar habitual, pero la incorporación de herramientas tecnológicas como calculadoras de bolo puede mejorar la precisión en el ajuste de insulina y el manejo metabólico.

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

- **Juicio:** Moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se consideraron un total de ocho ECA (n=542) (196–203) que evalúan el uso de MDI+AMGS+Calc frente a MDI+AMGS. A continuación, se resumen los resultados por desenlace de interés:

  <u>Estado metabólico (HbA1c, %)</u>

  En relación con el estado metabólico, medido a través de la HbA1c, el tratamiento con MDI+AMGS+Calc frente a MDI+AMGS reduce los niveles de HbA1c (MD = -1,57; IC95%: -2,51, -0,64; k = 6; n = 372).

  <u>Calidad de vida</u>

  El tratamiento con MDI+AMGS+Calc frente a MDI+AMGS aumenta las puntuaciones en calidad de vida (mejora) (SMD = 0,24; IC95%: 0,02, 0,46; k = 5; n = 331).

No se localizó evidencia sobre las siguientes variables: variabilidad glucémica, tiempo en hiperglucemia, percepciones de los usuarios sobre su seguridad, percepciones de los usuarios sobre la seguridad o sobre la facilidad de uso del tratamiento.

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

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que, para alcanzar su máximo beneficio, la persona debe saber hacer un buen recuento de los carbohidratos. Consideran también que el balance obtenido para adultos debe ser similar en niños con DM1. Además, el GAG espera que se obtengan beneficios similares con otras formas de monitorización de la glucosa, como la monitorización continua de glucosa o la monitorización Flash de glucosa.

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

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartado anterior.

  Hipoglucemias graves

  El tratamiento con MDI+AMGS+Calc no modifica las tasas de hipoglucemia en comparación con el grupo control de MDI+AMGS (45 más por 1.000; RR: 1,61; IC95%: 0,67, 3,88; k = 6; n = 464).

  Cetoacidosis

  El tratamiento con MDI+AMGS+Calc no modifica las tasas de cetoacidosis en comparación con el grupo control de MDI+AMGS (0 menos por 1.000; RR: 3,00; IC95%: 0,13, 71,89; k = 1; n = 98).

  No se localizó evidencia sobre las siguientes variables: complicaciones agudas/crónicas, eventos adversos y microalbuminuria.

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

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

  Estado metabólico (HbA1c, %): Calidad de evidencia moderada. Limitaciones debido a la heterogeneidad en la estimación (I^2=97%, p<0,00001).

  Calidad de vida: Calidad de evidencia baja. Limitaciones debido a riesgo de sesgos de los estudios y la heterogeneidad en la estimación (I^2=65%, p=0,02).

  Hipoglucemias graves: Calidad de evidencia moderada. Limitaciones debido que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,25).

Cetoacidosis: Calidad de evidencia moderada. Limitaciones debido que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,25).

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 valoren los desenlaces principales.

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

- **Juicio:** 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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Según el GAG, la calculadora de bolo es una aplicación para dispositivos móviles, y puede que algún glucómetro también lo incorpore. Debe de ir acompañada de educación para que la persona con DM1 sepa realizar un recuento de hidratos adecuado.

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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

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 que respondieran a la pregunta.

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

- **Juicio:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Según el GAG, la brecha digital podría impactar en la implementación de la tecnología. En determinados contextos puede haber un acceso restringido a la tecnología requerida para realizar el cálculo. Por ejemplo, niños y adolescentes a los que no se les permite utilizar el móvil en el colegio, aunque debería favorecerse su utilización en el entorno escolar mediante acuerdos con las familias y el profesorado.

  Algunos calculadores se pueden vincular a sistemas de monitorización continua, sin tener que transcribir la glucemia intersticial ya que se realiza el cálculo de manera automática.

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

- **Juicio:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Según el GAG, existe baja uso del calculador porque algunas personas con DM1 no se fían, es un esfuerzo calcular las raciones, etc.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Según el GAG, el calculador debe estar validado y las personas con DM1 deben evitar aplicaciones (Apps) que no han sido evaluadas.

5.3.3. Sistemas híbridos de asa cerrada

Subpregunta para responder:

- En personas de cualquier edad y embarazadas con DM1, ¿es recomendable el uso de sistemas híbridos de asa cerrada (sistemas de liberación automatizada de insulina) frente al uso de ISCI o sistema integrado de bomba de insulina más sensor de monitorización continua (SAP)?

Contexto

Las personas con DM1 deben administrarse distintos tipos de insulina varias veces al día y medir sus niveles de glucemia al menos cuatro veces diarias, con el fin de mejorar su manejo metabólico. Actualmente, existen sistemas de dosificación que permiten mantener un manejo metabólico óptimo sin necesidad de múltiples inyecciones diarias de insulina.

Uno de estos avances es el sistema de asa cerrada, también conocido como páncreas artificial o sistema de infusión automatizada de insulina. Este integra tres componentes: una bomba de insulina, un monitor continuo de glucosa en tiempo real y un algoritmo de control. El uso adecuado de este sistema requiere que la persona con DM1 reciba entrenamiento específico y esté dispuesta a portar los dispositivos necesarios.

Recomendaciones

1. En niños/as, adolescentes, adultos y embarazadas con DM1, se recomienda el uso de sistemas híbridos de asa cerrada frente a la infusión subcutánea continua de insulina en asa abierta. [Fuerte a favor]
2. Se sugiere considerar el uso de sistemas híbridos de asa cerrada en personas con DM1 en tratamiento que reciben tratamiento con múltiples dosis de insulina, en caso de manejo glucémico fuera de los objetivos, incluido el riesgo de hipoglucemia grave, establecidos a pesar del uso de monitorización continua o intermitente (Flash) de glucosa intersticial [BPC].

Consideraciones para la implementación:

La recomendación no es factible en algunos subgrupos de población, como por ejemplo invidentes sin apoyo familiar o de otro tipo.

Justificación

Se ha formulado una recomendación fuerte a favor del uso de sistemas híbridos de asa cerrada en personas de cualquier edad y embarazadas con DM1. El GAG ha considerado la magnitud moderada de los efectos deseables esperados, con una

reducción en los niveles de HbAc1 y del tiempo en hipoglucemia, y un aumento del tiempo en rango. Además, el uso de sistemas híbridos de asa cerrada no incrementa el riesgo de hipoglucemias. La certeza en la evidencia es moderada.

Adicionalmente, el GAG ha formulado una recomendación de BPC a favor del uso de sistemas híbridos de asa cerrada en personas con DM1 que, a pesar de utilizar múltiples dosis de insulina y MCG, no logran alcanzar los objetivos terapéuticos. Si bien no existen ensayos clínicos que comparen directamente el sistema de asa cerrada con el esquema de múltiples dosis de insulina, sí se dispone de evidencia favorable derivada de comparaciones entre versiones progresivamente más avanzadas de automatización en la administración de insulina. Por tanto, se espera que el mayor beneficio se obtenga al sustituir las múltiples dosis de insulina por el sistema híbrido de asa cerrada. Esta recomendación está en consonancia con las directrices emitidas por el NICE (204).

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:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Las personas con DM1, para mejorar su manejo metabólico, deben administrarse distintos tipos de insulina varias veces al día y determinar sus niveles de glucemia al menos cuatro veces al día. Entre las estrategias terapéuticas actuales orientadas a optimizar dicho control se encuentran los denominados páncreas artificiales, sistemas diseñados para mantener a las personas con diabetes dentro del rango glucémico, corrigiendo las hiperglucemias y evitando las hipoglucemias, con una menor intervención por parte de la persona con diabetes (205).

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

- **Juicio:** Moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se consideraron un total de 27 ECA (n=1.202) (206–232) que evalúan el uso de sistemas híbridos de asa cerrada frente a ISCI o SAP en niños, adolescentes, adultos y embarazadas. A continuación, se resumen los resultados por desenlace de interés:

  No se localizó evidencia sobre las siguientes variables clínicas: variabilidad glucémica, percepciones de los usuarios sobre su seguridad,

percepciones de los usuarios sobre la seguridad o sobre la facilidad de uso del tratamiento.

b.1. Adultos, niños/as y adolescentes

Estado metabólico (HbA1c, %)

En relación con el estado metabólico, medido a través de la HbA1c, el tratamiento con sistema híbrido de asa cerrada frente a ISCI o SAP reduce los niveles de HbA1c (MD = -0,26; IC95%: -0,38, -0,13; k = 3; n = 226).

Tiempo en rango objetivo glucémico (70 a 180 mg/dL)

El tratamiento con sistema híbrido de asa cerrada frente a ISCI o SAP aumenta el tiempo en rango objetivo glucémico, tanto durante la noche (MD = 14,28; IC95%: 11,05, 17,51%; k = 14; n = 670) como durante las 24h del día (MD = 10,58; IC95%: 4,25, 16,87%; k = 11; n = 500).

Tiempo en hipoglucemia (< 70 a 180 mg/dL, 24h)

El tratamiento con sistema híbrido de asa cerrada frente a ISCI o SAP reduce el tiempo en hipoglucemia (MD = -2,45; IC95%: -3,79, -1,11%; k = 19; n = 926).

b.2. Embarazadas

Estado metabólico (HbA1c, %)

En relación con el estado metabólico, medido a través de la HbA1c, el tratamiento con sistema híbrido de asa cerrada frente a ISCI o SAP reduce los niveles de HbA1c (MD = -0,4; IC95%: -0,58, -0,22; k = 1; n = 120), si bien el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (5 mmol/mol, 0,4).

Tiempo en rango (63-140 mg/dL, 24h)

El tratamiento con sistema híbrido de asa cerrada frente a ISCI o SAP aumenta el tiempo en rango 63-140 mg/dL (MD = 8,56; IC95%: 3,2, 13,93%; k = 3; n = 152), si bien cruza el umbral de relevancia clínica establecido (DM = 5%).

Tiempo >140 mg/dL, 24h

El tratamiento con sistema híbrido de asa cerrada frente a ISCI o SAP reduce el tiempo >140 mg/dL (MD = -7,91; IC95%: -13,76, -2,07%; k = 3; n = 152), si bien cruza el umbral de relevancia clínica establecido (DM = 5%).

Tiempo >180 mg/dL, 24h

El tratamiento con sistema híbrido de asa cerrada frente a ISCI o SAP reduce el tiempo >180 mg/dL (MD = -3,83; IC95%: -6,87, -0,78%; k = 3; n = 152), si bien cruza el umbral de relevancia clínica establecido (MD = 5%).

Tiempo <63 mg/dL, 24h

El tratamiento con sistema híbrido de asa cerrada frente a ISCI o SAP no modifica el tiempo <63 mg/dL (MD = -0,12; IC95%: -0,75, 0,5%; k = 3; n = 152).

Tiempo <50 mg/dL, 24h

El tratamiento con sistema híbrido de asa cerrada frente a ISCI o SAP no modifica el tiempo <50 mg/dL (MD = 0,02; IC95%: -0,19, 0,22%; k = 3; n = 152).

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

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que, para alcanzar su máximo beneficio, la persona con DM1 debe saber hacer un buen recuento de los carbohidratos. Consideran también que el balance obtenido para adultos debe ser similar en niños con DM1.

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

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartado anterior.

c.1. Adultos, niños/as y adolescentes

Hipoglucemias graves, Complicaciones agudas/crónicas, eventos adversos, microalbuminuria, cetoacidosis

No se localizó evidencia sobre estas variables clínicas.

c.2. Embarazadas

Complicaciones agudas/crónicas, eventos adversos, microalbuminuria, cetoacidosis

No se localizó evidencia sobre estas variables clínicas.

Hipoglucemias graves

El tratamiento con sistema híbrido de asa cerrada no modifica el número de episodios de hipoglucemia en comparación con el grupo control de ISCI o SAP (MD = -2,91; IC95%: -11,14, 5,33; k = 3; n = 152).

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

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

d.1. Adultos, niños/as y adolescentes

Estado metabólico (HbA1c, %): Calidad de evidencia alta.

Tiempo en rango objetivo glucémico (70 a 180 mg/dL): Calidad de evidencia moderada (durante la noche) y baja (24h). Limitaciones debido a la heterogeneidad.

Tiempo en hipoglucemia (< 70 a 180 mg/dL, 24h): Calidad de evidencia baja. Limitaciones debido a la heterogeneidad (I^2=94%, p<0,05).

d.2. Embarazadas

Estado metabólico (HbA1c, %): Calidad de evidencia moderada. Limitaciones debido a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (5 mmol/mol, 0,4).

Tiempo en rango (63-140 mg/dL, 24h): Calidad de evidencia moderada. Limitaciones a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (MD=5%).

Tiempo >140 mg/dL, 24h: Calidad de evidencia baja. Limitaciones a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (MD=5%) y a la heterogeneidad (I^2=75%, p=0,02).

Tiempo >180 mg/dL, 24h: Calidad de evidencia alta.

Tiempo <63 mg/dL, 24h: Calidad de evidencia baja. Limitaciones a que el IC95% es amplio y cruza el efecto nulo y a la heterogeneidad (I^2=79%, p=0,03).

Tiempo <50 mg/dL, 24h: Calidad de evidencia moderada. Limitaciones a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (MD=5%).

Hipoglucemias graves: Calidad de evidencia moderada. Limitaciones a que el IC95% es amplio y cruza el efecto nulo.

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 valoren los desenlaces principales.

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

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

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

- **Juicio:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Según el GAG, el impacto económico varía según la persona con DM1 tenga o no el sensor, así como del tipo de sensor.

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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

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

- **Juicio:** Favorece la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Sólo se identificó un estudio que evaluaba el sistema híbrido de asa cerrada frente a ISCI-AMGS (233). El estudio fue realizado en Suecia y obtuvo una RCEI equivalente a 12.414 €/AVAC.

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

- **Juicio:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Según el consenso de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD, del inglés, *European Association for Study of Diabetes*) y la ADA (234), las personas con diabetes de zonas rurales a menudo carecen de acceso a personal médico/enfermero de manera consistente y/o cualificados en el lugar de residencia.

  Según el GAG, hay que tener en cuenta la brecha digital, pues esta no solo influye en el acceso a la tecnología, sino que también puede dificultar la comprensión de los sistemas tecnológicos empleados y limitar la capacidad de

tomar decisiones adecuadas en función de los niveles de glucemia en cada momento. Por otro lado, en la equidad también puede influir la dificultad que presentan las personas que tienen problemas de visión.

Además, el coste económico de los dispositivos también podría influir en la equidad, debido a que no son financiados en muchos lugares, y ello podría afectar el uso de los sistemas.

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

- **Juicio:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** En general, las personas con DM1 expresan una sensación de tranquilidad al utilizar el sistema híbrido de asa cerrada, mayor flexibilidad en la vida diaria, menos determinaciones de glucemia capilar y más facilidad para planificar la dieta. Pero también señalan problemas con los adhesivos (dolor, irritación), visibilidad del sistema y ansiedad derivada del uso del sistema, desafíos técnicos (por ejemplo: inserción del sistema, dificultades en la calibración e inexactitud). La mayor parte de las mujeres con DM1 identifica un manejo glucémico dentro de objetivos durante la gestación, mientras que otra parte señala que el sistema es demasiado prudente y deriva en un manejo glucémico fuera de objetivos (235).
- **Consideraciones adicionales:** Según el GAG, llevar dos dispositivos podría generar problemas de aceptabilidad entre los adolescentes debido a cuestiones relacionadas con la imagen personal.

  En la aceptabilidad también pueden influir otros problemas como es el exceso de alarmas, lo que puede provocar entre las personas usuarias fatiga y molestias, ya que éstas pueden sonar en reuniones, clases, etc.

  Por parte de los profesionales existe muy buena aceptabilidad.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Según el consenso de la EASD y la ADA (234), los sistemas aún requieren mejoras en los procedimientos relativos al manejo de datos manuales por parte de pacientes o profesionales de la salud, y las actualizaciones del sistema operativo pueden afectar la capacidad de los dispositivos médicos para transferir datos para su análisis. Además, en la práctica clínica, debe tenerse en cuenta el tiempo requerido para su abordaje en consulta. Los profesionales sanitarios pueden acceder fácilmente a los datos de las plataformas de descarga (si los usuarios otorgan permiso) en tiempo real a través de sitios web protegidos con contraseña.

5.3.4. Reutilización de agujas en personas con DM1

Subpregunta para responder:

- En personas con DM1, ¿es recomendable la reutilización de agujas para la inyección de la insulina?

Contexto

Las personas con DM1, para poder mejorar su manejo metabólico, deben inyectarse distintos tipos de insulina varias veces al día y determinar sus niveles de glucemia al menos 4 veces al día. Entre las técnicas de administración de insulina se encuentra la inyección subcutánea. Numerosos factores pueden afectar a la absorción subcutánea de la insulina, como pueden ser el tipo de insulina, sexo, IMC, morfología y distribución de la grasa abdominal de la persona, zona de inyección, grosor del tejido subcutáneo de la zona elegida y la técnica de inyección. La reutilización de agujas y de dispositivos desechables es común entre las personas con DM1, a pesar de que los fabricantes lo desaconsejan, debido a que la reutilización de agujas puede estar relacionada con riesgos para la salud de las personas con DM1, como pueden ser infección, lipodistrofia cutánea o dolor.

Recomendaciones

1. No se recomienda la reutilización de agujas para la inyección de la insulina en personas con DM1. [Débil a favor]

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil a favor de la no reutilización de agujas en personas con DM1. El GAG ha considerado la magnitud moderada de los efectos esperados. La no reutilización de agujas frente a la reutilización reduce el riesgo de lipodistrofia (135 menos por 1000). La certeza en la evidencia es muy 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 este problema?

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La incidencia de DM1 en Europa es de 15 por 100.000 habitantes (IC95%: 13 a 18) y la prevalencia es de 12,2 por 10.000 habitantes (IC95%: 8,5 a 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 a 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 por 100.000 habitantes oscila entre 9,5 y 16 en menores de 14 años (236), y es de un 9,9 entre los 15 y 29 años (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).

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

- **Juicio:** Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se consideraron nueve estudios (2 ECA, 1 ECnA y 6 estudios observacionales transversales) (n=5.541) (237–245) que evaluaron la no reutilización de agujas frente a la reutilización.

  No se localizó evidencia sobre las variables clínicas: estado metabólico (HbA1c, %), tiempo en rango objetivo, tiempo en hipoglucemia, tiempo en hiperglucemia, variabilidad glucémica, percepciones de los usuarios sobre su seguridad, percepciones de los usuarios sobre facilidad de uso.
- **Consideraciones adicionales:** En dos de los estudios existió financiación o esponsorización por industrias de dispositivos de inyección. El resto de estudios no informó de la fuente de financiación ni posibles conflictos de interés.

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

- **Juicio:** Moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartado anterior.

  <u>Complicaciones agudas/crónicas, cetoacidosis, hipoglucemias graves, micro-albuminuria</u>

  No se localizó evidencia sobre estas variables clínicas.

  <u>Infección o signos clínicos de infección en la zona de inyección</u>

  El tratamiento con no reutilización de agujas no modifica la tasa de infección en comparación con el grupo control de reutilización (6 menos por 1.000; RR: 0,93; IC95%: 0,21, 4,18; k = 5; n = 430).

Lipodistrofia

El tratamiento no reutilización de agujas reduce la tasa de lipodistrofia en comparación con el grupo control de reutilización (135 menos por 1.000; RR: 0,74; IC95%: 0,61, 0,90; k = 5; n = 5.176), aunque el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,75).

Sensación de dolor

El tratamiento no reutilización de agujas no modifica la tasa de dolor en comparación con el grupo control de reutilización (413 menos por 1.000; RR: 0,13; IC95%: 0,01, 2,81; k = 2; n = 165).

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

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que la reutilización de agujas conlleva diversos riesgos que deben ser advertidos a las personas con DM1 para fomentar un uso adecuado. Cada reutilización puede deteriorar la punta de la aguja, eliminando su lubricante y provocando que se desafile o se doble, lo que aumenta el dolor durante la inyección. Aunque este dolor puede ser menor en áreas de lipodistrofia, la reutilización de agujas también se asocia con un mayor riesgo de lipohipertrofia, dolor, sangrado y molestias, aunque no se ha demostrado una relación causal directa. Además, la insulina residual en la aguja puede cristalizarse, obstruyendo su flujo en la siguiente inyección.

  En cuanto al riesgo de infecciones, el tiempo de seguimiento en los estudios podría no ser suficiente para evaluar su incidencia a largo plazo. Es importante considerar que la reutilización facilita la contaminación por bacterias. Aunque el riesgo de infecciones locales o sistémicas es bajo, la exposición prolongada a contaminantes podría incrementar dicho riesgo, especialmente si las agujas no se eliminan inmediatamente tras su uso.

  Es importante que las agujas no se dejen en la pluma tras la inyección, ya que esto puede permitir la entrada de aire o contaminantes al cartucho, afectando la precisión de la dosis, o provocar fugas del medicamento (246–248). Por estas razones, las agujas para pluma deben usarse una sola vez, ya que tras su primer uso pierden su esterilidad y funcionalidad óptima (248–253).

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

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

  Infección o signos clínicos de infección: Calidad de evidencia muy baja. Limitaciones debido a riesgos de sesgos, indireccionalidad de la evidencia,

heterogeneidad y a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,75).

Lipodistrofia: Calidad de evidencia muy baja. Limitaciones debido a riesgos de sesgos, indireccionalidad de la evidencia, heterogeneidad y a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,75).

Sensación de dolor: Calidad de evidencia muy baja. Limitaciones debido a riesgos de sesgos, indireccionalidad de la evidencia, heterogeneidad y a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,75).

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 valoren 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 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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Las agujas de insulina tienen un coste muy bajo, por lo que su reutilización no supondría gran ahorro.

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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

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 estudios que respondieran a la pregunta.

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

- **Juicio:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG reconoce que puede existir variabilidad entre las recomendaciones de los profesionales respecto a la reutilización de agujas, debido a que algunos no perciben este aspecto como prioritario. Además, se ha identificado que las personas con DM1 pueden encontrar dificultades al solicitar cajas de agujas, lo que puede afectar la adherencia a las buenas prácticas.

  Los centros sanitarios que utilicen plumas de insulina deben seguir una política estricta de dispensación de agujas de insulina de 1 paciente/1 pluma.

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

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Según el GAG, en algunos casos, son las propias personas con DM1 quienes optan por reutilizar las agujas. No todas las personas con DM1 reciben una educación estructurada y completa sobre las técnicas de inyección o infusión, lo que genera vacíos en el abordaje de aspectos esenciales (254,255). Asimismo, se ha observado que algunos profesionales de la salud no desalientan esta práctica, en parte debido a una formación insuficiente en técnicas de administración de insulina.

  La reutilización de agujas de insulina constituye una práctica inadecuada que puede comprometer la seguridad y eficacia del tratamiento. Por tanto, se debe desaconsejar firmemente su uso repetido (249–252,254,256).

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

5.4. Agentes hipoglucemiantes no insulínicos

La terapia sustitutiva con insulina constituye el pilar del tratamiento en las personas con DM1 (257). A pesar de los avances en los sistemas de administración de insulina y monitorización de la glucosa, el manejo glucémico en estas personas con frecuencia no alcanza los objetivos terapéuticos, con menos de un tercio de esta población (un 21% en el caso de población pediátrica) que logra mantener una HbA1c inferior al 7%, considerado un manejo glucémico óptimo (258). El potencial terapéutico de la terapia intensiva con insulina está limitado por el aumento del riesgo de hipoglucemia (259) y el aumento ponderal, ambos asociados a un mayor riesgo cardiovascular. Además, la variabilidad glucémica, es decir, las fluctuaciones en los niveles de glucosa en sangre a lo largo del día, es un factor de riesgo independiente para la hipoglucemia en DM1 (260) y las hipoglucemias graves pueden provocar convulsiones, coma o muerte. La obesidad y la resistencia a la insulina son cada vez más frecuentes en DM1 (261).

Por lo tanto, la mejora del manejo glucémico sin aumentar el riesgo de hipoglucemia y otras comorbilidades relacionadas es un objetivo importante en el manejo de la DM1. Para superar estas limitaciones, actualmente se está investigando el uso adyuvante en DM1 de varios agentes orales o subcutáneos no insulínicos con diferentes mecanismos de acción (262).

Entre estos agentes hipoglucemiantes se encuentran los agonistas o análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) (exenatida, liraglutida, semaglutida, dulaglutida), biguanidas (metformina), tiazolidinedionas (rosiglitazona, pioglitazona), sulfonilureas (glibenclamida, glipizida, gliclazida o glimepirida), glinidas (nateglinida, repaglinida, mitiglinida), inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4) (alogliptina, anagliptina, emigliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, eneligliptina, vildagliptina), inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina). Las clases más nuevas o emergentes de fármacos hipoglucemiantes son los agonistas de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR, por sus siglas en inglés) duales, los análogos de amilina, la bromocriptina y el GPR40 o los agonistas del receptor de ácidos grasos libres tipo 1 (FFAR1, por sus siglas en inglés).

Hasta la fecha, la eficacia y la seguridad de estos tratamientos no se han documentado de forma adecuada en personas con DM1. En esta pregunta se analiza el uso de hipoglucemiantes no insulínicos junto la insulina en personas con DM1.

Pregunta para responder:

- En personas con DM1, ¿es recomendable añadir agentes hipoglucemiantes no insulínicos a la insulina?

Esta pregunta se dividió en las cuatro subpreguntas más específicas que se muestran a continuación, en función de los agentes hipoglucemiantes sobre los que se ha identificado literatura científica con los criterios de selección establecidos:

- En personas con DM1, ¿es recomendable añadir un análogo del GLP-1 a la insulina?
- En personas con DM1, ¿es recomendable añadir un inhibidor DPP-4 a la insulina?
- En personas con DM1, ¿es recomendable añadir metformina a la insulina?
- En personas con DM1, ¿es recomendable añadir un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 a la insulina?

5.4.1. Análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)

Subpregunta para responder:

- En personas con DM1, ¿es recomendable añadir un análogo del GLP-1 a la insulina?

Contexto

Los análogos del GLP-1 se utilizan para el manejo glucémico en el tratamiento de adultos con DM2 que no consiguen entrar en objetivos con dieta y ejercicio, así como en el tratamiento de la obesidad. Si bien han mostrado eficacia en la reducción media de HbA1c, su uso en personas con DM1 todavía está inexplorado. En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso de análogos del GLP-1 junto a la insulina en personas con DM1.

Los análogos del GLP-1 promueven la secreción de insulina de forma dependiente a los niveles de glucosa. Pueden regular la glucosa en sangre promoviendo la secreción de insulina de las células B pancreáticas, inhibiendo la secreción inapropiada de glucagón de las células A pancreáticas, retrasando el vaciado gástrico y controlando el apetito (263,264). Según las recomendaciones de fármacos de la Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos (AEEC) de 2013, se ha sugerido la aplicación temprana de GLP-1 en personas con DM2, sin embargo, todavía se está explorando este tratamiento entre personas con DM1.

Recomendaciones

1. En adultos con DM1, se sugiere no añadir análogos del GLP-1 a la insulina para mejorar el manejo de la glucemia. [Débil en contra]
2. Aunque se recomienda evaluar caso por caso, en personas con DM1 y obesidad con alto riesgo cardiovascular, se puede contemplar añadir análogos del GLP-1 a la insulina para reducir el peso y las comorbilidades asociadas a éste. [BPC]

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil en contra del uso de análogos del GLP-1 en adultos con DM1. El GAG ha considerado la magnitud moderada de los efectos no beneficiosos esperados, con un aumento del riesgo de náuseas (273 más por cada 1000 personas), dispepsias (136 más por cada 1000 personas) y diarreas (89 más por cada 1000 personas). El uso de análogos de GLP-1 no modifica el riesgo de hipoglucemias. También ha considerado la magnitud pequeña de los efectos deseables esperados, con una reducción de los niveles de HbA1c de 0,21% de media (IC95%: -0,4% a -0,02%) y del peso en 3,5 kg (IC95%: -4,86 kg a -2,19 kg). La certeza en la evidencia es muy baja. El GAG también decidió formular una recomendación de buena práctica a favor de considerar el uso de análogos de GLP1 en personas con DM1 y obesidad con alto riesgo cardiovascular, especialmente en prevención secundaria, basándose en la evidencia científica existente en población con obesidad, con o sin DM2, para intentar favorecer un adecuado manejo clínico de estas personas que acuden a las consultas. No obstante, actualmente estos fármacos no están financiados por el SNS para la indicación de obesidad, lo que puede condicionar su aplicabilidad.

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:** Probablemente 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 por 100.000 habitantes oscila entre 9,5 y 16 en menores de 14 años (236), y es de un 9,9 entre los 15 y 29 años (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).

  El tratamiento estándar para la DM1 es la insulina. En el caso de la DM2, cuando se requiere insulina para alcanzar los objetivos glucémicos, esta puede ser sustituida o complementada, según las necesidades de la persona, con

agentes hipoglucemiantes no insulínicos, como los análogos del GLP-1. Sin embargo, su uso en personas con DM1 es limitado y aún poco explorado.

- **Consideraciones adicionales:** Según el GAG, este tipo de fármacos sólo tienen indicación en personas con obesidad.

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

- **Juicio:** Pequeña.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se consideraron un total de siete ECA (n=206) (265–271) que evalúan el uso de análogos del GLP-1 (exenatida y liraglutida) junto con la insulina frente a la insulina. A continuación, se resumen los resultados por desenlace de interés:

  Estado metabólico (HbA1c, %)

  El tratamiento con análogos del GLP-1 junto a la insulina frente a la insulina sola reduce los niveles de HbA1c en adultos (MD = -0,21; IC95%: -0,4, -0,02; k = 7; n = 206).

  Peso, kg

  El tratamiento con análogos del GLP-1 junto a la insulina frente a la insulina sola reduce el peso en adultos (MD = -3,53; IC95%: -4,86, -2,19; k = 6; n = 196), si bien cruza el umbral de relevancia clínica establecido (3 kg).

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

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que, aunque no hay estudios específicos en personas con DM1, hay que tener en cuenta que en personas con DM2 los análogos de GLP1 han demostrado reducción de eventos cardiovasculares, especialmente en prevención secundaria (272,273).

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

- **Juicio:** Moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartado anterior.

  Morbilidad cardiovascular, complicaciones, cetoacidosis diabética y acidosis láctica

  No se localizó evidencia sobre estas variables clínicas.

  Hipoglucemias

  El tratamiento con análogos del GLP-1 junto a la insulina no modifica las tasas de hipoglucemia en comparación con el grupo control de insulina sola (10 menos por 1.000; RR: 0,92; IC95%: 0,69, 1,21; k = 4; n = 322).

Náuseas

El tratamiento con análogos del GLP-1 junto a la insulina aumenta las tasas de náuseas en comparación con el grupo control de insulina sola (273 más por 1.000; RR: 3,33; IC95%: 2,05, 5,44; k = 4; n = 322).

Vómitos

El tratamiento con análogos del GLP-1 junto a la insulina no modifica las tasas de vómitos en comparación con el grupo control de insulina sola (36 más por 1.000; RR: 2,01; IC95%: 0,72, 5,60; k = 3; n = 304).

Dispepsia

El tratamiento con análogos del GLP-1 junto a la insulina aumenta las tasas de dispepsia en comparación con el grupo control de insulina sola (136 más por 1.000; RR: 6,55; IC95%: 1,95, 21,98; k = 2; n = 233).

Diarrea

El tratamiento con análogos del GLP-1 junto a la insulina aumenta las tasas de diarrea en comparación con el grupo control de insulina sola (89 más por 1.000; RR: 5,11; IC95%: 1,71, 15,28; k = 3; n = 304).

- **Consideraciones adicionales:** Según el GAG, los efectos adversos gastrointestinales de los análogos del GLP-1 en personas con DM1 son especialmente trascendentes debido a que el mantenimiento de la ingesta es central.

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

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

  Estado metabólico (HbA1c, %): Calidad de evidencia muy baja. Limitaciones debido a riesgo de sesgos, a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (5 mmol/mol, 0,4%) y la heterogeneidad (I^2=67%, p=0,005).

  Peso: Calidad de evidencia muy baja. Limitaciones debido a riesgo de sesgos y a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (3 kg).

  Hipoglucemias: Calidad de evidencia moderada. Limitaciones debido al tamaño de muestra pequeño.

  Náuseas: Calidad de evidencia moderada. Limitaciones debido al tamaño de muestra pequeño.

  Vómitos: Calidad de evidencia baja. Se observó que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,25) y al tamaño de muestra pequeño.

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

- **Juicio:** Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad 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:** La impresión clínica del GAG es que hay subgrupos de personas con DM1, por ejemplo, algunas con obesidad, que podrían priorizar la bajada de peso sobre los efectos adversos de los análogos del GLP-1.

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

- **Juicio:** No favorece la intervención ni la comparación.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartados anteriores.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que la evidencia refleja escasos beneficios del uso de análogos del GLP-1 en peso y manejo glucémico frente a importantes efectos secundarios como náuseas y vómitos que pueden incluso hacer más difícil o empeorar el manejo glucémico. El GAG considera que debe valorarse si añadir un nuevo tratamiento a una terapia tan exigente a diario, podría ocasionar mayor carga psicológica, disminuir la adherencia terapéutica, para solo conseguir escasos beneficios. Habitualmente, si no hay un claro beneficio con una estrategia no se aplica. El GAG opina que, aun no existiendo evidencia directa en personas con DM1, valorando riesgos y beneficios, y los efectos observados en DM2 y en la población general, se podría considerar utilizar análogos de GLP1 en personas con DM1 y obesidad, con alto riesgo cardiovascular, especialmente en prevención secundaria.

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

- **Juicio:** Costes altos.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** Según el GAG, el coste de estos fármacos es muy elevado en relación a otros fármacos hipoglucemiantes. Para la indicación de obesidad, este tipo de familia de fármaco no está financiado por el SNS.

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:** Probablemente favorece la comparación.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que, excepto en grupos seleccionados (personas con obesidad importante), no parece razonable la relación coste-beneficio de forma generalizada.

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

- **Juicio:** Reducido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** Según el GAG, estos fármacos no cuentan con indicación financiada para su uso en DM1 en España, lo que puede reducir significativamente la equidad en el acceso a este tratamiento, especialmente entre las personas con menores recursos económicos.

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:** Según el GAG, en la consulta, las personas con diabetes suelen solicitar el fármaco y los profesionales lo prescriben con cierta frecuencia, lo que sugiere una aceptabilidad favorable.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Probablemente no.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** Según el GAG, la viabilidad en el Sistema Nacional de Salud no es sencilla por el alto coste de dichos fármacos. Estos tratamientos requieren visados y sólo están autorizados en DM2. Además, actualmente, la disponibilidad del fármaco inyectable en España, que cuenta con mayor evidencia en comparación con la versión oral, es limitada en ocasiones debido a problemas de desabastecimiento.

5.4.2. Inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4)

Subpregunta para responder:

- En personas con DM1, ¿es recomendable añadir un inhibidor dipeptidil peptidasa -4 (iDPP4) a la insulina?

Contexto

En los últimos años han surgido nuevos tratamientos y/o indicaciones que, si bien han mostrado eficacia en la reducción media de HbA1c, su uso en personas con DM1 todavía está inexplorado, como es el caso de los iDPP-4. En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso de inhibidores DPP-4 junto a la insulina en personas con DM1.

Los iDPP-4 inhiben la enzima que bloquea el péptido similar al GLP-1 haciendo que este se acumule y se mantenga más tiempo en el organismo. De esta manera, se estimulan la secreción de insulina tras la ingesta, haciendo que al mismo tiempo se reduzca la hormona contrarreguladora, el glucagón, y así disminuye la producción de glucosa por el hígado (274). Según GPC previas, estos fármacos se utilizan en DM2 preferentemente en el segundo o tercer escalón terapéutico en asociación con la metformina (2,275–278), sin embargo, todavía se está explorando este tratamiento entre personas con DM1.

Recomendaciones

1. En personas con DM1, se sugiere no añadir inhibidores dipeptidil peptidasa-4 (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina) a la insulina. [Débil en contra]

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil en contra del uso de inhibidores DPP-4 en personas con DM1. El GAG ha considerado la magnitud insignificante de los efectos esperados, ya que no modifica los niveles medios de HbA1c ni el riesgo de hipoglucemias graves. Además, la certeza en la evidencia es 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 este problema?

- **Juicio:** Probablemente 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).. 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 crónicas (45).

  El tratamiento estándar para la DM1 es la insulina. En el caso de la DM2, en los casos en que se requiere insulina para un mejor manejo glucémico, en función de las necesidades de la persona, esta puede ser sustituida o acompañada por agentes hipoglucemiantes no insulínicos, como los inhibidores DPP-4. Sin embargo, su uso en personas con DM1 es limitado y poco explorado.

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

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se seleccionaron seis ECA, que incluyen 228 participantes, 115 personas fueron tratadas con inhibidores DPP-4 junto a la insulina y 113 solo insulina (270,279–283). La edad promedio de los participantes fue de 35 años. La duración del tratamiento osciló entre 4 semanas y 12 meses.

  A continuación, se resumen los resultados por desenlace de interés:

  IMC

  No se localizó evidencia sobre esta variable crítica.

  Estado metabólico (HbA1c, %)

  El tratamiento con inhibidores DPP-4 junto a la insulina frente a la insulina sola no modifica los niveles de HbA1c en adultos (MD = 0; IC95%: -0,16, 0,15; k = 6; n = 228).

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

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

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

  Morbilidad cardiovascular, complicaciones, eventos adversos, cetoacidosis diabética, acidosis láctica

  No se localizó evidencia sobre estas variables críticas.

  Hipoglucemias graves

  El tratamiento con inhibidores DPP-4 junto a la insulina no modifica las tasas de hipoglucemia grave en comparación con el grupo control de insulina sola (13 menos por 1.000; RR: 0,81; IC95%: 0,34, 1,93; k = 4; n = 184).
- **Consideraciones adicionales:** El GAG, en base a su experiencia, considera que los efectos indeseables son insignificantes.

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

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

  Estado metabólico (HbA1c, %): Calidad de evidencia moderada. Limitaciones debido al tamaño de muestra pequeño.

  Hipoglucemias graves: Calidad de evidencia baja. El IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,75) y el tamaño de muestra es pequeño.

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

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente 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 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:** Según el GAG se trata de un fármaco con opción genérica, con un precio aproximado de 52€/28 días.

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:** Probablemente favorece la comparación.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** Según el GAG, el coste de este tipo de fármacos actualmente es bajo, pero dado que no aporta beneficios en DM1 no parecen que sean coste-efectivos.

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

- **Juicio:** Probablemente ningún impacto.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** Los inhibidores DPP-4 no tienen indicación en DM1.

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.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

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

5.4.3. Metformina

Subpregunta para responder:

- En personas con DM1, ¿es recomendable añadir metformina a la insulina?

Contexto

En los últimos años han surgido nuevos tratamientos y/o indicaciones que, si bien han mostrado eficacia en la reducción media de HbA1c, su uso en personas con DM1 todavía está inexplorada, como es el caso de la metformina. En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso de metformina junto a la insulina en personas con DM1.

La metformina es un agente antihiperglucemiante de la familia de las biguanidas, derivado de la guanidina. El mecanismo de acción principal de la metformina es la reducción de la producción de glucosa en el hígado. Por un lado la metformina impide al hígado generar nueva glucosa a partir de los nutrientes disponibles (inhibe la gluconeogénesis) y por el otro impide que el hígado libere glucosa a partir de las reservas de las que dispone (inhibe la glucogenólisis) (284). Además, incrementa la captación de glucosa de los tejidos, bajando la glucosa en sangre y optimizando así su utilización. Por último, retrasa y disminuye la absorción de glucosa a nivel intestinal.

Este fármaco es ampliamente utilizado en el tratamiento de DM2 (285); la Sociedad Española de Diabetes (SED) aconseja desde el inicio asociar metformina de forma concomitante en la mayoría de las personas con DM2 (286), sin embargo, todavía se está explorando su uso entre personas con DM1.

Recomendaciones

1. De acuerdo a la baja confianza en la evidencia disponible, no se puede recomendar ni a favor ni en contra del uso combinado de metformina e insulina en personas con DM1 de manera general. Se sugiere considerar esta combinación de forma individualizada y consensuada con la persona, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios en cada caso.

Justificación

El GAG no ha podido realizar una recomendación sobre el uso de metformina ni a favor ni en contra en personas con DM1, debido a la baja certeza de la evidencia disponible. La magnitud de los efectos deseables esperados es pequeña, con reducciones en los niveles de HbA1c de 0,26% de media (IC95%: - 0,47 a -0,05%), en colesterol total en 41,87 mg/dL de media (IC95%: - 57,1 mg/dL a - 26,65 mg/dL), en LDL en 72,33 mg/dL de media (IC95%: - 110,39 mg/dL a - 34,26 mg/dL), en grosor íntima media arteria carótida 0,06 mm de media (IC95%: - 0,08 a - 0,03), en presión arterial sistólica en 2,47 mmHg de media (IC95%: - 4,3 mmHg a - 0,62 mmHg) y en IMC en 0,6 kg/m2 de media (- 0,68 kg/m2 a - 0,52 kg/m2).

Además, el uso de metformina junto a la insulina, en comparación con insulina sola, no parece modificar el riesgo de hipoglucemias graves, acidosis láctica o cetoacidosis diabética. No obstante, considerando que algunas personas con DM1 podrían obtener beneficios específicos, el GAG sugiere valorar su uso de manera individualizada y acordada con la persona, teniendo en cuenta los posibles riesgos y beneficios en cada caso.

Cabe señalar que el uso de metformina en personas con DM1 se realizaría fuera de ficha técnica, por lo que requiere consentimiento informado y valoración individual en el contexto clínico correspondiente.

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 este problema?

- **Juicio:** Probablemente 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 por 100.000 habitantes oscila entre 9,5 y 16 en menores de 14 años (236), y es de un 9,9 entre los 15 y 29 años (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).

El tratamiento estándar para la DM1 es la insulina. En el caso de la DM2, en los casos en que se requiere insulina para un mejor manejo glucémico, en función de las necesidades de la persona esta puede ser sustituida o acompañada por agentes hipoglucemiantes no insulínicos, como la metformina. Sin embargo, su uso en personas con DM1 es limitado y poco explorado.

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

- **Juicio:** Pequeña.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se seleccionaron 19 ECA, que incluyen 1.556 participantes, 805 personas fueron tratadas con metformina más insulina y 751 solo con insulina. La población objetivo fue de adolescentes/niños en 9 estudios (287–295) y adultos en 10 estudios (296–304). La edad de los participantes osciló entre 13 a 48 años. La duración del tratamiento osciló entre 3 y 36 meses. La dosis de metformina varió entre 500 y 2.550 mg por día.

  A continuación, se resumen los resultados por desenlace de interés:

  Estado metabólico (HbA1c, %)

  El tratamiento con metformina junto a la insulina reduce los niveles de HbA1c en adultos en comparación con el grupo control de insulina sola (MD = -0,26; IC95%: -0,47, -0,05; k = 16; n = 1.265), si bien cruza el umbral de relevancia clínica establecido (5 mmol/mol, 0,4%).

  Morbilidad cardiovascular (medida a través de colesterol total)

  El tratamiento con metformina junto a la insulina reduce los niveles de colesterol total en adultos en comparación con el grupo control de insulina sola (MD = -0,11; IC95%: -0,15, -0,07; k = 9; n = 664), si bien esta reducción no es clínicamente relevante (MD = 0,25).

  Morbilidad cardiovascular (medida a través de LDL)

  El tratamiento con metformina junto a la insulina reduce los niveles de LDL en adultos en comparación con el grupo control de insulina sola (MD = -0,19; IC95%: -0,29, -0,09; k = 9; n = 971), si bien cruza el umbral de relevancia clínica establecido (MD = 0,25).

  Morbilidad cardiovascular (medida a través de HDL)

  El tratamiento con metformina junto a la insulina no modifica los niveles de HDL en adultos en comparación con el grupo control de insulina sola (MD = 0; IC95%: -0,02, 0,02; k = 10; n = 748).

  Morbilidad cardiovascular (medida a través de triglicéridos)

  El tratamiento con metformina junto a la insulina no modifica los niveles de triglicéridos en adultos en comparación con el grupo control de insulina sola (MD = 0,06; IC95%: -0,01, 0,13; k = 9; n = 668).

Morbilidad cardiovascular (medida a través de grosor íntima-media arteria carótida, mm)

El tratamiento con metformina junto a la insulina reduce los niveles de grosor íntima-media arteria carótida en adultos en comparación con el grupo control de insulina sola (MD = -0,06; IC95%: -0,08, -0,03; k = 3; n = 516).

Morbilidad cardiovascular (medida a través de presión arterial sistólica)

El tratamiento con metformina junto a la insulina no modifica los niveles de presión arterial sistólica en adultos en comparación con el grupo control de insulina sola (MD = -1,28; IC95%: -4,29, 1,74; k = 5; n = 356).

Morbilidad cardiovascular (medida a través de presión arterial diastólica)

El tratamiento con metformina junto a la insulina reduce los niveles de presión arterial diastólica en adultos en comparación con el grupo control de insulina sola (MD = -2,47; IC95%: -4,33, -0,62; k = 5; n = 356).

IMC

El tratamiento con metformina junto a la insulina reduce los niveles de IMC en adultos en comparación con el grupo control de insulina sola (MD = -0,6; IC95%: -0,68, -0,52; k = 9; n = 497).

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

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

- **Juicio:** Pequeña.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Eventos gastrointestinales

El tratamiento con metformina junto a la insulina aumenta las tasas de eventos gastrointestinales en comparación con el grupo control de insulina sola (152 más por 1.000; RR: 2,01; IC95%: 1,35, 3,00; k = 13; n = 1.132).

Hipoglucemias graves

El tratamiento con metformina junto a la insulina no modifica las tasas de hipoglucemia grave en comparación con el grupo control de insulina sola (8 más por 1.000; RR: 1,04; IC95%: 0,57, 1,88; k = 14; n = 1.150).

Acidosis láctica/hiperlactatemia

El tratamiento con metformina junto a la insulina no modifica las tasas de acidosis láctica/hiperlactatemia en comparación con el grupo control de insulina sola (4 más por 1.000; RR: 1,87; IC95%: 0,07, 47,82; k = 6; n = 486).

Cetoacidosis diabética

El tratamiento con metformina junto a la insulina no modifica las tasas de cetoacidosis diabética en comparación con el grupo control de insulina sola (2 más por 1.000; RR: 1,13; IC95%: 0,46, 2,78; k = 10; n = 669).

- **Consideraciones adicionales:** El GAG, en base a su experiencia, considera que existe un porcentaje de personas con DM1, no muy alto, que no toleran la metformina. Si se prescribe de manera adecuada, comenzando con una dosis pequeña de metformina que se incrementa gradualmente para reducir el riesgo de eventos gastrointestinales, el porcentaje de personas que podría rechazar el fármaco se reduciría.

  Los eventos adversos gastrointestinales suelen ser diarreas y dolor abdominal, no tanto náusea.

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

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

  Estado metabólico (HbA1c, %): Calidad de evidencia baja. El IC95% cruza el umbral de relevancia clínica (5 mmol/mol, 0,4%) y existe heterogeneidad del 72,4% (p<0,001).

  Morbilidad cardiovascular (medida a través de colesterol total, mmol/L): Calidad de evidencia moderada. Limitaciones debido a la indireccionalidad de la medida.

  Morbilidad cardiovascular (medida a través de LDL, mmol/L): Calidad de evidencia muy baja. Limitaciones debido a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (0,25mmol/L), a la heterogeneidad (56,4%, p=0,019) y la indireccionalidad de la medida.

  Morbilidad cardiovascular (medida a través de HDL, mmol/L): Calidad de evidencia baja. Limitaciones debido a que el IC95% incluye el efecto nulo (MD=0) y la indireccionalidad de la medida.

  Morbilidad cardiovascular (medida a través de triglicéridos, mmol/L): Calidad de evidencia muy baja. Limitaciones debido a que el IC95% incluye el efecto nulo (MD=0), a la heterogeneidad (56,6%, p=0,02) y la indireccionalidad de la medida.

  Morbilidad cardiovascular (medida a través de grosor íntima-media arteria carótida, mm): Calidad de evidencia moderada. Limitaciones debido a la indireccionalidad de la medida.

  Morbilidad cardiovascular (medida a través de presión arterial sistólica, mmHg): Calidad de evidencia muy baja. Limitaciones debido que el IC95%

incluye el efecto nulo (MD=0) y el tamaño de muestra es pequeño, a la heterogeneidad en la estimación (91,7%, p<0,001) y la indireccionalidad de la medida.

Morbilidad cardiovascular (medida a través de presión arterial diastólica, mmHg): Calidad de evidencia baja. Limitaciones debido al tamaño de muestra es pequeño y a la indireccionalidad de la medida.

IMC: Calidad de evidencia alta.

Eventos gastrointestinales: Calidad de evidencia alta.

Hipoglucemia grave: Calidad de evidencia moderada. Limitaciones debido a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,25).

Acidosis láctica/hiperlactatemia: Calidad de evidencia moderada. Limitaciones debido a que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,25).

Cetoacidosis diabética: Calidad de evidencia moderada. Se observó que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,25).

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

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente 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:** No favorece la intervención ni la comparación.
- **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 realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** Según el GAG, el coste de la metformina es muy bajo.

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.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que el coste de la metformina es muy bajo.

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

- **Juicio:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El coste de la metformina es muy bajo y la relación coste-beneficio también podría serlo. Según el GAG, la metformina podría ser coste-efectiva en adultos con alto riesgo cardiovascular, pero no en niños ni en adolescentes.

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

- **Juicio:** Probablemente ningún impacto.
- **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:** Según el GAG, existe un porcentaje de personas con DM1, no muy alto, que no toleran la metformina. Si se prescribe de manera adecuada (se empieza con una dosis pequeña de metformina que se incrementa gradualmente para reducir el riesgo de eventos gastrointestinales), ese porcentaje de personas que podría rechazar el fármaco se reduce.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

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

5.4.4. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

Subpregunta para responder:

- En personas con DM1, ¿es recomendable añadir un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 a la insulina?

Contexto

En los últimos años han surgido nuevos tratamientos y/o indicaciones que, si bien han mostrado eficacia en la reducción media de HbA1c, su uso en personas con DM1 todavía está inexplorado, como es el caso de los iSGLT2. En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso de iSGLT2 junto a la insulina en personas con DM1.

Los iSGLT2, comúnmente conocidos como gliflozinas o glucosúricos, se desarrollaron inicialmente para el tratamiento de la DM como agentes hipoglucemiantes no insulínicos. El mecanismo de acción de los iSGLT2 se basa en la inhibición del cotransportador SGLT2 en los túbulos renales, lo que reduce la reabsorción de glucosa en los riñones. Consecuentemente, el exceso de glucosa en la sangre es eliminado del organismo a través de la orina, lo que ayuda a disminuir los niveles de glucosa en sangre.

Recomendaciones

1. En adolescentes y adultos con DM1, se recomienda no añadir inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 a la insulina. [Débil en contra]

Justificación

El GAG ha emitido una recomendación débil en contra del uso de iSGLT2 en combinación con insulina en personas adolescentes y adultas con DM1. Esta decisión se fundamenta en la evaluación del balance entre beneficios y riesgos, así como en la disponibilidad y calidad de la evidencia.

En cuanto a los efectos deseables esperados, se observó un aumento del tiempo en rango de 10,78% de media (IC95%: 9,33% a 12,23%), lo que podría indicar una mejora en el manejo glucémico diario. También se identificó una reducción ligera de los niveles de HbA1c; sin embargo, esta reducción no alcanza el umbral de relevancia clínica (0,4%).

Por otro lado, el GAG consideró que la magnitud de los efectos indeseables es considerable. Aunque no se observaron diferencias en el número de hipoglucemias graves, existe evidencia de calidad moderada que sugiere un aumento en el número de

eventos de cetoacidosis diabética en 15 más por cada 1.000 personas con DM1 (RR: 2,79; IC95%: 1,48 a 5,48).

Además, no se dispone de evidencia sobre otras variables consideradas críticas —como eventos adversos, acidosis láctica/hiperlactatemia y morbilidad cardiovascular— que pudieran fortalecer el balance de esta intervención.

En conjunto, el beneficio clínico es modesto y limitado a alguna variable, mientras que el riesgo de efectos adversos es relevante y bien documentado. Por tanto, se concluye que el uso de iSGLT2 presenta un balance desfavorable entre los efectos deseables y los efectos indeseables, lo que justifica una recomendación débil en contra del uso de iSGLT2 en adultos con DM1. No obstante, se reconoce que, en contextos individuales específicos, podría considerarse su uso tras una toma de decisión compartida con la persona, teniendo en cuenta sus preferencias, perfil de riesgo y capacidad de manejo ante una cetoacidosis diabética.

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 a 18) y la prevalencia es de 12,2 por 10.000 habitantes (IC95%: 8,5 a 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 a 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 por 100.000 habitantes oscila entre 9,5 y 16 en menores de 14 años (236), y es de un 9,9 entre los 15 y 29 años (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).

  El tratamiento convencional para la diabetes generalmente implica el uso de insulina; sin embargo, en ciertos casos, se incorporan agentes hipoglucemiantes no insulínicos, como los iSGLT2, comúnmente conocidos como gliflozinas o glucosúricos.

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

- **Juicio:** Pequeña.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se seleccionaron tres revisiones sistemáticas (305–307).

  Li et al. (2023) incluyen 15 ECA realizados con adolescentes y adultos con DM1 (n = 3.522) que fueron aleatorizados a recibir algún iSGLT2 como terapia complementaria a la insulina o a recibir tratamiento basado únicamente en insulina o insulina más un placebo (305). La edad de los participantes varió entre 17 y 46,6 años, con una duración total de la diabetes que osciló entre 11 y 25 años. El seguimiento varió entre 27 horas y 52 semanas.

  Por su parte, Popovic et al. (2024) incluyen ocho ECA con adultos con DM1 como participantes (n = 2.310), que fueron aleatorizados a recibir algún iSGLT2 como terapia complementaria a la insulina o a recibir tratamiento basado únicamente en insulina o insulina más un placebo (306). La edad de los participantes varió entre los 22,8 y 45,5 años, con una duración media de la diabetes de 21 años. El seguimiento varió entre las 5 y las 55 semanas. En este caso, se seleccionaron los desenlaces de interés cetoacidosis diabética e hipoglucemias graves.

  Por último, Rao et al. (2021) incluyen 15 ECA (n = 7.109) que habían evaluado el uso de iSGLT2 en combinación con insulina en adultos con DM1 (307). La duración del seguimiento varió entre 1 y 52 semanas.

  No se encontró evidencia relacionada con las variables consideradas críticas IMC, eventos adversos, acidosis láctica/hiperlactatemia y morbilidad cardiovascular.

  Estado metabólico (HbA1c, %)

  El tratamiento con iSGLT2 más insulina frente al tratamiento con insulina reduce ligeramente los niveles de HbA1c en adultos a las 52 semanas (MD: -0,29%; IC95%: -0,35, -0,23; k = 5; n = 3.319), si bien no alcanza el umbral de relevancia clínica (5 mmol/mol, 0,4%). (5 mmol/mol, 0,4%).

  Tiempo en rango (%; 70-180 mg/dL)

  El tratamiento con iSGLT2 más insulina frente al tratamiento con insulina aumenta el tiempo en rango (MD = 10,78; IC95%: 9,33, 12,23; k = 13; n = 3.522).

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

- **Consideraciones adicionales:** Aunque los iSGLT2 han demostrado efectos nefroprotectores en otras poblaciones, hasta el momento no hay evidencia que respalde este beneficio en personas con DM1.

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

- **Juicio:** Grande.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

  Cetoacidosis diabética

  El tratamiento con iSGLT2 junto a la insulina frente al tratamiento con insulina modifica la tasa de cetoacidosis diabética (15 más por 1.000; RR: 2,79; IC95%: 1,42, 5,48; k = 5; n = 4.817).

  Hipoglucemias graves

  El tratamiento con iSGLT2 junto a la insulina frente al tratamiento con insulina sola no modifica la tasa de hipoglucemias graves (2 más por 1.000; RR: 1,04; IC95%: 0,76, 1,43; k = 3; n = 3.303).

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

- **Juicio:** Baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La calidad global de la evidencia sobre los efectos se ha evaluado como baja. La valoración por desenlace se resume a continuación:

  Estado metabólico (HbA1c, %): Calidad de la evidencia alta.

  Tiempo en rango: Calidad de evidencia moderada. Limitaciones debidas al riesgo de sesgos de los estudios.

  Cetoacidosis diabética: Calidad de evidencia moderada. Limitaciones debidas al riesgo de sesgos de los estudios.

  Hipoglucemias graves: Calidad de evidencia muy baja. Limitaciones debidas al riesgo de sesgo de los estudios y a que el IC95% cruza ambos umbrales de relevancia clínica establecido (RR = 0,8 y 1,33).

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

- **Juicio:** Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante.
- **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, en base a su propio criterio, ha considerado 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.
- **Consideraciones adicionales:** Para emitir su juicio, el GAG ha priorizado la evidencia sobre los desenlaces de tiempo en rango y cetoacidosis diabética (calidad de evidencia moderada). Aunque el tratamiento con iSGLT2 junto a la insulina mejora el tiempo en rango, también se asocia con un aumento significativo en la incidencia de cetoacidosis diabética, casi triplicando su frecuencia.

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 coste diario del tratamiento con iSGLT2 (dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina) varía de 1,64 a 3,43 € (estimado para las dosis diarias definidas). Para la sotagliflozina, no se pudo obtener el precio.

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:** Probablemente favorece la comparación.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La revisión de la evidencia no identificó ningún estudio que respondiera a esta pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Dado el coste moderado de los iSGLT2 y el mayor riesgo de cetoacidosis diabética, el GAG considera que la relación coste-efectividad no favorece su uso.

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:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG opina que, aunque estos fármacos se utilizan ampliamente en la DM2, donde han demostrado reducir eventos cardiovasculares y renales en prevención secundaria, su uso en la DM1 no está bien considerado actualmente entre los clínicos debido al riesgo de cetoacidosis.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** Ninguno de estos fármacos está indicado en DM1 según ficha técnica, aunque con consentimiento se podría indicar a personas con DM1.

  En 2019, la EMA autorizó la comercialización en la Unión Europea (UE) del fármaco sotagliflozina para su uso como complemento de la terapia con insulina para mejorar la gestión de los niveles de glucosa en sangre en adultos con DM1. Sin embargo, la autorización, que inicialmente era válida por un período de 5 años, fue retirada por la Comisión Europea en 2022 por petición del titular de la autorización de comercialización (Guidehouse Germany GmbH), que notificó a la Comisión Europea su decisión de no comercializar el producto en la UE por motivos comerciales.

6. Educación terapéutica en diabetes

6.1. Programas educativos estructurados

Pregunta para responder:

- ¿Cuándo, cómo, por quién y con qué contenidos se recomienda impartir programas educativos estructurados dirigidos a personas con DM1 y a sus familiares?

Contexto

A pesar de que existen tratamientos efectivos para la DM1, conseguir niveles de glucosa óptimos es difícil. Entre el 37% y el 56% de las personas con DM1 mantienen niveles elevados de glucosa en sangre (308). Esta falta de alineación con los objetivos glucémicos conduce a complicaciones agudas (cetoacidosis diabética o hipoglucemia) (309) y complicaciones crónicas como nefropatía, retinopatía, neuropatía, enfermedades macrovasculares y pie diabético, incluyendo úlceras y riesgo de amputaciones (310–312), una menor calidad de vida para las personas con diabetes y sus familias (313) y un mayor riesgo de mortalidad (314).

El impacto económico asociado con una situación metabólica no estabilizada en personas con DM1 es alto (31). Los costes directos de atención médica (autocontrol de glucosa, insulina e infusión de insulina) y los costes de hospitalización son hasta tres veces más altos que los correspondientes a las personas con niveles de glucosa dentro del rango objetivo (315).

Para mejorar los niveles glucémicos, las personas con DM1 deben tomar decisiones diarias complejas y exigentes, que incluyen el ajuste de dosis y la inyección de diferentes tipos de insulina, pruebas de glucosa en sangre o en el tejido subcutáneo varias veces al día y modificaciones de los hábitos de vida (316). Como consecuencia, necesitan adquirir conocimientos y desarrollar nuevas habilidades para su autocuidado (317,318). En todo este proceso, también está involucrada la autoeficacia (318), que Bandura en su teoría cognitiva social (319) define como el predictor del cambio de comportamiento en las personas, centrado en las creencias sobre sus habilidades para llevar a cabo una práctica exitosa.

En este contexto, la educación terapéutica en diabetes puede ayudar a las personas con diabetes a tomar decisiones relacionadas con la autogestión de su salud. Se define la educación como un proceso continuo que facilita conocimientos, habilidades y actitudes para la autogestión de la diabetes y prediabetes (320) y se identifican cuatro momentos críticos en los que impartir educación y evaluar la educación recibida: en el diagnóstico, anualmente o cuando no se consiguen los objetivos de control, en las transiciones de la vida y ante cambios de tratamiento o aparición de complicaciones (63,321). En general,

parece que los programas educativos estructurados pueden ayudar a las personas con diabetes a tomar decisiones relacionadas con la autogestión de su salud. La educación terapéutica ha demostrado ser efectiva en distintos tipos de diabetes y resulta imprescindible en la toma de decisiones diarias de las personas con diabetes (322,323). Estos programas pueden generar mejoras en el conocimiento, las actitudes y la autoeficacia, así como en comportamientos y resultados clínicos (324). Los programas educativos estructurados han mostrado beneficios clínicamente importantes en personas con DM2, como reducciones en los niveles de HbA1c (322,325,326), mejoras en los factores de riesgo cardiovascular y reducciones en las complicaciones vasculares (326). Sin embargo, su efecto en la DM1 aún es incierto (327,328).

Para favorecer la eficacia y la homogeneidad entre centros, se considera relevante que los programas educativos estructurados cuenten con un currículo formativo definido, con contenidos mínimos (alimentación saludable, recuento de hidratos de carbono, actividad física, insulinoterapia, manejo de complicaciones agudas y crónicas, afrontamiento y resolución de problemas, entre otros) y con la descripción de las competencias que deben adquirirse (63). Se recomienda que estos programas estructurados incluyan una carga mínima de formación de, al menos, 10 horas, adaptándose siempre a las características y necesidades de cada persona con DM1.

Además, los programas deben cumplir estándares mínimos de contenido, duración y competencias del personal, siguiendo referencias internacionales (329,330), y ser dirigidos por profesionales con formación específica en DM1 y habilidades pedagógicas. La acreditación de los programas y la formación continua del personal contribuyen a garantizar su calidad y efectividad, asegurando que la educación terapéutica sea segura, homogénea y de alto valor para las personas con DM1 y sus familias. Asimismo, debe promoverse el uso de productos de apoyo que faciliten la autogestión y compensen posibles déficits funcionales o sensoriales, contribuyendo a la autonomía de las personas y a la correcta realización de las técnicas de inyección y autocontrol.

Recomendaciones

1. Se recomienda ofrecer a las personas con DM1 programas educativos estructurados sobre la diabetes. [Fuerte a favor]

    a. En el caso de adultos, se sugiere un programa con beneficios probados.

    b. En el caso de niños y adolescentes, se sugiere incluir también a sus padres en el programa educativo.

2. Se sugiere que las personas con DM1 participen en programas educativos estructurados en diabetes al inicio de su diagnóstico, anualmente, en caso de no alcanzar los objetivos de control de la HbA1c, durante transiciones vitales (adolescencia, embarazo, etc.), cambios en el tratamiento o ante la aparición de complicaciones. [BPC]

3. Se sugiere que el programa educativo estructurado en diabetes a implementar sea dirigido por personal con formación específica en DM1 y habilidades formativas. [BPC]
4. Se sugiere evaluar periódicamente los resultados de los programas estructurados en diabetes que se apliquen a las personas con DM1 para garantizar su efectividad y ajustarlos según sea necesario. [BPC]
5. Se sugiere desarrollar los programas educativos estructurados en diabetes preferentemente en grupo, teniendo en cuenta las capacidades individuales. Además, se deben adaptar a las necesidades de las personas con DM1, ofreciendo opciones tanto presenciales como online. [BPC]

Consideraciones para la implementación:

Al implementar un programa educativo estructurado, es importante considerar los siguientes puntos:

- El programa debe incluir contenidos sobre conceptos, nutrición, contaje de carbohidratos, monitorización de glucosa, terapia insulínica con múltiples dosis o con bombas, etc.
- En el caso de adultos, un ejemplo es el programa ANAIS, basado en el DAFNE en inglés.
- El personal con formación específica en DM1 y habilidades formativas que dirija el programa debería incluir, como mínimo, especialistas en endocrinología o endocrinología pediátrica, enfermeras educadoras en diabetes, dietistas-nutricionistas y podólogos. También sería deseable que se incluyeran psicólogos, dada la relevancia de los aspectos emocionales y conductuales en el manejo de la DM1.
- Además, el GAG considera relevante que los programas educativos estructurados integren contenidos orientados al entrenamiento en actividades de la vida diaria relacionadas con el manejo de la diabetes, como la preparación de alimentos, la administración de insulina o el ajuste del tratamiento en distintas rutinas cotidianas, optimizando el esfuerzo físico y el gasto energético.
- Asimismo, se recomienda valorar la necesidad de productos de apoyo que puedan facilitar la autogestión y compensar posibles déficits físicos o funcionales, contribuyendo así a mantener la autonomía y la adherencia al tratamiento.

Justificación

Se ha formulado una recomendación fuerte a favor de recibir programas educativos estructurados sobre la diabetes. El GAG ha considerado la magnitud de los efectos deseables esperados, que sugiere un aumento del conocimiento y las habilidades en el control de la DM1 en adultos que participan en programas educativos estructurados en diabetes, con efectos indeseables esperados insignificantes y certeza en la evidencia moderada. Por otro lado, el GAG decidió formular una serie de consideraciones

prácticas generales porque entiende que no se ha encontrado evidencia científica para responder a algunos aspectos derivados de la pregunta de investigación relacionados con la temporalidad, la modalidad, la metodología y el proveedor de la intervención. Estas recomendaciones se han formulado para intentar favorecer una adecuada educación terapéutica en diabetes que ayude a las personas con DM1 a tomar decisiones relacionadas con la autogestión de su salud.

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 educación de las personas con diabetes, integrando la formación y la información sobre la enfermedad se ha revelado como una de las acciones más efectivas para conseguir los objetivos de manejo de la diabetes (331). Es interesante destacar que una de las más importantes guías, la *Task Force Guide* también recomienda implicar a la persona con diabetes en las decisiones que se toman en cuanto a la formación e información y el recibir un apoyo adecuado para poder gestionar su enfermedad y tomar mejores decisiones en cuanto al estilo de vida demostrando la efectividad en los valores de la HbA1c y niveles de lípidos (332). La DM1 es una enfermedad crónica que requiere que la persona afectada tome decisiones que impactan diversas áreas de la vida diaria, como la alimentación, la actividad física y la dosificación y administración diaria de insulina, elementos fundamentales del tratamiento y la gestión de la enfermedad. Por lo tanto, se ha establecido que todos las personas con DM1 deben recibir educación terapéutica en diabetes cuando reciben el diagnóstico de la enfermedad (333). La mejora de los niveles glucémicos de las personas con DM1 conlleva múltiples decisiones y tareas diarias complejas y exigentes, con inyecciones de diferentes tipos y múltiples dosis de insulina, varias mediciones al día de la glucosa en sangre, diferentes sistemas de monitorización de glucosa e infusión de insulina, y modificación de su comportamiento (2). Para ello es necesario adquirir conocimientos y nuevas habilidades que ayuden en su autocuidado y autoeficacia (317).
- **Consideraciones adicionales:** Los miembros del GAG consideraron que la DM1 es una enfermedad prevalente que genera repercusiones en la salud de la persona afectada a largo plazo, así como un alto impacto en su calidad de vida. Las repercusiones también se presentan a corto plazo, considerando las

complicaciones agudas como la hipoglucemia que, sin llegar a ser graves en todos los casos, pueden estar presentes día a día, con la carga que supone para las personas con DM1.

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

- **Juicio:**

  En adultos: Moderada.

  En niños: Insignificante.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Entre los 23 estudios localizados e incluidos en el metanálisis se reclutó un total de 8.052 participantes con DM1, de los cuales 4.563 fueron aleatorizados a los brazos de intervención (334–356).

  A continuación, se resumen los resultados por desenlace de interés:

  Manejo de la dieta y de la actividad física

  No se localizó evidencia sobre estas variables críticas.

  Control de la enfermedad (HbA1c, %)

  En relación al control de la enfermedad, medido a través de la HbA1c, la participación en programas educativos estructurados, no modifica los niveles de HbA1c ni a los tres meses (MD = -0,09; IC95%: -0,24, 0,11; k = 8; n = 1.219), ni a los seis meses (MD = 0,22; IC95%: -0,55, 0,10; k = 12; n = 1.751), ni a los 12 meses (MD = -0,16; IC95%: -0,32, 0,01; k = 10; n = 1.751), ni a los 24 meses (MD = 0,10; IC95%: -0,15, 0,34; k = 5; n = 1.040).

  Sin embargo, el análisis de subgrupo a los seis y 12 meses permitió establecer que, aunque no modifica los niveles de HbA1c en niños ($MD_{6\ meses}$ = 0,06; IC95%: -0,16, 0,27; $MD_{12meses}$ = -0,11; IC95%: -0,28, 0,07), reduce los niveles de HbA1c en adultos por encima del umbral de relevancia clínica establecido ($MD_{6\ meses}$ = -0.65; IC95%: -1,06, -0,23, I^2 = 66; $MD_{12\ meses}$ = -0,60; IC95%: -1,12, -0,08), aunque su intervalo de confianza lo cruza (5 mmol/mol, 0,4%).

  Conocimiento de la diabetes

  La participación en programas educativos estructurados para la DM1 no modifica los niveles de conocimiento de la diabetes ni a los tres (MD = -0,12; IC95%: -0,35, 0,11; k = 1; n = 301), ni a los seis (SMD = 0,08; IC95%: -0,51, 0,67; k = 2; n = 311), ni a los 9 meses (MD = -0,05; IC95%: -0,26, 0,16; k = 1; n = 301).

  En el análisis de subgrupo a los seis meses, se observó que no modifica los niveles de conocimiento de la diabetes en niños (SMD = -0,22; IC95%: -0,53, 0,09), mientras que aumenta en adultos (efecto pequeño) (SMD = 0,38; IC95%: 0,06, 0,70), si bien cruza el umbral de relevancia clínica establecido (SMD = 0,50).

Autoeficacia

Los niveles de autoeficacia no se modificaron ni a los seis (SMD = -0,06; IC95%: -0,60, 0,48; k = 3; n = 354), ni a los 12 meses (SMD = -0,28; IC95%: -0,57, 0,00; k = 3; n = 191), ni a los 24 meses (MD = -0,58; IC95%: -13,65, 2,05; k = 1; n = 138) de seguimiento.

Los niveles de autoeficacia disminuyeron en niños (efecto pequeño) (SMD = -0,35; IC95%: -0,63, -0,07), mientras que aumentaron en los adultos (efecto pequeño) (SMD = 0,37; IC95%: 0,05 0,68), si bien cruza el umbral de relevancia clínica establecido (SMD = 0,50).

Calidad de vida

La participación en programas educativos estructurados para la DM1 no modifica los niveles de calidad de vida a los tres meses (SMD = 0,19; IC95%: -0,34, 0,73; k = 2; n= 321), a los seis meses (SMD = 0,15; IC95%: -0,06, 0,36; k = 5; n = 727), a los 12 meses (SMD = 0,10; IC95%: -0,03, 0,23; k = 6; n = 1 029) ni a los 24 meses (SMD = 0,01; IC95%: -0,14, 0,15; k = 4; n = 765).

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

- **Consideraciones adicionales:** El GAG tuvo en cuenta los siguientes aspectos:

  1. Situación actual de los programas educativos:

  Actualmente, a nivel nacional, la aplicación de programas estructurados es limitada, especialmente en atención primaria. Aunque se imparte educación terapéutica en diabetes, no se utilizan los PEET (Programas de Educación Terapéutica en Diabetes), lo que conlleva a la falta de evaluación de indicadores de resultados y dificulta la efectividad de los programas estructurados.

  2. Niveles de educación sobre diabetes:

  Se debe considerar que la educación estructurada requiere, al menos, 10 horas de formación.

  3. Diferencias entre programas en niños y adultos:

  Se observan diferencias significativas en el impacto de programas estructurados en niños y adultos. La autogestión en niños y adolescentes está influenciada por sus padres, lo que puede generar resultados diferentes. Los programas parecen beneficiar más a los adultos debido a su mayor nivel de autogestión.

  4. Heterogeneidad en la realización de estudios:

  Existe variabilidad en los objetivos y la ejecución de los ECA, lo que puede influir en la percepción de la efectividad de los programas.

5. Diseño de los programas:

Es esencial diseñar los programas considerando la población objetivo, adaptando sus contenidos y objetivos. La tendencia debe ser hacia programas estructurados basados en evidencia científica y evaluables en sus resultados.

6. Ejemplo exitoso:

El programa DAFNE (*Dose Adjustment for Normal Eating*) enfocado en adultos (351), que tiene una versión adaptada al contexto español (ANAIS: Alimentación Normal con Ajuste de InSulina) (334), ha mostrado resultados positivos al enfocarse en la flexibilidad dietética, cálculo de ratios y aspectos integrales de la enfermedad, utilizando sesiones grupales interactivas.

7. Momento de implementación:

EL GAG considera importante la incorporación de programas estructurados de educación terapéutica desde el inicio de la enfermedad para garantizar un manejo adecuado desde el comienzo.

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

- **Juicio:**

  En adultos: Insignificante.

  En niños: Insignificante.

- **Evidencia procedente de la investigación:**

  Hipoglucemias

  Los programas educativos estructurados para personas con DM1 y sus familias no modificaron las tasas de hipoglucemia grave en comparación con el grupo de control a los seis meses (23 menos por 1.000; RR: 0,79; IC95%: 0,35, 1,83; k = 2; n = 500), a los 12 meses (4 menos por 1.000; RR: 0,91; IC95%: 0,45, 1,84; k = 2; n = 653) ni a los 24 meses (9 más por 1.000; RR: 1,20; IC95%: 0,61, 2,36; k = 2; n = 637).

  Cetoacidosis

  No se modificaron las tasas de cetoacidosis con los programas educativos estructurados para personas con DM1 y sus familias a los seis meses (22 más por 1.000; RR: 1,23; IC95%: 0,67, 2,23; k = 1; n = 370), ni a los 12 meses (40 más por 1.000; RR: 1,54; IC95%: 0,79, 2,97; k = 1; n = 359) y 24 meses (2 menos por 1.000; RR: 0,98; IC95%: 0,62, 1,54; k = 2; n = 707).

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que hay muy pocos eventos de hipoglucemia grave y cetoacidosis para ser valorables.

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

- **Juicio:** Moderada.

- **Evidencia procedente de la investigación:** El GAG considera la certeza global en la evidencia sobre los efectos como moderada. La valoración por desenlace se resume a continuación:

  Estado metabólico HbA1c, % (seguimiento 3 meses): Calidad de la evidencia moderada. Limitaciones debido a riesgo de sesgos.

  Estado metabólico HbA1c, % (seguimiento 6 meses): Calidad de la evidencia baja. Limitaciones debido a riesgo de sesgo y al IC95%, que cruza el umbral de relevancia clínica estabalecido (5 mmol/mol, 0,4%).

  Estado metabólico HbA1c, % (seguimiento 12 meses): Calidad de la evidencia moderada. Limitaciones debido a riesgo de sesgos.

  Autoeficacia (seguimiento 6 meses): Calidad de la evidencia moderada. Limitaciones por riesgo de sesgos y el IC95%, que cruza ambos umbrales clínicos (SMD = ±0,50).

  Autoeficacia (seguimiento 12 meses): Calidad de la evidencia baja. Limitaciones por Limitaciones por riesgo de sesgos y el IC95%, que cruza ambos umbrales clínicos (SMD = ±0,50).

  Autoeficacia (segumiento 24 meses): Calidad de la evidencia moderada. Limitaciones por el IC95%, que cruza el umbral de decisión clínica.

  Conocimiento de la diabetes (seguimiento 3 meses): Calidad de la evidencia moderada. Limitaciones debido a riesgo de sesgos.

  Conocimiento de la diabetes (seguimiento 6 meses): Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones debido a riesgo de sesgos, heterogenidad en la estimación y el IC95% que cruza ambos umbrales clínicos (SMD = ±0,50).

  Conocimiento de la diabetes (seguimiento 9 meses): Calidad de la evidencia moderada. Limitaciones debido a riesgo de sesgos.

  Calidad de vida (seguimiento 3 meses): Calidad de la evidencia baja. Limitaciones por riesgo de sesgos, heterogeneidad en la estimación y el IC95% que cruza ambos umbrales clínicos (SMD = ±0,50).

  Calidad de vida (seguimiento 6 meses). Calidad de la evidencia moderada. Limitaciones por riesgo de sesgos.

  Calidad de vida (seguimiento 12 meses). Calidad de la evidencia moderada. Limitaciones por riesgo de sesgos.

  Calidad de vida (seguimiento 24 meses). Calidad de la evidencia moderada. Limitaciones por riesgo de sesgos.

  Hipoglucemias graves (seguimiento 6 meses). Calidad de la evidencia muy baja. Se observó heterogeneidad en la estimación y el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,25).

Hipoglucemias graves (seguimiento 12 meses). Calidad de la evidencia baja. Limitaciones por el IC95% que cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,25).

Hipoglucemias graves (seguimiento 24 meses). Calidad de la evidencia baja. Limitaciones por el IC95% que cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,25).

Cetoacidosis: Calidad de evidencia baja. Se observó que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,25).

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que la confianza en la evidencia global es moderada, priorizando la evidencia proveniente de HbA1c (moderada en tres de los cuatro puntos de seguimiento).

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

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente 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. Cuestiones como manejar la diabetes de forma autónoma y asegurarse de que esta no afecte sus actividades diarias pueden ser de suma importancia para ellas.

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

- **Juicio:**

  En adultos: Probablemente favorece la intervención.

  En niños: 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 identificaron estudios que respondieran la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG tuvo en cuenta los siguientes aspectos en relación a la magnitud de los costes de los programas de educación estructurados:

1. Se requiere personal altamente capacitado, no solo en diabetes, sino también en la implementación de programas educativos estructurados específicamente para DM1.

2. La complejidad de estos programas está en constante aumento debido al avance de nuevas tecnologías, como sensores y bombas.

3. Los programas estructurados a menudo se llevan a cabo en sesiones grupales, lo que demanda una mayor organización y disponibilidad de recursos materiales y espaciales, como salas o aulas.

Sin embargo, aunque las sesiones grupales requieren una alta demanda organizativa, pueden ser más eficientes en términos de alcance, ya que permiten incluir a un mayor número de personas con menos personal. No obstante, es importante reconocer las diferencias en el nivel de comprensión entre los participantes, lo que podría hacer necesario ofrecer sesiones individuales para algunas personas con DM1.

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 identificaron estudios que respondieran la pregunta.

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 realizó una revisión de la evidencia disponible.

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

- **Juicio:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Los siguientes aspectos podrían afectar al acceso equitativo a estos programas:

  1. Adecuación del contenido a las capacidades de los participantes: Es fundamental adaptar el contenido de los programas educativos dirigidos a niños y adolescentes, así como a personas con dificultad de comprensión, para ajustarlo a sus situaciones y capacidades individuales (200,357).

  2. Barreras geográficas y costes asociados al transporte: La distancia a los centros donde se llevan a cabo los programas educativos estructurados y los costes asociados al transporte representan barreras significativas de acceso a dichos programas (358,359).

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera los siguientes aspectos:

  1. Mejoras en accesibilidad gracias a avances tecnológicos: Las barreras de acceso en tiempo y espacio han mejorado con el avance de la tecnología, las sesiones online, que cuentan con experiencias previas exitosas, podrían reducir las barreras geográficas.

  2. Nivel educativo previo como condicionante: El nivel educativo previo, especialmente la competencia numérica para el cálculo de macronutrientes o la comprensión de conceptos, puede condicionar el efecto de la intervención.

  3. Barreras idiomáticas: Las barreras de idioma pueden representar un desafío en el acceso a la educación.

  4. Horarios laborales: Los horarios laborales pueden dificultar la asistencia a programas estructurados de formación para algunas personas con DM1.

  5. Escasez de material educativo para personas con ceguera: Existe una carencia significativa o, incluso, inexistencia de material educativo adaptado para personas con discapacidad visual o ceguera

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

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Los programas educativos estructurados son, en general, aceptables para los niños, adolescentes y sus familias, así como para los adultos que han participado en ellos. En algunos casos se refieren a ellos como transformadores. También gozan de aceptabilidad general entre los profesionales de enfermería con competencias de práctica avanzada en diabetes.

  Además, parece que participar en programas educativos aumentó, en la mayoría de los participantes, la sensación de empoderamiento y la percepción de confianza en la capacidad de tomar decisiones adecuadas y de ser capaz de afrontar la enfermedad. El empoderamiento tiene como punto de partida el conocimiento, especialmente entender el nivel de glucosa y su relación con la comida, les hace sentir un mayor control de su diabetes (200,358,360–367).

  Otro aspecto a tener en cuenta es que el apoyo recibido de los pares (o iguales) fue percibido como un aspecto fundamental del programa y muy valorado por los participantes. De esta manera, el aprendizaje en grupo dio a los participantes la oportunidad de aprender estrategias y habilidades relacionadas con el manejo de la diabetes a través de las experiencias de otros (358,363,368–370). La mayoría de los adolescentes y jóvenes se sintieron cómodos hablando sobre su diabetes después de participar, ya que el apoyo de sus compañeros y las experiencias compartidas los ayudaron a sentirse menos aislados y a normalizar su situación. Sin embargo, algunos adolescentes y sus padres fueron reticentes a la hora de compartir datos y vivencias sentidas

como íntimas o privadas (menstruación, anticoncepción, desarrollo físico, etc.) (200,339,357,358,369–375).

Los programas educativos dan a los padres y cuidadores mayor confianza en las capacidades de sus hijos para el automanejo, permitiendo más libertad y menor estrés familiar (358,366,376). Sin embargo, algunos participantes encuentran dificultades para integrar los nuevos conocimientos y habilidades a la gestión de la enfermedad o mantener la motivación a largo plazo debido al tiempo que demandan (registro manual y reflexión sobre lecturas de glucosa, tendencias a largo plazo) y no logran los objetivos planteados. Ello se traduce en el abandono o disminución del autocontrol. También se plantean ciertas situaciones en la vida de las personas con DM1 en las que se priorizan, intencional o involuntariamente, otros aspectos de la vida (duelo, enfermedad, nacimiento). Asimismo, algunos participantes sintieron excesiva la monitorización y su vida menos libre a partir del programa. Además, pueden aparecer sentimientos de frustración, cansancio y desmotivación cuando no se logra un manejo glucémico dentro de objetivos a pesar de los esfuerzos o ante variaciones en los niveles de HbA1c que no logran explicarse con los conocimientos adquiridos (362–364,367–371,374,377).

Las personas que rechazan los programas estructurados o dejan de asistir a las sesiones lo hacen, en primer lugar, por no poder compaginarlos con trabajo, estudios o tareas de cuidado (339,359,362).

Algunas personas no perciben el posible beneficio de acudir (tenían suficiente conocimiento y control de su diabetes o carecían de motivación), presentan barreras culturales o emocionales (como negación del diagnóstico o de la necesidad de cambiar hábitos, estigmas) o un bajo nivel de conocimientos numéricos y falta de confianza, por lo que prefieren evitar ajustar continuamente su insulina (339,359,362).

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera la importancia de los siguientes aspectos para mejorar la aceptabilidad entre las personas con DM1 de los programas educativos estructurados para la DM:

  1. Adaptación según edad y circunstancias individuales: Los programas educativos deben ajustarse a la edad y condiciones particulares de cada persona.

  2. Inclusión de la familia en el proceso educativo: Es fundamental involucrar a la familia, especialmente en casos de personas con diabetes que dependen del cuidado familiar, como ancianos o niños.

  3. Accesibilidad mediante contenido en línea: La opción de utilizar contenido en línea/virtual se presenta como una alternativa para mejorar la accesibilidad a estos programas.

  4. Incremento de sesiones grupales: La aceptabilidad de los programas educativos estructurados tiende a aumentar cuando se implementan en sesiones grupales.

5. Enfoque en el empoderamiento de la persona con diabetes: Por último, el GAG considera importante el hecho de que estos programas educativos, más allá de transmitir conocimientos, tienen el propósito de capacitar a la persona con diabetes para que pueda cuidarse mejor.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La organización de cursos estructurados puede suponer una carga de tiempo importante para los profesionales sanitarios y para las personas con diabetes. Reclutar y agendar a las personas con diabetes es un reto importante y lleva mucho tiempo a los profesionales (339,367–369,378).

  Un reto inesperado puede ser el establecimiento de fechas y horas. Los sistemas sanitarios pueden no estar preparados para trabajar fuera de los horarios habituales en los que los cursos son más aceptables para las personas con diabetes y sus familiares (trabajo, colegio/instituto/universidad) (339,359,378).

  Algunos programas necesitan capacitar a formadores entre el personal hospitalario para llevarlos a cabo. La falta de estabilidad de los profesionales que actúan como docentes puede suponer un reto para la continuidad de los programas (339,378,379).

  La realización/continuidad de los programas depende de la disponibilidad de personal formado, de sus horarios/calendarios (días libres, bajas) y de un espacio adecuado, así como del flujo de reclutamiento de pacientes (339,378,379). Asimismo, el resultado depende también de la experiencia docente, preconcepciones y capacitación de los profesionales sanitarios que actúan como educadores (339,360,362,368,371,374,379,380).

  Las personas con DM1 requieren apoyo y seguimiento especializado en cada programa estructurado para consolidar los conocimientos y poner en práctica las habilidades en su vida cotidiana. Además, es fundamental garantizar el desarrollo de actitudes adecuadas y, en el caso de los padres, atender las necesidades cambiantes de los niños con DM1. Este seguimiento puede realizarse a través de sesiones individuales o grupales, llamadas telefónicas o materiales escritos como recordatorios. El apoyo profesional es un factor esencial que apuntala la motivación para autogestionarse (339,357,358,360,368,374,379,380).

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que la factibilidad de estos programas depende de los siguientes aspectos:

  1. Horarios de programas educativos: Considerar ofrecer programas de educación terapéutica en diabetes en horarios no habituales de funcionamiento en la sanidad pública para adaptarse a los pacientes, implica ajustar las jornadas laborales del personal clínico y de los centros.

2. Recursos materiales y profesionales adicionales: Diseñar los programas considerando los recursos materiales necesarios (salas, ordenadores, etc.), ya que su carencia puede ser un problema en la sanidad pública.

Sería deseable incluir a otros profesionales, como psicólogos dietistas-nutricionistas, fisioterapeutas, graduados en ciencias de la actividad física y del deporte, para transmitir habilidades de afrontamiento de la enfermedad, a pesar de que rara vez estén presentes en programas estructurados de educación terapéutica en diabetes en la red pública sanitaria.

3. Formación de profesionales clínicos: Es fundamental capacitar a los profesionales clínicos en la implementación de programas educativos estructurados, lo que puede depender de la organización de los recursos disponibles.

4. Disponibilidad de profesionales formados: La viabilidad de la implementación está vinculada a la disponibilidad de profesionales capacitados en el desarrollo de programas educativos estructurados.

5. Responsabilidad en la educación terapéutica: Aunque las asociaciones de pacientes pueden brindar apoyo en la formación, la educación terapéutica debe ser responsabilidad primaria de los profesionales clínicos.

6. Formación y habilidades recomendadas: Los profesionales al cargo de las intervenciones deben tener formación en pedagogía, sociología, psicología, asertividad y habilidades de negociación, entre otras, tal y como recomienda la OMS.

6.2. Apoyo comunitario o extrasanitario

Pregunta para responder:

- Las modalidades de apoyo comunitario o extrasanitario dirigidas a personas con DM1 (centros escolares, asociaciones de personas con diabetes, etc.), ¿mejoran sus resultados de salud?

Contexto

La DM1 tiene un impacto importante en el estilo de vida de las personas afectadas, así como en su nivel de autoestima (316). En las estrategias de afrontamiento adoptadas por las personas con DM1 influyen tanto las características psicológicas de la persona como sus relaciones sociales (381). Las personas con DM1, a través del contacto e implicación con diferentes grupos de apoyo comunitario, pueden conseguir información y respaldo para enfrentarse a las necesidades y problemas que pueden surgir con la enfermedad a lo largo de la vida (155).

El apoyo social es uno de los componentes que puede ayudar en la gestión de los niveles de glucosa en sangre, obteniéndose resultados mejorados en índices relacionados con la salud, tanto clínicos como estilos de vida saludables. Los hallazgos sugieren que el apoyo social mejora el autocuidado (382) en las personas con diabetes ayudándoles a desarrollar comportamientos saludables(383), asimismo se ha relacionado con una mejora en el manejo glucémico, el riesgo de hospitalización y su estado funcional, mejorando, por tanto, la calidad de vida de estas personas (383).

En este sentido, las estrategias que promueven el automanejo de la diabetes deberían incluir apoyo social (384,385). Las modalidades de apoyo comunitario o extrasanitario, de manera general, prestan servicios relacionados con la información y educación sanitaria, la sensibilización social, la participación en la comunidad mediante actividades significativas, el acceso a centros institucionalizados (centros de día, residencias) y la investigación, entre otros.

Las asociaciones de pacientes han demostrado una mejora en los resultados de salud, acompañando a pacientes y sus familiares en el proceso de convivir con una enfermedad crónica, por medio de la prestación de servicios y la propulsión de cambios sociosanitarios. El empoderamiento y la mejora de la calidad de vida y la promoción del tratamiento integral de la cronicidad son sus principales aportaciones (386).

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aporta una recomendación sobre el apoyo comunitario o extrasanitario dirigido a personas con DM1.

Recomendaciones

1. Con la evidencia disponible en la actualidad, no se puede recomendar ni a favor ni en contra de las intervenciones de apoyo comunitario o extrasanitario dirigidas a personas con DM1.

Justificación

El GAG no ha podido realizar una recomendación sobre las intervenciones de apoyo comunitario o extrasanitario dirigidas a personas con DM1. El GAG ha considerado la ausencia de efectos deseables e indeseables esperados, sin efecto sobre los niveles de HbA1c, calidad de vida o hipoglucemias. La certeza en la evidencia es 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 este problema?

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** A pesar de la existencia de tratamientos efectivos en la DM1, entre el 37 y el 56% de las personas con DM1 convive con niveles de glucosa en sangre por encima de los niveles objetivo (308). Esta falta de alineación con los objetivos glucémicos lleva a que las personas con DM1 se enfrenten tanto a complicaciones agudas, como episodios de cetoacidosis diabética o hipoglucemias (309) como a crónicas, entre las que destacan la nefropatía, la retinopatía, la neuropatía y las complicaciones vasculares, siendo esta última la principal causa de mortalidad en personas con DM (387).

  El impacto económico de un manejo glucémico deficiente es elevado: los costes sanitarios directos —como la automonitorización de la glucosa, la insulina y los sistemas de infusión— y, en particular, los costes de hospitalización pueden llegar a ser hasta tres veces superiores a los de las personas con niveles de glucosa dentro del rango objetivo (315). Esta situación se asocia además a una notable disminución en la calidad de vida de las personas afectadas y su entorno familiar (313).
- **Consideraciones adicionales:** Según el consenso de la ADA y la EASD (63), dada la alta prevalencia de la DM1 y el impacto de los problemas psicosociales asociados, como la falta de apoyo, hace que la detección y seguimiento de estos problemas deba ser parte integral de la atención a la persona, porque tienden a afectar de manera negativa al control de la enfermedad.

  El GAG considera que, debido a la naturaleza crónica, la DM1 demanda un manejo continuo y complejo para los afectados. En este sentido, el empoderamiento y la mejora en las habilidades de autocuidado son fundamentales.

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

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se consideraron siete ECA con un total de 870 participantes aleatorizados. Seis de los siete estudios evaluaron programas de intervención educativa (388–393). Uno se llevó a cabo de manera presencial (388), mientras que los restantes fueron on-line como apoyo social entre pares (389–393). En todos, el proveedor de la intervención fueron adolescentes y mentores con DM1 o padres mentores con hijos con DM1, entrenados en el programa específico o acompañados por personal médico. El estudio restante evaluó un programa de entrenamiento en habilidades cognitivo conductuales para la diabetes, familiar basado en el

hogar y la comunidad, y dirigido por un trabajador comunitario de la salud (394).

En cinco estudios, la intervención se centró en población menor de edad (388,390,392–394), uno específicamente en adultos (391) y, el último, en mujeres embarazadas (389).

El comparador fue la atención habitual (388–390,393,394), el acceso a una red social de pacientes (392) y el acceso a la red social de pacientes, pero sin contenido diabetológico sumado a la atención habitual (391).

A continuación, se resumen los resultados por desenlace de interés:

Control de la enfermedad (HbA1c, %)

En general, la participación en intervenciones de apoyo comunitario o extrasanitario, no modifica los niveles de HbA1c a los 3-6 meses frente a los controles de (MD= -1,36; IC95%: -3,74, 1,03; k= 3; n= 223), ni a los 6-12 meses (MD= -0,01; IC95%: -0,23, 0,20; k= 2; n= 601).

Autoeficacia

No fue posible realizar la síntesis de los datos, ya que uno de los estudios identificados (392) no proporciona las medias y desviaciones de cada uno de los grupos experimentales. Además, en los dos estudios restantes, la población no es comparable, ya que uno incluye a niños y adolescentes (394) y el otro a mujeres embarazadas (389).

En el estudio liderado por Biglar Chopoglo, el nivel de autoeficacia se incrementó después de la intervención en el grupo experimental, en el que se implementaba un programa educativo de autocuidado a través de una red social de pacientes (chicas adolescentes), por lo que hubo una diferencia con el cuidado habitual ($p < 0,001$)(392). Sin embargo, este beneficio no se observó cuando se implementaba una intervención familiar basada en habilidades cognitivo-conductuales para la diabetes en niños y adolescentes (p= 0,27) (394). De la misma manera, no se observa beneficio en el grupo de mujeres embarazadas con medida tomada al inicio del embarazo (p= 0,79), en el embarazo tardío (p= 0,96) y a los dos (p= 0,33) y los seis meses después del parto (p= 0,75) (389).

Calidad de vida

No se observó efecto sobre los niveles de calidad de vida de las personas con DM1 que participaron en intervenciones que incluyeron un componente de apoyo comunitario o extrasanitario frente aquellos que recibieron la atención habitual (SMD= 0,30; IC95%: -0,10, 0,69; k= 2; n= 99).

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

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que pueden existir poblaciones más susceptibles de sentir la necesidad de este tipo de ayuda

como los padres de niños y adolescentes con DM1, las personas con un diagnóstico reciente y mujeres gestantes.

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

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

  Cetoacidosis

  No se localizó evidencia sobre esta variable crítica.

  Hipoglucemia

  Dos estudios compararon las tasas medias y brutas de hipoglucemias graves informados en los grupos de educación frente a los que recibieron atención habitual (390,391).

  Aunque no se pudo realizar síntesis cuantitativa de los resultados, los estudios informaron que la participación en intervenciones de apoyo comunitario o extrasanitario no modificó las tasas de hipoglucemia grave en comparación con el grupo de control.

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que los efectos adversos de las intervenciones de apoyo comunitario o extrasanitario son muy improbables.

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

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

  Estado metabólico HbA1c, % (6-12 meses): Calidad de la evidencia alta.

  Estado metabólico HbA1c, % (3-6 meses): Calidad de la evidencia baja. Limitaciones debido a riesgo de sesgos e imprecisión (heterogeneidad en la estimación).

  Autoeficacia: Calidad de la evidencia moderada Limitaciones por riesgo de sesgos e inconsistencia entre estudios.

  Calidad de vida: Calidad de la evidencia baja. Limitaciones por riesgo de sesgos y el IC95% que cruza ambos umbrales clínicos (SMD = ±0,50).

  Hipoglucemias graves: Calidad de la evidencia alta.

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

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente 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.

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.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG tuvo en cuenta que el apoyo extrasanitario puede aportar elementos valiosos para la gestión cotidiana de la diabetes, facilitando el intercambio de estrategias, el aprendizaje y la adopción de prácticas óptimas para su manejo continuo. Aunque no hay evidencia de que este tipo de apoyo mejore directamente el manejo de la diabetes en términos de HbA1c, puede ser de utilidad en aspectos psicosociales. El acompañamiento comunitario puede servir de apoyo emocional y práctico, especialmente en padres de niños con DM1, en el momento del diagnóstico, y en mujeres gestantes con DM1.

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

- **Juicio:** Costes y ahorros despreciables.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG tuvo en cuenta los siguientes aspectos en relación con la magnitud de los costes de las modalidades de apoyo comunitario o extrasanitario:

  1. El coste de estas intervenciones se distribuye de manera que afecta a diversas estructuras, incluyendo instituciones educativas y asociaciones de pacientes.

  2. Sin embargo, el apoyo brindado fuera del ámbito sanitario no supone costes directos para el sistema sanitario.

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:** Ningún estudio incluido.

- **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:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que evaluaran el impacto en la equidad de las intervenciones comunitarias o extrasanitarias.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG tuvo en cuenta los siguientes aspectos en relación al impacto en equidad:

  1. La disponibilidad de estos servicios e intervenciones está condicionada por el acceso a asociaciones u organizaciones, las cuales pueden tener mayor o menor presencia a lo largo del territorio nacional.

  2. Asimismo, si las intervenciones son a través de plataformas digitales, también se debe considerar el nivel de alfabetización digital de los pacientes.

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

- **Juicio:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que evaluaran la aceptabilidad de las intervenciones comunitarias o extrasanitarias.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG tuvo en cuenta los siguientes aspectos en relación al impacto en equidad:

  1. El consenso de la ADA y la EASD (63), que señala que tanto la falta de apoyo social como la sensación de ser hiperobservado por familiares, amigos o compañeros de trabajo puede generar malestar emocional relacionado con la diabetes, impactando negativamente en la calidad de vida de las personas afectadas (395,396).

  2. Estos servicios y actividades son aceptables dependiendo del perfil.

  Mientras que son generalmente bien aceptados por padres, niños y personas recientemente diagnosticadas, es menos probable que aquellas personas con una larga evolución de la enfermedad hagan uso de estos servicios. Además, es probable que un subgrupo de personas, especialmente aquellos con dificultades en la aceptación de la enfermedad, no se sientan cómodas con este tipo de intervenciones. Por último, en el caso de los adolescentes, la complejidad es mayor y esto puede disminuir su aceptación.

  3. Las aplicaciones e intervenciones de larga duración requieren un uso o asistencia constante y regular, lo que puede provocar fatiga o cansancio. Incluso aquellas plataformas co-creadas con los pacientes podrían acabar

siendo infrautilizadas debido al esfuerzo adicional que representa su utilización.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG identificó que la optimización de estos programas requiere mejoras en los siguientes aspectos:

  1. Recursos y apoyo en entornos educativos y asociativos:

  La implementación de estas intervenciones requiere fortalecer los recursos y el apoyo en entornos educativos, como las escuelas, y fomentar la participación en asociaciones de pacientes. Además, se considera interesante promover las escuelas de pacientes en la red pública, así como la figura del Paciente Experto.

  2. Validación y aprobación de aplicaciones:

  La mayoría de las aplicaciones disponibles suelen ser desarrolladas por entidades con fines lucrativos. Por lo tanto, se deberían considerar aquellas aplicaciones que están aprobadas y validadas dentro del marco sanitario para asegurar su calidad y pertinencia en el ámbito de la salud pública.

7. Alimentación

Pregunta para responder:

- En personas con DM1, ¿Cuáles deben ser las recomendaciones nutricionales?

Esta pregunta se dividió en las dos subpreguntas más específicas siguientes:

- En personas con DM1, ¿Cuáles deben ser los patrones dietéticos?
- En personas con DM1, ¿Cómo se debe realizar el recuento de hidratos de carbono?

7.1. Patrones dietéticos

Subpregunta para responder:

- En personas con DM1, ¿Cuáles deben ser los patrones dietéticos?

Contexto

La alimentación es uno de los pilares claves del manejo metabólico de la DM. La dieta y su composición podría influir en la gestión de los niveles de glucosa en sangre, ayudar a prevenir complicaciones y a mantener un peso saludable (186). Existe literatura científica sobre la relación entre la alimentación y la DM, que abarca los patrones dietéticos, los nutrientes y los índices glucémicos que se consideran óptimos (397).

En ese sentido, la guía de la ADA y la EASD destaca que la nutrición podría influir en los niveles de glucosa en sangre de las personas con DM1, de manera que es fundamental que estas comprendan cómo los alimentos afectan su condición y planifiquen sus comidas en consecuencia (63). La guía señala que la terapia médica nutricional, impartida por un dietista-nutricionista, se asocia con una reducción en HbA1c del 1,0-1,9% (11-21 mmol/mol) en personas con DM1 con niveles de glucosa fuera del rango objetivo, cuando esta se integra en un programa de manejo general. Sin embargo, también destaca que no existe un patrón alimentario único recomendado para personas con DM1. Los objetivos principales de la ADA y EASD incluyen: 1) promover patrones de alimentación saludable, enfatizando una variedad de alimentos densos en nutrientes en tamaños apropiados para mejorar la salud general y mejorar HbA1c, la presión arterial y el colesterol, y ayudar a mantener el peso; 2) adaptar la nutrición según las preferencias personales el estado socioeconómico, los antecedentes culturales y las comorbilidades, la alfabetización en salud y el acceso a opciones de alimentos saludables; y 3) proporcionar herramientas prácticas para la planificación diaria de las comidas (63).

El Grupo de Estudio sobre Diabetes y Nutrición de la EASD (398) plantea que para la DM (tanto DM1 como DM2): 1) un amplio rango de ingestas de carbohidratos es aceptable, siempre y cuando se cumplan las recomendaciones relacionadas con la fibra dietética, azúcares, grasas saturadas e ingesta de proteínas; 2) no se recomienda ingestas muy bajas de carbohidratos; 3) se deben fomentar alimentos naturalmente ricos en fibra dietética, con una ingesta al menos de 35 g por día; 4) se deben recomendar granos enteros mínimamente procesados, vegetales, legumbres, semillas, frutos secos y frutas enteras como fuentes de fibra dietética; 5) se deben considerar alimentos enriquecidos con fibra y suplementos de fibra cuando no se pueda obtener suficiente ingesta solo con la dieta; 6) se pueden recomendar dietas con un índice glucémico bajo o una carga glucémica baja, siempre que su composición sea consistente con las recomendaciones generales de la dieta para la fibra dietética, azúcares, grasas saturadas e ingesta de proteínas; 7) las ingestas de azúcares libres o añadidos deben ser inferiores al 10% de la ingesta total de energía; y 8) los edulcorantes no nutritivos, siempre y cuando no se consuman en cantidades por encima de las recomendadas diariamente, pueden utilizarse para reemplazar los azúcares en alimentos y bebidas.

Por su parte, el NICE (330) establece como estándar de calidad sobre manejo y control de la DM1 que no se debe aconsejar a adultos con DM1 seguir una dieta con bajo índice glucémico para la gestión de los niveles de glucosa en sangre.

En general, existe un consenso en que las recomendaciones dietéticas y la terapia nutricional bien diseñadas son esenciales para mejorar tanto la esperanza como la calidad de vida de las personas con DM1. Sin embargo, la avalancha de información nutricional disponible es de calidad variable, lo que genera controversia sobre los mejores enfoques y es probable que confunda tanto a las personas con DM como a los profesionales de la salud.

Además, la capacidad que posee una dieta equilibrada en el control de las comorbilidades de las personas que sufren diabetes hace que la investigación en este campo sea constante.

Recomendaciones

1. No se puede emitir una recomendación sobre la dieta baja o la dieta moderada en carbohidratos en personas con DM1.
2. No se puede emitir una recomendación sobre la dieta baja en carbohidratos y fibra en personas con DM1.
3. En personas con DM1 y nefropatía o proteinuria intermitente o persistente, se sugiere una ingesta proteica de hasta 0,6-0,8g/kg de peso/día. [Débil a favor]
4. En personas con DM1, se sugiere indicar una dieta rica en fibra. [Débil a favor]

Consideraciones para la implementación:

En la práctica clínica, la planificación dietética debe individualizarse considerando factores que influyen en la regulación glucémica y en las necesidades energéticas, como

el nivel y tipo de actividad física (incluido el ejercicio vigoroso), la edad y las distintas etapas fisiológicas (por ejemplo, adolescencia, menstruación o menopausia).

En la planificación de la intervención nutricional se recomienda incorporar programas de educación terapéutica y entrenamiento en actividades de la vida diaria (AVD) instrumental relacionadas con la alimentación, como la preparación de comidas y la realización de compras saludables. Estas estrategias contribuyen a mejorar la autonomía de las personas con DM1 y la adherencia a los patrones alimentarios recomendados. Asimismo, debe valorarse la necesidad de productos de apoyo que compensen posibles déficits funcionales o cognitivos que puedan dificultar la gestión adecuada de la alimentación.

Justificación

El GAG no ha podido formular una recomendación ni a favor ni en contra de la dietas baja y moderada en carbohidratos ni sobre la dieta baja en carbohidratos y fibra en personas con DM1. Esto se debe a la ausencia de evidencia sobre efectos deseables e indeseables esperados de estas dietas, más allá de la falta de impacto observado en los niveles de HbA1c, calidad de vida o frecuencia de hipoglucemias. La certeza en esta evidencia es baja. Además, el GAG ha considerado el desconocimiento sobre los posibles efectos secundarios que estas dietas podrían ocasionar en diferentes etapas de la vida, como el crecimiento, el riesgo de favorecer la cetosis, y la aceptación que por parte de niños y adolescentes podría tener una dieta restrictiva.

La recomendación de una ingesta proteica de 0,6-0,8 g/kg de peso/día en personas con DM1 y nefropatía o proteinuria intermitente o persistente comórbida se fundamenta en la evidencia disponible sobre el impacto positivo de la restricción proteica en la progresión de la enfermedad renal a la vez que no perjudica el manejo metabólico. Además, el GAG ha tenido en cuenta que esa cantidad de proteína es la que establece la guía sobre nutrición en la enfermedad renal crónica *de la National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) como razonable para los adultos con enfermedad renal crónica estadio 3-5 y diabetes (399).

Por último, el GAG sugiere indicar una dieta rica en fibra tanto en niños como en adultos con DM1 debido a los beneficios ampliamente documentados de su consumo en la salud general y en la prevención de enfermedades crónicas.

Si bien la evidencia específica sobre el impacto de una dieta rica en fibra en el manejo glucémico de personas con DM1 es limitada y no muestra un efecto significativo sobre los niveles de HbA1c en el corto plazo, existen estudios sólidos que asocian un mayor consumo de fibra con un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares, enfermedad coronaria, cáncer y mortalidad por todas las causas, así como una reducción en enfermedades respiratorias e infecciosas. Estos beneficios han sido demostrados tanto en la población general como en personas con enfermedades crónicas, lo que respalda su recomendación en personas con DM1.

Dado que las personas con DM1 tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares, la promoción de una alimentación rica en fibra puede contribuir a la mejora de su salud a largo plazo.

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:** El manejo de la diabetes se basa en consejos eficaces basados en evidencia que informan y capacitan a las personas para controlar su salud. Además de otros pilares de la gestión de la diabetes, el asesoramiento dietético podría tener el potencial de mejorar los niveles de glucemia, mantener un peso saludable, reducir el riesgo de complicaciones y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud (186).

  Las recomendaciones nutricionales y la terapia nutricional bien diseñadas son esenciales para mejorar tanto la esperanza como la calidad de vida. Sin embargo, la avalancha de información nutricional disponible es de calidad variable, lo que genera controversia sobre los mejores enfoques y es probable que confunda tanto a las personas con diabetes como a los profesionales de la salud.

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

b.1. Dieta baja en carbohidratos frente a dieta habitual

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se localizaron cuatro estudios (400–403) que reclutaron un total de 22 adultos (edad promedio: 44,6-47,2 años) y 43 niños, adolescentes y jóvenes (10,1-15,5 años) con DM1 (43,1% mujeres). Un grupo, o durante un periodo en el caso de los ECA con diseño cruzado, los participantes recibieron una dieta baja en carbohidratos (401–403) o baja en carbohidratos y fibra (400) que se comparó con la dieta habitual que seguían los participantes. La dieta baja en hidratos incluía pautas donde se reducían entre el 25% (403) y el 39% (50% simples, 50% complejos) de la ingesta calórica total (400), pautas en la que se limitaba la ingesta de hidratos en adultos a 50-75 gramos diarios (401) o en la que se evitaba consumir pasta, arroz, dulces, pan y galletas elaboradas con harina blanca, así como verduras y

frutas a cualquier hora. La limitación de fibra (400) restringía su consumo a 10 gramos diarios.

A continuación, se resumen los resultados por desenlace deseable:

Control de la enfermedad (HbA1c, %)

En relación al control de la enfermedad, medido a través de la HbA1c, la dieta baja en carbohidratos frente a la dieta habitual no modifica los niveles de HbA1c a las 4-12 semanas de seguimiento (MD = -0,31; IC95%: -0,82, 0,20; k = 4; n = 68). No se dispone de datos a más largo plazo.

Nivel de conocimiento sobre la alimentación en diabetes

No se localizó evidencia sobre esta variable crítica.

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

Durante el periodo de revisión de la Guía, se localizó un ECA cruzado publicado en el 2024 que evaluó el efecto de una dieta baja en carbohidratos frente a una dieta con la cantidad recomendada de carbohidratos en 35 niños y adolescentes con DM1 (edad promedio: 14,5 años) durante dos períodos de cinco semanas (404). Las dietas fueron isocalóricas y diferenciadas según el porcentaje de ingesta energética proveniente de carbohidratos: 15 % en la una dieta baja en carbohidratos y 35–45 % en la dieta con la cantidad recomendada de carbohidratos, en relación con las recomendaciones específicas por edad y sexo. El periodo bajo la dieta baja en carbohidratos dismimuyó el peso de los participantes (MD = -1,12 kg; IC95%: -1,60, -0,61) y aumentó tiempo en rango durante la dieta LCD (77,1 % vs. 73,8 %), aunque este último no alcanzó el umbral de relevancia clínica establecido (5%). No se observaron cambios en los niveles de colesterol ni en la calidad de vida.

b.2. Dieta baja en carbohidratos y fibra frente a dieta alta en carbohidratos y fibra

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Entre los tres ECA con diseño cruzado localizados para esta comparación (400,405,406) se incluyó a 36 adultos (edad promedio: 44-48 años) con DM1 (38,9% mujeres). Durante un periodo los participantes recibieron una dieta baja en carbohidratos (200,405) o baja en carbohidratos y baja en fibras (400) que se comparó con la dieta alta en carbohidratos (200,405) o alta en carbohidratos y alta en fibra (400). La dieta baja en hidratos incluía pautas en las que se reducían al 39% (50% simples, 50% complejos) de la ingesta calórica total (400), y pautas en la que se limitaba la ingesta a 50 (405) o 100 gramos diarios (200). La limitación de fibra (400) restringía su consumo a 10 gramos diarios. La dieta alta en hidratos incluía pautas en las que los carbohidratos suponían el 70% de la ingesta calórica total (400) e iban acompañados de 70 gramos de fibra, y pautas en la que permitían la ingesta de 250 gramos diarios de carbohidratos (200,405).

Control de la enfermedad (HbA1c, %)

En relación al control de la enfermedad, medido a través de la HbA1c, la dieta baja en carbohidratos y fibra frente a la dieta alta en carbohidratos y fibra, no modifica los niveles de HbA1c a las 4-12 semanas de seguimiento (MD = 0,09; IC95%: -0,11, 0,30; k = 3; n = 60).

Nivel de conocimiento sobre la alimentación en diabetes

No se localizó evidencia sobre esta variable crítica.

b.3. Dieta pragmática/moderada en carbohidratos frente a dieta habitual

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Entre los dos ECA con diseño cruzado que evalúa esta comparación (403,407) se incluyeron 50 adultos (edad promedio: 48 años) y 27 niños, adolescentes y jóvenes (edad promedio: 15,7 años) con DM1 (49,3% mujeres). Durante un periodo, los participantes recibieron una dieta baja en carbohidratos que se comparó con la dieta moderada en carbohidratos (403,407). La dieta moderada en hidratos incluía pautas en las que se reducían al 25% (403) o 30% (407) que se comparaba con dietas en las que los hidratos se mantenían al 50% (403,407).

  No se encontró evidencia sobre los siguientes desenlaces claves: ingresos y nivel de conocimientos de la alimentación en diabetes.

  A continuación, se resumen los resultados por desenlace deseable:

  Control de la enfermedad (HbA1c, %)

  En relación al control de la enfermedad, medido a través de la HbA1c, la dieta moderada en carbohidratos no modifica los niveles de HbA1c (%) frente a la dieta en la que los hidratos se mantienen al 50% entre la semana y las 12 semanas de seguimiento (MD = -0,39; IC95%: -0,45, 1,23; k = 2; n = 50).

  Nivel de conocimiento sobre la alimentación en diabetes

  No se localizó evidencia sobre esta variable crítica.

b.4. Dieta baja en proteínas frente a dieta habitual

- **Juicio:** Moderado.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Entre los cinco ECA localizados e incluidos en el metanálisis que evalúa esta comparación se reclutó a un total de 22 adultos (edad promedio: 36-45,5 años) con DM1 con nefropatía o proteinuria intermitente o persistente (408–412). Un grupo recibió una dieta baja en proteína (0,60-0,80 g/kg/día) y se comparó con la dieta habitual que seguían los participantes.

  A continuación, se resumen los resultados por desenlace deseable:

Control de la enfermedad (HbA1c, %)

En relación al control de la enfermedad, medido a través de la HbA1c, la dieta baja en proteínas frente a la dieta habitual no modifica los niveles de HbA1c a las 4-12 semanas de seguimiento (MD = -0,06; IC95%: -0,54, 0,43; k = 5; n = 154).

Nivel de conocimiento sobre la alimentación en diabetes

No se localizó evidencia sobre esta variable crítica.

Diálisis, el trasplante o muerte

La diálisis, el trasplante o la muerte ocurrieron en el 27% de los participantes (diálisis, n = 3; trasplante, n = 1; muerte, n = 7) con la dieta habitual, en comparación con el 10% en los participantes (diálisis, n = 2; muerte, n = 2) con la dieta baja en proteínas (HR: 0,23; IC95%: 0,07, 0,72; p > 0.01, 189 participantes por 1.000; de 225 menos a 62 menos).

- **Consideraciones adicionales:** En una revisión sistemática con metanálisis (413) que incluye 19 ECA con un total de 2.492 participantes con enfermedad renal crónica, se observó que una dieta baja en proteínas redujo el riesgo de insuficiencia renal (OR = 0,59, IC95 %: 0,41 a 0,85) y enfermedad renal terminal (OR = 0,64, IC95 %: 0,43 a 0,96), pero no produjo un efecto beneficioso claro para la muerte por todas las causas (OR = 1,17; IC95 %: 0,67 a 2,06).

  El GAG ha tenido en cuenta que la guía de la KDOQI sobre nutrición en la enfermedad renal crónica propone que, en adultos con enfermedad renal crónica estadio 3-5 y diabetes, se prescriba una ingesta proteica de 0,6-0,8 g/kg/día bajo supervisión clínica, con el objetivo de mantener el estado nutricional y optimizar el manejo glucémico (399).

b.5. Dieta rica en fibra frente a pobre en fibra

- **Juicio:** Moderado.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Entre los dos ECA identificados para esta comparación (414,415), se incluyó a 64 adultos (promedio edad: 26,2-29,5 años) con DM1. Un grupo recibió una dieta alta en fibra (415) o carbohidratos no refinados (414) y se comparó una dieta con consumo limitado de alimentos ricos en fibra (415) o una dieta en la que se aconsejaba evitar los alimentos integrales y limitar la ingesta de frutas y verdura (414).

  Control de la enfermedad (HbA1c, %)

  En relación al control de la enfermedad, medido a través de la HbA1c, la dieta rica frente a la dieta pobre en fibra no modifica los niveles de HbA1c a las 6-24 semanas de seguimiento (MD = -0,41 IC95%: -0,83, 0,02; k = 2; n = 74).

  Nivel de conocimiento sobre la alimentación en diabetes

  No se localizó evidencia sobre esta variable crítica.

- **Consideraciones adicionales:** EL GAG tuvo en cuenta la sólida evidencia que asocia la dieta rica en fibra con un menor riesgo de desarrollo de enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad cardiovascular y cáncer, y mortalidad por todas las causas, enfermedades respiratorias, e infecciosas, entre otras, tanto en población general como en personas con enfermedades crónicas (416–418).

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

c.1. Dieta baja en carbohidratos frente a dieta habitual

- **Juicio:** Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

  Hipoglucemias

  La dieta baja en carbohidratos no modifica las tasas de hipoglucemia grave frente a la dieta habitual durante las 12 semanas de seguimiento. No se observó ningún episodio de hipoglucemia grave.

  Tiempo en hipoglucemias

  No se localizó evidencia sobre esta variable crítica.

  Cetoacidosis

  La dieta baja en carbohidratos no modifica las tasas de cetoacidosis frente a la dieta habitual durante las 12 semanas de seguimiento. No se observó ningún episodio de cetoacidosis.

  Ingresos

  No se localizó evidencia sobre esta variable crítica.

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que el tamaño muestral que informa de los eventos de hipoglucemia grave y cetoacidosis es muy escaso como para ser valorables. Además, en la actualidad, se desconoce si la dieta muy baja en hidratos de carbono durante la etapa de crecimiento podría tener efectos perjudiciales, como un aumento del riesgo de litiasis, o si podría influir en el desarrollo trastornos de la conducta alimentaria.

c.2. Dieta baja en carbohidratos y fibra frente a dieta alta en carbohidratos y fibra

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

  Hipoglucemias

  No se localizó evidencia sobre esta variable crítica.

Tiempo en hipoglucemias

La dieta baja en carbohidratos y fibra frente a la dieta alta en carbohidratos y fibra no modifica el tiempo en hipoglucemias (<70 mg/dL: MD = 2,55; IC95%: -5,21, 0,01; k = 2; n= 45, o <54 mg/dL: DM = 0,54; IC95%: -1,08, 0,01; k = 2; n= 45) durante las 12 semanas de seguimiento.

Cetoacidosis

No se localizó evidencia sobre esta variable crítica.

Ingresos

No se localizó evidencia sobre esta variable crítica.

c.3. Dieta pragmática/moderada en carbohidratos frente a dieta habitual

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

  Hipoglucemias

  La dieta moderada en carbohidratos no modifica las tasas de hipoglucemias graves frente a la dieta en la que los hidratos se mantienen al 50% en las 12 semanas de seguimiento. No se observó ningún episodio de hipoglucemias graves.

  Tiempo en hipoglucemias

  La dieta moderada en carbohidratos no modifica el tiempo en hipoglucemias (<70 mg/dL y <54 mg/dL: MD = 0,60; IC95%: -0,40, 1,60; k = 1; n= 50) frente a la dieta en la que los hidratos se mantienen al 50% durante las 12 semanas de seguimiento.

  Cetoacidosis

  La dieta moderada en carbohidratos no modifica las tasas de cetoacidosis frente a la dieta en la que los hidratos se mantienen al 50% en 12 semanas de seguimiento. No se observó ningún episodio de cetoacidosis.

  Ingresos

  No se localizó evidencia sobre esta variable crítica.

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que el tamaño muestral que informa de los eventos de hipoglucemia grave y cetoacidosis es muy escaso como para ser valorables.

c.4. Dieta baja en proteínas frente a dieta habitual

- **Juicio:** Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se localizó evidencia sobre las siguientes variables críticas: hipoglucemias, tiempo en hipoglucemias, cetoacidosis, ingresos.

c.5. Dieta rica en fibra frente a pobre en fibra

- **Juicio:** Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se localizó evidencia sobre las siguientes variables críticas: hipoglucemias, tiempo en hipoglucemias, cetoacidosis, ingresos.

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

d.1. Dieta baja en carbohidratos frente a dieta habitual

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

  Estado metabólico (HbA1c, %): Calidad de evidencia baja. Se observó heterogeneidad en la estimación, limitaciones debido a riesgo de sesgos y al IC95%, que cruza el umbral de relevancia clínica establecido (5 mmol/mol, 0,4%).

  Hipoglucemias graves: Calidad de evidencia baja. Se considera que existe una gran imprecisión dado que el tamaño muestral que informa de los eventos de hipoglucemia grave, de por sí escasos, es muy limitado.

  Cetoacidosis: Calidad de evidencia baja. Se considera que existe una gran imprecisión dado que el tamaño muestral es muy limitado.

d.2. Dieta baja en carbohidratos y fibra frente a dieta alta en carbohidratos y fibra

- **Juicio:** Moderadas.
- **Evidencia procedente de la investigación:** El GAG considera la certeza global en la evidencia sobre los efectos como moderada. La valoración por comparación y desenlace se resume a continuación:

  Estado metabólico (HbA1c, %): Calidad de evidencia moderada Se observaron limitaciones debido a riesgo de sesgos.

  Tiempo en hipoglucemias: Calidad de evidencia moderada Se observaron limitaciones debido a riesgo de sesgos.

d.3. Dieta pragmática/moderada en carbohidratos frente a dieta habitual

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

  Estado metabólico (HbA1c, %): Calidad de evidencia baja. Se observó que el IC95%, que cruza ambos umbrales clínicos (5 mmol/mol, 0,4%).

Tiempo en hipoglucemias: Calidad de evidencia alta.

Hipoglucemias graves: Calidad de evidencia baja. Se considera que existe una gran imprecisión dado que el tamaño muestral que informa de los eventos de hipoglucemia grave, de por sí escasos, es muy limitado.

Cetoacidosis: Calidad de evidencia baja. Se considera que existe una gran imprecisión dado que el tamaño muestral es muy limitado.

d.4. Dieta baja en proteínas frente a dieta habitual

- **Juicio:**

  En DM1: Muy baja.

  En DM1 y nefropatía o proteinuria intermitente o persistente: Moderada.

- **Evidencia procedente de la investigación:** El GAG considera la certeza global en la evidencia como baja sobre los efectos para DM1 y como moderada sobre los efectos para DM1 y nefropatía o proteinuria intermitente o persistente. La valoración por comparación y desenlace se resume a continuación:

  Estado metabólico (HbA1c, %): Calidad de evidencia muy baja. Se observó heterogeneidad en la estimación, limitaciones debido a riesgo de sesgos y al IC95%, que cruza el umbral de relevancia clínica establecido (5 mmol/mol, 0,4%).

  Diálisis, el trasplante o muerte: Calidad de evidencia moderada. Limitaciones debido a la naturaleza compuesta del desenlace.

  Consideraciones adicionales: En personas con nefropatía o proteinuria intermitente o persistente el GAG priorizó la evidencia procedente de los desenlaces renales.

d.5. Dieta rica en fibra frente a pobre en fibra

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

  Estado metabólico (HbA1c, %): Calidad de evidencia baja. Se observaron limitaciones debido a riesgo de sesgos y al IC95%, que cruza el umbral de relevancia clínica establecido (5 mmol/mol, 0,4%).

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

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente 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. Cuestiones como mantener los niveles de HbA1c dentro del rango objetivo de forma autónoma y asegurarse de que la enfermedad no afecte sus actividades diarias pueden ser de suma importancia para las personas.

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

- **Juicio:**

  Dieta baja en carbohidratos frente a dieta habitual: Desconocido.

  Dieta baja en carbohidratos y fibra frente a dieta alta en carbohidratos y fibra: No favorece la intervención ni la comparación.

  Dieta pragmática/moderada en carbohidratos frente a dieta habitual: No favorece la intervención ni la comparación.

  Dieta baja en proteínas frente a dieta habitual: Probablemente favorece la intervención.

  Dieta rica en fibra frente a pobre en fibra: Probablemente 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 realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG tuvo en cuenta que, si bien la recomendación de patrones dietéticos no supone un coste adicional para el SNS, la formación en un determinado patrón dietético podría llegar a suponer costes añadidos para el SNS dependiendo de la recomendación dietética. Sin embargo, también considera que el manejo de hidratos de carbono ya forma parte de la formación habitual a las personas con DM1.

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

- **Juicio:** No hay estudios incluidos.
- **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:** No hay estudios incluidos.
- **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:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.

  Consideraciones adicionales: El GAG considera que, gracias a la naturaleza amplia y general de las recomendaciones dietéticas, la equidad no se vería afectada.

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

- **Juicio:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera, en línea con las recomendaciones de la ADA y la EASD (63), que el enfoque nutricional debe individualizarse según las preferencias personales, el estado socioeconómico, los antecedentes culturales y las comorbilidades. También opina que las dietas restrictivas no son bien aceptadas por niños y adolescentes y pueden entrañar riesgos en las etapas de crecimiento y desarrollo (419).

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG no identificó ningún factor relevante relacionado con la viabilidad de las recomendaciones formuladas.

7.2. Recuento de hidratos de carbono

Subpregunta para responder:

- En personas con DM1, ¿Cómo se debe realizar el recuento de hidratos de carbono?

Contexto

La nutrición tiene un efecto significativo en los niveles de glucosa en sangre. Las personas con DM1 necesitan comprender el efecto de los alimentos en su diabetes y planificar las comidas en consecuencia. El recuento de carbohidratos es el enfoque de planificación de comidas más común en la DM1. Junto con la promoción de patrones de alimentación saludables, el recuento de carbohidratos y las proporciones de insulina pueden ser un método útil para ajustar la dosis de insulina en las comidas y obtener resultados óptimos de glucemia (63).

Recomendaciones

1. En adultos con DM1, se sugiere la aplicación de un método de recuento de carbohidratos. [Débil a favor]
2. En niños con DM1, se recomienda la aplicación de un método de recuento de carbohidratos. [Fuerte a favor]
3. En personas con DM1, se sugiere la aplicación de un método de recuento de carbohidratos con la ayuda de una calculadora de bolo frente al cálculo manual. [Débil a favor]

Justificación

Considerando los efectos deseables, el GAG ha formulado recomendaciones a favor del recuento de hidratos de carbono como una estrategia de manejo nutricional en personas con DM1, tanto en adultos (débil) como en niños (fuerte). Esta recomendación se fundamenta en la posible utilidad del recuento de hidratos de carbono para mejorar la glucemia postprandial y reducir las hipoglucemias no graves en niños, sin que se observen perjuicios en términos de hipoglucemias graves. La certeza en la evidencia es baja para niños y muy baja en adultos.

En cuanto a la utilización de calculadoras automáticas de bolo, se recomienda su uso, aunque de forma débil, reconociendo su utilidad potencial como herramienta complementaria. La certeza en la evidencia es baja.

De la evidencia a la recomendación

En este apartado se presenta el contenido de la tabla de formulación de recomendaciones (Marco de la evidencia a la recomendación o EtD del inglés *Evidence to Decision*). Para cada criterio se hará 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:**

  El recuento de carbohidratos ha sido considerado durante mucho tiempo como la piedra angular de la terapia intensiva con insulina, ajustando las dosis de insulina en bolo al contenido total de carbohidratos de la comida, ya que los carbohidratos son el macronutriente principal que aumenta la glucemia postprandial. Este método incluye desde conocer los alimentos que contienen carbohidratos y su efecto en la glucosa en sangre, hasta contar los gramos de carbohidratos ingeridos. Se utiliza una relación insulina a carbohidratos para calcular la dosis de insulina necesaria. Sin embargo, se ha cuestionado la base teórica y su uso práctico (420).

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

b.1. Recuento de hidratos de carbono frente a consejos nutricionales convencionales y dosis fijas de insulina rápida o regular antes de las comidas en adultos

- **Juicio:** Moderado.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Entre los siete ECA (200,336,351,421,422) se reclutó un total de 696 adultos (edad promedio: 36,4-48,6 años) con diagnóstico de DM1 (51,38% mujeres). El grupo de intervención recibió un curso de recuento de hidratos de carbono (n= 370) y se comparó con el asesoramiento nutricional convencional, donde además se utilizaron dosis fijas de insulina rápida o regular antes de las comidas (n= 312).

  A continuación, se resumen los resultados por desenlace deseable:

  <u>Control de la enfermedad (HbA1c, %)</u>

  En relación al control de la enfermedad, medido a través de la HbA1c, el recuento de hidratos de carbono reduce los niveles de HbA1c en adultos entre los 3 y los 30 meses de seguimiento (MD= -0,37; IC95%: -0,63, -0,12; k = 7; n = 682).

  <u>Nivel de conocimiento sobre la alimentación en diabetes</u>

  No se localizó evidencia sobre esta variable crítica.

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera importante que tan solo con la implementación de un método de recuento de hidratos disminuya la HbA1c.

b.2. Recuento de hidratos de carbono frente a la terapia estándar en niños

- **Juicio:** Moderado.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Entre los cuatro ECA (423–426) localizados e incluidos en el metanálisis se reclutó un total de 254 niños y adolescentes (edad promedio: 9,63-16,69 años) con DM1 (54,33% mujeres). En el grupo de intervención se aplicaba un método de recuento de carbohidratos avanzado (donde no sólo se ajusta la cantidad y el tiempo de consumo de carbohidratos [como el recuento básico de carbohidratos], sino que también se ajusta la dosis de insulina a los carbohidratos que se ingieren en función de la relación insulina-carbohidratos (424), o con la ayuda de una aplicación (426)) y se comparó con el régimen de terapia estándar.

  A continuación, se resumen los resultados por desenlace deseable:

  Control de la enfermedad (HbA1c, %)

  En relación al control de la enfermedad, medido a través de la HbA1c, el recuento de hidratos de carbono reduce los niveles de HbA1c en niños entre los 3 y los 12 meses de seguimiento (MD = -0,26; IC95%: -0,43, 0,09; k = 7; n = 254).

  Nivel de conocimiento sobre la alimentación en diabetes

  No se localizó evidencia sobre esta variable crítica.

  Hipoglucemias (no graves)

  El recuento de hidratos de carbono reduce la tasa media de hipoglucemias no graves por semana en niños frente a la terapia estándar durante los 12 meses de seguimiento (MD = -1,10 hipoglucemias/semana; IC95%: -2,82, -0,62; k = 1; n = 87).

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

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera importante que el recuento de hidratos no solo disminuya la HbA1c, sino que también reduzca la tasa de hipoglucemias semanales.

b.3. Recuento de hidratos de carbono con calculadora automática de bolo frente a terapia estándar

- **Juicio:** Moderado.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Entre los dos ECA localizados se incluyó a 58 personas con DM1 (30 adultos [42 años] y 28 niños y adolescentes [13,75 años], 50% mujeres) en el que en un grupo se aplicaba un método de recuento de carbohidratos y se calculaba la dosis de insulina con la ayuda de

una calculadora automática de bolo (n = 36) y se comparó con un grupo de control (200,425). Las calculadoras empleadas fueron la calculadora de bolo de la bomba Cozmo (425) y de Accu-Chek Aviva (200).

A continuación, se resumen los resultados por desenlace deseable:

Control de la enfermedad (HbA1c, %)

En relación al control de la enfermedad, medido a través de la HbA1c, el recuento de hidratos de carbono y la utilización de una calculadora automática de bolo reduce los niveles de HbA1c entre las 12 y las 52 semanas de seguimiento (MD = -0,61; IC95%: -1,14, -0,09; k =2; n = 58).

Nivel de conocimiento sobre la alimentación en diabetes

No se localizó evidencia sobre esta variable crítica.

b.4. Recuento de hidratos de carbono con calculadora automática de bolo frente recuento de hidratos de carbono manual

- **Juicio:** Pequeño.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Entre los tres ECA localizados (200,425,427) se incluyó a 237 personas con DM1 (26 niños [14,14 años] (11) y 211 adultos [41-47,1 años], 50% mujeres). En un grupo se aplicaba un método de recuento de carbohidratos y se calculaba la dosis de insulina a administrar antes de su ingesta con la ayuda de una calculadora automática de bolo (n = 120) y se comparó con método de recuento de carbohidratos sin calculadoras (n = 117). Las calculadoras empleadas fueron la calculadora de bolo de la bomba Cozmo (425) y de Accu-Chek Aviva (200,427).

  Control de la enfermedad (HbA1c, %)

  En relación al control de la enfermedad, medido a través de la HbA1c, el recuento de hidratos de carbono con calculadora automática de bolo reduce los niveles de HbA1c entre las 16 y las 52 semanas de seguimiento frente al recuento de hidratos de carbono sin calculadoras (MD = -0,21; IC95%: -0,04, -0,41; k =3; n = 237).

  Nivel de conocimiento sobre la alimentación en diabetes

  No se localizó evidencia sobre esta variable crítica.

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

c.1. Recuento de hidratos de carbono frente a consejos nutricionales convencionales y dosis fijas de insulina rápida o regular antes de las comidas en adultos

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Hipoglucemias

El recuento de hidratos de carbono no modifica las tasas de hipoglucemias graves frente a consejos nutricionales convencionales y dosis fijas de insulina rápida o regular antes de las comidas en adultos durante los 4 a los 30 meses de seguimiento (7 menos por 1.000; RR: 0,94; IC95%: 0,55, 1,60; k = 3; n = 453).

No se localizó evidencia sobre las siguientes variables críticas: tiempo en hipoglucemias, cetoacidosis, ingresos.

c.2. Recuento de hidratos de carbono frente a la terapia estándar en niños

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Hipoglucemias graves

El recuento de hidratos de carbono no modifica las tasas de hipoglucemia graves (que suponen coma o hospitalización) frente a la terapia estándar en niños durante los 12 meses de seguimiento (1 más por 1.000; OR = 1,03; IC95%: 0,06, 16,98; k = 1; n = 81).

Cetoacidosis

El recuento de hidratos de carbono no modifica las tasas de cetoacidosis (que suponen coma o hospitalización) frente a la terapia estándar en niños durante los 12 meses de seguimiento (1 más por 1.000; OR = 1,03; IC95%: 0,06, 16,98; k = 1; n = 81).

No se localizó evidencia sobre las variables críticas tiempo en hipoglucemias e ingresos.

c.3. Recuento de hidratos de carbono con calculadora automática de bolo frente a terapia estándar

- **Juicio:** Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se localizó evidencia sobre las siguientes variables críticas: hipoglucemias, tiempo en hipoglucemias, cetoacidosis, ingresos.

c.4. Recuento de hidratos de carbono con calculadora automática de bolo frente recuento de hidratos de carbono manual

- **Juicio:** Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se localizó evidencia sobre las siguientes variables críticas: hipoglucemias, tiempo en hipoglucemias, cetoacidosis, ingresos.

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

d.1. Recuento de hidratos de carbono frente a consejos nutricionales convencionales y dosis fijas de insulina rápida o regular antes de las comidas en adultos

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

  Estado metabólico (HbA1c, %): Calidad de evidencia baja. Se observaron limitaciones debido a riesgo de sesgos y al IC95%, que cruza el umbral de relevancia clínica establecido (5 mmol/mol, 0,4%).

  Hipoglucemias graves: Calidad de evidencia baja. Se observó heterogeneidad en la estimación, limitaciones debido a riesgo de sesgos y al IC95%, que cruza el umbral de relevancia clínica establecido (25% de diferencia absoluta).

d.2. Recuento de hidratos de carbono frente a la terapia estándar en niños

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

  Estado metabólico (HbA1c, %): Calidad de evidencia baja. Se observaron limitaciones debido a riesgo de sesgos y al IC95%, que cruza el umbral de relevancia clínica establecido (5 mmol/mol, 0,4%).

  Hipoglucemias graves/no graves: Calidad de evidencia moderada. El IC95%, que cruza el umbral de relevancia clínica establecido (25% de diferencia absoluta).

  Cetoacidosis: Calidad de evidencia moderada. El IC95%, que cruza el umbral de relevancia clínica establecido (25% de diferencia absoluta).

d.3. Recuento de hidratos de carbono con calculadora automática de bolo frente a terapia estándar

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

  Estado metabólico (HbA1c, %): Calidad de evidencia baja. Se observaron limitaciones debido a riesgo de sesgos y al IC95%, que cruza el umbral de relevancia clínica establecido (5 mmol/mol, 0,4%).

d.4. Recuento de hidratos de carbono con calculadora automática de bolo frente recuento de hidratos de carbono manual

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

  Estado metabólico (HbA1c, %): Calidad de evidencia baja. Se observaron limitaciones debido a riesgo de sesgos y al IC95%, que cruza el umbral de relevancia clínica establecido (5 mmol/mol, 0,4%).

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

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente 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. Cuestiones como mantener los niveles de HbA1c dentro del rango objetivo de forma autónoma y asegurarse de que la enfermedad no afecte sus actividades diarias pueden ser de suma importancia para las personas.

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

- **Juicio:**

  Recuento de hidratos de carbono frente a consejos nutricionales convencionales y dosis fijas de insulina rápida o regular antes de las comidas en adultos: Probablemente favorece la intervención.

  Recuento de hidratos de carbono frente a la terapia estándar en niños: Favorece la intervención.

  Recuento de hidratos de carbono con calculadora automática de bolo frente a terapia estándar: Probablemente favorece la intervención.

  Recuento de hidratos de carbono con calculadora automática de bolo frente recuento de hidratos de carbono manual: Probablemente favorece la intervención.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartados anteriores.
- **Consideraciones adicionales:** Aunque de acuerdo a la evidencia, el juicio para los efectos indeseables quedó como desconocido para el recuento de hidratos de carbono con calculadora automática de bolo frente a terapia

estándar y el recuento de hidratos de carbono con calculadora automática de bolo frente a recuento de hidratos de carbono manual, el GAG considera que probablemente los efectos indeseables sean los mismos que los obtenidos en las comparaciones anteriores, por tanto, han decidido emitir el juicio que probablemente favorece la intervención.

Además, considera que las calculadoras automáticas de bolos son herramientas útiles para el recuento de carbohidratos. Por otra parte, podría disminuir la sensación de incomodidad o preocupación que puede provocar asistir a reuniones sociales que impliquen ingestas de alimentos. Sin embargo, a largo plazo, habría que valorar si contribuyen a disminuir la aparición de algún trastorno de la conducta alimentaria u otros problemas psicológicos.

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 tuvo en cuenta que, aunque el recuento de hidratos de carbono en sí mismo no supone un coste adicional para el SNS, debe ir acompañado de sesiones educativas.

El GAG tuvo en cuenta los siguientes aspectos en relación con la magnitud de los costes de las sesiones educativas:

1. Se requiere personal altamente capacitado, no solo en diabetes, sino también en la implementación de programas educativos para DM1.

2. La complejidad de estos programas está en constante aumento debido al avance de nuevas tecnologías, como sensores y bombas.

3. Los programas estructurados suelen realizarse en sesiones grupales, lo que exige una mayor organización y disponibilidad de recursos materiales y espaciales, como salas o aulas. Aunque estas sesiones requieren una planificación considerable, pueden ser más eficientes al abarcar a un mayor número de personas con menos personal. Sin embargo, es importante reconocer las disparidades en el nivel de comprensión entre los participantes, lo que puede llevar a la necesidad de sesiones individuales para ciertas personas.

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

- **Juicio:** No hay estudios incluidos.
- **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:** No hay estudios incluidos.
- **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:** Aumentado.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que las sesiones educativas deben ser implementadas por personal altamente capacitado, no solo en diabetes, sino también en la implementación de programas educativos para DM1. La no implementación total de la enfermería de práctica avanzada en España genera inequidades en función de la disponibilidad del centro de este tipo de perfil clínico.

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

- **Juicio:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG tiene en cuenta que a algunas personas con DM1 les es muy complicado el recuento de carbohidratos. Además, existen también diferencias entre las personas que emplean sistemas de asa cerrada o híbridos y los que no. El sistema de asa cerrada facilita la gestión automática de las dosis de insulina, amortiguando el efecto de un recuento inexacto de hidratos de carbono.

  En línea con las recomendaciones de la ADA y la EASD (63), se considera también que el entrenamiento en recuento de carbohidratos debe individualizarse según las preferencias personales, el estado socioeconómico y los antecedentes culturales.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG no identificó ningún factor relevante relacionado con la viabilidad de las recomendaciones formuladas.

8. Manejo de la DM1 en situaciones especiales

8.1. Paciente hospitalizado

Pregunta para responder:

- ¿Cuáles deben ser las pautas de tratamiento insulínico durante la hospitalización de la persona con DM1: paciente quirúrgico, paciente crítico y paciente estable?

Contexto

Las personas con DM1 pueden ser hospitalizadas debido a diferentes afecciones, ya sean o no asociadas con la diabetes. El tratamiento insulínico durante la hospitalización puede variar según la situación clínica del paciente, pudiendo ser necesarios regímenes especiales en preparación y respuesta a procedimientos que afectan el manejo habitual de la diabetes. Los tres escenarios más frecuentes son: el paciente quirúrgico, el paciente crítico y el paciente estable. El manejo específico debe ser individualizado y adaptado a las necesidades de cada persona, teniendo en cuenta las comorbilidades asociadas.

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre las pautas de tratamiento a seguir durante la hospitalización de la persona con DM1.

Recomendaciones

1. En personas con DM1, se sugiere añadir una alerta en la historia clínica con el diagnóstico de la DM1 y la necesidad de tratamiento con insulina, para evitar su omisión inadvertida durante un potencial ingreso hospitalario. [BPC]

2. En personas con DM1 hospitalizadas por cirugía o enfermedad aguda, se sugiere establecer un protocolo para controlar los niveles de glucosa en sangre. [BPC]

3. En personas con DM1 hospitalizadas, se sugiere alcanzar un nivel objetivo de glucosa plasmática de 90 a 180 mg/dL. [BPC]

4. En personas con DM1 hospitalizadas por cirugía, se sugiere alcanzar un nivel objetivo de glucosa plasmática de 140 a 180 mg/dL en el postoperatorio para evitar la aparición de hipoglucemias. [BPC]

5. En personas con DM1 hospitalizadas, se debe realizar una adecuada conciliación del tratamiento al ingreso, con entrevista al paciente o a sus familiares para asegurar una adecuada prescripción de la dosis de insulina. [BPC]

6. En personas con DM1 hospitalizadas, se sugiere utilizar regímenes de insulina intravenosa en perfusión continua en lugar de subcutánea si: [BPC]

   - No pueden comer o se prevé que omitan más de una comida
   - Se espera que una situación aguda produzca niveles de glucosa en sangre impredecibles (por ejemplo, cirugía mayor, tratamiento con altas dosis de esteroides, tratamiento con inotrópicos o sepsis).
   - Se espera que la absorción de insulina sea impredecible, por ejemplo, debido al compromiso circulatorio.

7. En personas con DM1 hospitalizadas por cirugía o enfermedad aguda, se sugiere considerar continuar con el régimen de insulina basal previo (incluida la tasa basal si está usando terapia con bomba de insulina) junto con la administración de insulina basada en un protocolo para manejar los niveles de glucosa en sangre. [BPC]

8. En personas con DM1 hospitalizadas por una enfermedad aguda que puedan ingerir alimentos, se sugiere el uso de regímenes de insulina subcutánea, incluyendo la administración de insulina de acción rápida antes de las comidas. [BPC]

9. Se sugiere permitir que los adultos con DM1 que están hospitalizados se autoadministren la insulina subcutánea siempre que tengan la capacidad de hacerlo, deseen asumir esta responsabilidad y se considere seguro en su situación clínica.

   Del mismo modo, se sugiere permitir esta práctica en el caso de menores hospitalizados con DM1. En aquellos casos en que el menor no pueda asumir la autoadministración, se sugiere que sus familiares o cuidadores principales participen en la administración de la insulina, siempre que cuenten con el conocimiento necesario y se garantice la seguridad del menor. Esta práctica puede contribuir a mantener la continuidad en el manejo de la diabetes, reducir el estrés del menor y su familia, y facilitar la transición de regreso a casa tras el alta hospitalaria. [BPC]

10. En personas con DM1 que utilizan un sistema de monitorización intersticial de glucosa (tanto monitorización continua como monitorización Flash), se sugiere mantener su uso durante la hospitalización, siempre que sea factible y no interfiera con la atención médica. [BPC]

11. En personas con DM1 que utilizan una bomba de infusión subcutánea de insulina, se sugiere mantener su uso durante la hospitalización, siempre que la situación clínica lo permita y la persona o un cuidador capacitado pueda encargarse de su manejo. Es fundamental que el equipo de salud supervise su correcto funcionamiento y ajuste según las necesidades de la persona con DM1. [BPC]

12. En caso de que el equipo que atiende a la persona con DM1 hospitalizada cuente con limitada experiencia en el manejo de la DM1, se sugiere consultar a un equipo

multidisciplinar con formación y experiencia en diabetes, con el fin de optimizar su atención durante la hospitalización. [BPC]

13. Durante la hospitalización, se sugiere respetar y considerar la experiencia de la persona con DM1 en el manejo de su enfermedad, integrándola en el control rutinario de la glucosa en sangre y la administración de insulina en la sala. [BPC]

14. Durante la hospitalización, se sugiere apoyar a la persona con DM1 para que elija sus propios alimentos basándose en su conocimiento personal de sus necesidades dietéticas, excepto cuando una enfermedad o una intervención médica o quirúrgica alteren significativamente estas necesidades. [BPC]

15. A todos los adultos con DM1 con amenaza o riesgo de accidente cerebrovascular, se sugiere proporcionar una terapia de insulina óptima, que se puede lograr utilizando insulina y glucosa intravenosas. Los servicios de cuidados intensivos y urgencias deben contar con un protocolo para dicho manejo. [BPC]

Consideraciones para la implementación:

Los objetivos de control glucémico durante la hospitalización deben individualizarse en función de la estabilidad metabólica de la persona, el riesgo de hipoglucemia, la situación clínica y las características del centro asistencial. En pacientes críticos o con riesgo elevado de hipoglucemia, pueden considerarse objetivos más amplios dentro del rango recomendado para priorizar la seguridad.

Justificación

El GAG decidió formular una serie de consideraciones prácticas generales porque entiende que no se ha encontrado evidencia científica para responder directamente a la pregunta de investigación. Estas recomendaciones, basadas en la experiencia del GAG y en las recomendaciones realizadas en la GPC del NICE (428), se han formulado para intentar favorecer un adecuado manejo clínico durante la hospitalización de la persona con DM1.

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 probabilidad de ser hospitalizadas debido a las comorbilidades y complicaciones propias de su enfermedad. Las causas de ingreso pueden estar relacionadas con la propia enfermedad, por otras enfermedades médicas y por patología quirúrgica o de urgencia. La diabetes en la persona ingresada es un factor de riesgo de complicaciones, mortalidad y estancia hospitalaria más prolongada (429,430).

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

- **Juicio:** Grande.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se encontró evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** Las recomendaciones responden a principios generales de buena práctica de actuación y el GAG considera que los efectos deseables de las acciones recomendadas son sustanciales.

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

- **Juicio:** Pequeña.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se encontró evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG no identificó potenciales efectos indeseables derivados de las recomendaciones emitidas.

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

- **Juicio:** Muy baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificó evidencia científica específica para estas recomendaciones.

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:** No se identificó evidencia científica para estas recomendaciones.
- **Consideraciones adicionales:** Las recomendaciones responden a principios generales de buena práctica clínica y no se han identificado efectos indeseables asociados.

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

- **Juicio:** Costes y ahorros despreciables.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG concluyó que la implementación de estas recomendaciones no generaría costes adicionales, ya que estos puntos ya deberían constituir una práctica habitual.

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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

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 estudios que respondieran a la pregunta.

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

- **Juicio:** Probablemente ningún impacto.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

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

- **Juicio:** Sí.

- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Según la experiencia del GAG, las recomendaciones emitidas podrían ser aceptables para los profesionales.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Las pautas específicas pueden variar según el hospital. Según el consenso de la ADA y la EASD (63), los hospitales deben desarrollar protocolos que aseguren pautas claras para manejar la DM1 en personas hospitalizadas de manera segura.

8.2. Enfermedades intercurrentes agudas ambulatorias

Las personas con DM1 con un manejo metabólico dentro de los rangos recomendados no presentan más riesgo de enfermedades infecciosas agudas intercurrentes que las personas sanas. Sin embargo, entre las enfermedades infecciosas agudas más frecuentes se encuentran las patologías del tracto respiratorio, urinario e infecciones bacterianas cutáneas y de mucosas (431,432).

La aparición de enfermedades intercurrentes puede dar lugar a descompensaciones hiperglucémicas agudas (glucemias ≥ 250-300 mg/dL) y precipitar una descompensación cetoacidótica (433).

La actitud a seguir dependerá de la magnitud de la hiperglucemia, el tratamiento habitual de la persona, la presencia o no de cetonemia y su intensidad. No obstante, en cualquiera de los casos será necesaria la monitorización de la glucemia capilar de forma intensiva y, normalmente, el control de cuerpos cetónicos (2).

En caso de aparición de enfermedades intercurrentes agudas, se deben brindar recomendaciones por parte del personal sanitario implicado en la atención de la persona con diabetes sobre el manejo de la diabetes durante los días de enfermedad, insistir periódicamente para evitar complicaciones como cetosis, cetoacidosis diabética, deshidratación, hiperglucemia e hipoglucemia (434).

Pregunta para responder:

- En personas con DM1, ¿cuáles son las medidas preventivas y de tratamiento recomendables en el caso de enfermedades intercurrentes agudas ambulatorias?

Esta pregunta se dividió en las cuatro subpreguntas más específicas que se muestran a continuación, en función de las medidas sobre las que se ha identificado literatura

científica con los criterios de selección establecidos:

- En personas con DM1, ¿debería usarse acceso telefónico directo para prevenir descompensaciones durante la enfermedad aguda intercurrente?
- ¿Las personas con DM1 deberían recibir una intervención educativa para prevenir o mejorar el manejo de descompensaciones metabólicas durante la intercurrencia de una enfermedad aguda ambulatoria?
- En personas con DM1 que cursan una enfermedad intercurrente aguda ambulatoria, ¿debería usarse el test sanguíneo de detección de 3-hidroxibutirato frente al test de detección de cuerpos cetónicos en orina para la monitorización de los niveles de cetonemia para prevenir cetoacidosis diabética?
- En personas con DM1 que cursan una enfermedad intercurrente aguda ambulatoria, ¿deberían usarse otras medidas preventivas y de tratamiento de descompensaciones metabólicas?

8.2.1. Acceso telefónico directo

Subpregunta

Subpregunta para responder:

- En personas con DM1, ¿debería usarse acceso telefónico directo para prevenir descompensaciones durante la enfermedad aguda intercurrente?

Contexto

La enfermedad aguda intercurrente puede descompensar a las personas con DM1 dificultando la normoglucemia. Durante estos episodios, las personas experimentan cambios rápidos y significativos en sus niveles de glucosa; en consecuencia, el riesgo de complicaciones aumenta considerablemente. Estas complicaciones pueden incluir hiperglucemia grave, cetoacidosis diabética y, en casos más graves, el coma diabético (433).

El acceso a una comunicación rápida y eficaz con los profesionales sanitarios, mediante acceso directo telefónico, podría ayudar en la prevención y el manejo de estas descompensaciones y mejorar los resultados en salud de las personas con diabetes (435). Estudios realizados con niños y adolescentes, han demostrado que una comunicación estrecha y continua con los profesionales de la salud se asocia con una reducción de las hospitalizaciones y las visitas al departamento de urgencias (436).

Recomendaciones

1. En personas con DM1 durante enfermedad intercurrente aguda ambulatoria, se sugiere el uso de una vía de contacto telefónica o telemática directa con el equipo de referencia durante un horario ampliado, con el fin de prevenir descompensaciones. [BPC]

Consideraciones para la implementación:

El GAG reconoce que el acceso a líneas de comunicación telefónicas o telemáticas puede estar limitado en determinados contextos, como zonas rurales o con infraestructura tecnológica insuficiente. Por tanto, se recomienda reforzar la accesibilidad de estas herramientas para garantizar que todas las personas con DM1 puedan beneficiarse de la recomendación.

Justificación

Se ha formulado una recomendación de buenas prácticas clínicas a favor del uso de una línea de comunicación directa para prevenir descompensaciones durante la enfermedad aguda intercurrente en personas con DM1. El GAG ha considerado la magnitud de los efectos deseables e indeseables esperados como desconocida. La certeza global de la evidencia ha sido considerada muy baja. El GAG ha decidido formular esta consideración de buenas prácticas clínicas, basándose en la evidencia científica, para intentar favorecer la prevención de las descompensaciones durante la enfermedad aguda intercurrente en personas con DM1.

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:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Las personas con DM1, especialmente niños/as y adolescentes, con un manejo glucémico dentro de objetivos no suelen experimentar mayor cantidad de enfermedades o infecciones intercurrentes que la población general. Sin embargo, procesos infecciosos o incluso las enfermedades infantiles habituales pueden hacer que el manejo de la diabetes sea más complejo, aumentando el riesgo de

complicaciones metabólicas como la hipoglucemia o la cetoacidosis diabética. Las enfermedades que cursan con fiebre tienden a incrementar la glucemia debido al nivel de hormonas de estrés, causando un aumento de la resistencia a la insulina y un aumento de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis, con aumento de cuerpos cetónicos, lo cual incrementa el riesgo de cetoacidosis. Las enfermedades asociadas que cursan con vómitos y diarrea podrían contribuir a disminuir la glucosa en sangre y por tanto a un mayor riesgo de hipoglucemia (437,438).

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

- **Juicio:** Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se consideró un solo estudio observacional realizado en personas con DM1 que eran seguidos habitualmente en un centro (435). El centro implementó una línea telefónica a disposición de las mismas para que consultaran durante intercurrencias médicas sobre el manejo y prevención de las complicaciones. El estudio trató de evaluar la asociación entre la decisión de acceder a esa línea telefónica de soporte y las admisiones por cetoacidosis. Las personas se dividieron en 4 grupos:

  A) Personas con DM1 de la clínica que no presentaron cetosis;
  B) Personas con DM1 de la clínica con cetosis y que accedieron a la línea telefónica de soporte;
  C) Personas con DM1 de la clínica que no accedieron a la línea de soporte telefónico y que consultaron al hospital por cuadro de cetoacidosis;
  D) Personas con DM1 que no acudían a la clínica (por lo que no tenían acceso a la línea de soporte telefónico) y que ingresaron al hospital por cuadros de cetoacidosis.

  El centro tenía en seguimiento 331 personas con DM1 de las cuales aquellas que accedieron a la línea telefónica de soporte durante una enfermedad intercurrente fueron 31, de las cuales 2 (6,5% pacientes) fueron admitidas por cetoacidosis, mientras que en el grupo de personas que eran seguidas habitualmente en el centro pero que no utilizaron la línea de soporte telefónico hubo 18 admisiones entre 15 personas admitidas (5%) (1,2 admisiones por persona) durante un periodo de seguimiento de 48 meses (enero de 2005 a diciembre de 2008).

  Al tratarse de un estudio observacional, no se puede valorar adecuadamente la intervención, ya que no se controlan factores de confusión, como por ejemplo, que lss personas con DM1 que decidieron acceder a la línea de soporte telefónico, sean más precavidos o tengan mayor contención familiar por su diabetes, además hay diferencias basales en la duración de la enfermedad en los grupos b (9,8±3,2) y c (6,8 ± 3,1) los cual podría tener

injerencia en el cuidado de la salud, así como también las estrategias de manejo de los niveles de glucemia como el uso o no de bomba de insulina.

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

- **Juicio:** Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No hay evidencia disponible

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

- **Juicio:** Muy baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:** El estudio considerado es de diseño observacional con importantes limitaciones metodológicas

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

- **Juicio:** Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se encontró evidencia disponible
- **Consideraciones adicionales:** El GAG, en base a su propio criterio, 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:** No se encontró evidencia disponible

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 necesario tener a personal sanitario cualificado dedicado a esta tarea.

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:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que es probable que no todas las personas con DM1 tengan la posibilidad de acceder a una línea telefónica o telemática, o que la cobertura sea adecuada, especialmente en zonas rurales o con limitada infraestructura tecnológica, por lo que conviene reforzar la accesibilidad de estas herramientas.

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 aceptabilidad por parte de las personas con DM1 será buena y que la aceptabilidad por parte de los profesionales clínicos también lo será, siempre que no implique una mayor carga en su jornada y que se dediquen recursos específicos para desarrollar las nuevas actividades que impliquen la implementación de un servicio de atención telefónica directa.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que debe haber una línea de teléfono permanente, así como profesionales con conocimientos previos y/o formación específica.

8.2.2. Intervención educativa

Subpregunta

Subpregunta para responder:

- ¿Las personas con DM1 deberían recibir una intervención educativa para prevenir o mejorar el manejo de descompensaciones metabólicas durante la intercurrencia de una enfermedad aguda ambulatoria?

Contexto

La enfermedad aguda intercurrente puede descompensar a las personas con DM1 dificultando un adecuado control de su glucemia. Durante estos episodios, las personas experimentan cambios rápidos y significativos en sus niveles de glucosa; en consecuencia, el riesgo de complicaciones aumenta considerablemente. Estas complicaciones pueden incluir cetoacidosis diabética, hiperglucemia grave y, en casos más graves, coma diabético (433).

La educación estructurada es una parte integral del cuidado de la DM1 (428). Por lo tanto, es esencial implementar estrategias efectivas que ayuden a las personas con DM1 a manejar mejor su condición durante episodios de enfermedad aguda para mitigar los riesgos. La intervención educativa estaría dirigida a mejorar la prevención, la identificación y el manejo de las descompensaciones metabólicas de las personas con DM1. Literatura previa en niños y adolescentes con DM1 ha revelado que educar a estos y a su familia se asocia con una disminución de hospitalizaciones y visitas al servicio de urgencias (436). Una intervención educativa centrada en proporcionar pautas sobre el manejo de las descompensaciones hiperglucémicas e hipoglucémicas y la búsqueda oportuna de atención médica podrían aportar beneficios potenciales, como la reducción de las complicaciones agudas y las hospitalizaciones.

Recomendaciones

1. Se sugiere que todas las personas con DM1, así como sus familiares o cuidadores, reciban educación terapéutica enfocada en la identificación, prevención y manejo de complicaciones agudas en caso de enfermedad intercurrente, incluidas la cetosis, la cetoacidosis y otras posibles causas de descompensaciones metabólicas, con el fin de evitar hospitalizaciones. [Débil a favor]
2. En personas con DM1 durante enfermedad intercurrente aguda ambulatoria, se sugiere implementar intervenciones educativas para evitar hospitalizaciones por descompensaciones metabólicas como la cetoacidosis. [Débil a favor]

Justificación

Se han formulado dos recomendaciones débiles a favor. La primera, a favor de que todas las personas con DM1, así como sus familiares o cuidadores, reciban educación terapéutica para prevenir, identificar y manejar complicaciones agudas en caso de enfermedad intercurrente y, la segunda, a favor de que las personas con DM1 durante la enfermedad aguda intercurrente reciban una intervención educativa para prevenir y/o manejar las descompensaciones metabólicas. El GAG ha considerado la magnitud de los efectos deseables esperados como grande, reduciéndose las hospitalizaciones por cetoacidosis, si bien, la certeza en la evidencia ha sido considerada 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 este problema?

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Si bien las personas con DM1, especialmente niños y adolescentes, con un manejo glucémico dentro de objetivos no suelen experimentar mayor cantidad de enfermedades o infecciones intercurrentes que la población general. Sin embargo, procesos infecciosos o incluso las enfermedades infantiles habituales pueden hacer que el manejo de la diabetes sea más complejo, aumentando el riesgo de complicaciones metabólicas como la hipoglucemia o la cetoacidosis diabética. Las enfermedades que cursan con fiebre tienden a incrementar la glucemia debido al nivel de hormonas de estrés, causando un aumento de la resistencia a la insulina y un aumento de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis, lo cual incrementa el riesgo de cetoacidosis. Las enfermedades asociadas que cursan con vómitos y diarrea podrían contribuir a disminuir la glucosa en sangre y por tanto a un mayor riesgo de hipoglucemia (437,438).

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

- **Juicio:** Grande.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se seleccionaron dos estudios observacionales que incluyeron un total de 407 participantes (439,440).

  En el estudio con diseño antes-después de Vitale et al., publicado en 2018, se evaluó una intervención educativa breve en un centro médico

(consejo médico y folleto informativo con algoritmo de acción) a través de un cuestionario a 76 personas con DM1 (2 a 22 años [42 < 13 años y 34 ≥ 13 años]) (439).

Por su parte, en el estudio de Deeb et al. de 2016 se evaluó el impacto de la implementación de un modelo de cuidados en adultos (>18 años) con diabetes (95% DM1) a través de la tasa de admisión por cetoacidosis diabética antes y después de la implementación (440). Se entrenó al personal de salud (enfermería) del servicio de Diabetes como "educadores" con entrenamiento en el manejo de la enfermedad y sus complicaciones. Cada paciente tenía un educador asignado (varios pacientes por educador), quien era su contacto directo ante la presencia de síntomas. Además, cada grupo de pacientes era entrenado por su educador en el reconocimiento de síntomas, manejo de dispositivos, así como en la educación de la familia del paciente.

A continuación, se resumen los resultados por desenlace de interés:

Consulta al servicio de urgencias

En el estudio de Vitale et al. (439), cuando se midió la consulta al servicio de urgencias fue de 0,22 pacientes/año previo a la intervención y de 0,13 pacientes/año después de la intervención, sin hallarse diferencias significativas, con una tendencia significativa a realizar mayor cantidad de llamadas telefónicas en el subgrupo de pacientes menores de 13 años y mayor cantidad de visitas en el subgrupo > de 13 años (0,21 a 0,10 pacientes / año) en este caso hallando una diferencia significativa. Los autores no informan la cantidad total de eventos, ni los intervalos de confianza.

Hospitalización por cetoacidosis

La participación en intervenciones educativas para la DM, en el seguimiento a los 5 años, reduce las hospitalizaciones por cetoacidosis (efecto muy grande) (RR: 0,17; IC95%: 0,07, 0,39, k = 1; n = 1.513), por encima del umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,8).

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

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que hay más causas de descompensación metabólica como la cetoacidosis, por lo tanto, la educación no debe ceñirse a las enfermedades intercurrentes.

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

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No hay evidencia disponible
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que, aunque las intervenciones educativas para prevenir o mejorar el manejo de descompensaciones metabólicas, como cualquier otra intervención educativa, puede no estar exenta de efectos adversos, se consideran muy improbables,

tanto desde un punto de vista teórico como desde la evidencia indirecta sobre este tipo de intervenciones en esta misma GPC.

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

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

  Consulta al servicio de urgencias: Calidad de evidencia muy baja. Limitación debida a un bajo número de pacientes, en un único centro y basado en el autoinforme de visitas.

  Hospitalización por cetoacidosis: Calidad de evidencia baja. Limitación debida a que se empleó como grupo control un estudio que informa la incidencia de cetoacidosis en una población con características similares, pero en otro contexto geográfico y cultural.

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

- **Juicio:** Probablemente no hay variabilidad o incertidumbre importante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que informen del valor que las personas con DM1 otorgan a los diferentes desenlaces.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG, en base a su propio criterio, 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:** Favorece la intervención.
- **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 tuvo en cuenta los siguientes aspectos:

1. Es necesario personal totalmente adiestrado, formado no solo en diabetes, sino en la realización de programas educativos estructurados en DM1.

2. La complejidad de los programas va en aumento con el desarrollo de nuevas tecnologías como los sensores, bombas, etc.

3. En los programas estructurados, muchas veces las sesiones son grupales y requieren de una mayor organización y disponibilidad de recursos materiales y espaciales (salas, aulas, etc.). Este uso de recursos aumentado puede compensarse con el hecho de que en las sesiones grupales se requieren menos recursos de personal para llegar al mismo número de personas. Aunque si se reconocen desigualdades en el nivel de comprensión de los programas formativos grupales, pueden requerirse sesiones individuales con ciertos pacientes.

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:** Probablemente favorece la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El juicio del GAG se fundamenta en las tasas de hospitalización por cetoacidosis observadas en la evidencia considerada sobre los efectos deseables e indeseables. Se estima que, con la intervención educativa, podrían evitarse aproximadamente 100 hospitalizaciones por cada 1.000 pacientes en un periodo de 5 años.

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:** Para el juicio, el GAG tuvo en cuenta los siguientes aspectos:
  1. Las barreras de acceso en tiempo y espacio han mejorado en paralelo a las mejoras tecnológicas.

2. Existen experiencias en las que se disminuye las barreras al acceso mediante el uso de sesiones telemáticas de formación
3. El nivel educativo previo, especialmente el conocimiento matemático (competencia numérica para el cálculo de macronutrientes), o el entendimiento de los conceptos puede condicionar el efecto de la intervención.
4. Pueden presentarse barreras idiomáticas.
5. Los horarios de algunas actividades laborales de los pacientes dificultan la asistencia a los programas de formación estructurados.
6. El material educativo para personas con deficiencia visual es muy escaso o inexistente.
7. En determinadas regiones del territorio nacional, no existen profesionales formados para implementar programas educativos estructurados.
8. Existen numerosos centros a nivel nacional que cuentan con un Hospital de Día especializado en diabetes, con horarios amplios de atención, donde se abordan complicaciones agudas y se trabaja en la prevención de su evolución.

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 tuvo en cuenta los siguientes aspectos:

  1. Los programas educativos han de ser adecuados a la edad y condiciones particulares de la persona con DM1.

  2. Deben incluir a la familia sobre todo en aquellas personas con diabetes con dependencia de cuidados de su familia como ancianos y niños.

  3. Además de transmitir conocimiento, los programas de educación terapéutica en diabetes tienen como función empoderar a la persona en el autocuidado de su diabetes.

  4. Una opción para la mejora de la accesibilidad es la posibilidad de usar contenidos de acceso virtual/online.

  5. La aceptabilidad de los programas educativos estructurados puede incrementar cuando se implementan a través de sesiones grupales.

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, para la correcta implementación de las recomendaciones, se deben tener en cuenta los siguientes aspectos:

  1. Debe haber profesionales con conocimientos previos y/o formación específica para implementar estrategias educativas.

  2. Los programas deben adaptarse al horario más adecuado para los pacientes, lo que implica modificar la programación habitual de las jornadas laborales del personal clínico y de los centros.

8.2.3. Determinaciones de laboratorio

Subpregunta para responder:

- En personas con DM1 que cursan una enfermedad intercurrente aguda ambulatoria, ¿debería usarse el test sanguíneo de detección de 3-hidroxibutirato frente al test de detección de cuerpos cetónicos en orina para la monitorización de los niveles de cetonemia para prevenir cetoacidosis diabética?

Contexto

La enfermedad aguda intercurrente puede descompensar a las personas con DM1 dificultando una adecuada gestión de los niveles de glucosa en sangre. Durante estos episodios, las personas experimentan cambios rápidos y significativos en sus niveles de glucosa; en consecuencia, el riesgo de complicaciones aumenta considerablemente. Estas complicaciones pueden incluir cetoacidosis diabética, hiperglucemia grave y, en casos más graves, coma diabético (433).

La monitorización de los parámetros metabólicos, como la cetonemia, podría evitar visitas a urgencias y hospitalizaciones posteriores si se actúa preventivamente (441). Históricamente, la detección de cuerpos cetónicos se ha realizado mediante análisis de orina (442). Generalmente, los cuerpos cetónicos en orina reflejan niveles que pueden haber sido elevados horas antes, lo que no proporciona una imagen precisa y actual del estado metabólico del paciente. Sin embargo, el 3-hidroxibutirato (3-OHB), un cuerpo cetónico medible en pequeñas muestras de sangre permite una detección más temprana y precisa de la cetoacidosis diabética. Por ende, medir el 3-OHB en sangre podría ayudar en la prevención de la cetoacidosis diabética (443).

Recomendaciones

1. En personas con DM1 durante enfermedad intercurrente aguda ambulatoria, se sugiere el uso del test sanguíneo capilar de detección de 3-hidroxibutirato frente al

test de detección de cuerpos cetónicos en orina para la monitorización de la cetosis y la prevención de la cetoacidosis diabética. [Débil a favor]

Consideraciones para la implementación:

Se debe garantizar la disponibilidad y accesibilidad de los test de 3-hidroxibutirato en todos los centros, especialmente en zonas donde el acceso pueda ser limitado, para asegurar la correcta monitorización de personas con DM1 durante episodios de enfermedad intercurrente.

Además, es recomendable reforzar la educación sanitaria de las personas con DM1 y de sus cuidadores sobre cuándo y cómo realizar la medición de cetonas, así como sobre la interpretación de resultados y las medidas inmediatas ante valores elevados. Tecnologías emergentes, como la monitorización continua de cetonas, podrían ofrecer beneficios adicionales en el futuro, pero requieren una evaluación más sólida antes de su incorporación rutinaria.

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil a favor de usar el test sanguíneo capilar de detección de 3-hidroxibutirato para la monitorización de los niveles de cetonemia para prevenir cetoacidosis diabética. El GAG ha considerado la magnitud de los efectos deseables esperados como grande, reduciéndose las visitas y las hospitalizaciones por cetoacidosis. Además, la certeza global de la evidencia ha sido considerada baja.

El GAG coincide en la importancia de reforzar la educación sobre la monitorización de cetonas, dado el escaso grado de conocimiento y uso entre las personas con DM1. Tecnologías emergentes, como la monitorización continua de cetonas o los biosensores multianalito que combinan glucosa y β-hidroxibutirato, muestran un potencial prometedor para la detección precoz de cetonemia y la reducción del riesgo de cetoacidosis diabética. No obstante, la evidencia disponible procede principalmente de estudios de validación y consensos de expertos, sin datos concluyentes sobre desenlaces clínicos o coste-efectividad. Por este motivo, el GAG considera prematuro recomendar su uso en la práctica clínica rutinaria, aunque reconoce su interés para futuras actualizaciones de la Guía.

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 este problema?

- **Juicio:** Sí.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Si bien las personas con DM1, especialmente niños/as y adolescentes, con un manejo glucémico dentro de objetivos no suelen experimentar mayor cantidad de enfermedades o infecciones intercurrentes que la población general. Sin embargo, procesos infecciosos o incluso las enfermedades infantiles habituales pueden hacer que el manejo de la diabetes sea más complejo, aumentando el riesgo de complicaciones metabólicas como la hipoglucemia o la cetoacidosis diabética. Las enfermedades que cursan con fiebre tienden a incrementar la glucemia debido al nivel de hormonas de estrés, causando un aumento de la resistencia a la insulina y un aumento de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis, lo cual incrementa el riesgo de cetoacidosis. Las enfermedades asociadas que cursan con vómitos y diarrea podrían contribuir a disminuir la glucosa en sangre y por tanto a un mayor riesgo de hipoglucemia (437,438).

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

- **Juicio:** Grande.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se identificó un ECA que comparó, en 123 personas con DM1, el uso de un test sanguíneo capilar de cuerpos cetónicos β-hidroxibutirato (BHB) frente a la prueba habitual de cetonas en orina, durante episodios de enfermedad aguda intercurrente ambulatoria (443). A continuación, se resumen los resultados por desenlace de interés:

  Hospitalización por cetoacidosis

  El uso del test BHB, en el seguimiento a los 6 meses, reduce las hospitalizaciones por cetoacidosis (efecto grande) (RR: 0,50; IC95%: 0,27, 0,95, k = 1; n = 122), sin embargo, cruza umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,8).

  Hospitalización/visita urgencias

  El uso del test BHB, en el seguimiento a los 6 meses, reduce la necesidad de evaluación de emergencia, tratamiento y cerca del 50%, con tasas de incidencia de complicaciones agudas de 38 por 100 personas-año en el grupo en sangre y 75 por 100 personas-año en el grupo en orina.

  Para más información se pueden consultar los perfiles de evidencia GRADE disponibles en el material metodológico.
- **Consideraciones adicionales:** La frecuencia aumentada de pruebas durante los días de enfermedad intercurrente fue de 90,8% para los participantes del grupo de test sanguíneo frente al 61,3% para el grupo de prueba en orina. Esta frecuencia diferencial de pruebas podría modificar la detección de valores alterados.

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

- **Juicio:** Insignificante.

- **Evidencia procedente de la investigación:** No se encontró evidencia disponible

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

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

  Hospitalización por cetoacidosis: Calidad de la evidencia baja. Limitaciones por riesgo de sesgo.

  Hospitalización/visita urgencias: Calidad de la evidencia baja. Limitaciones por riesgo de sesgo.

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

- **Juicio:** Probablemente no hay variabilidad o incertidumbre importante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron 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. Sin embargo, sí es probable que exista variabilidad al consultar sobre la importancia que las mismas le otorgan a la posibilidad de identificar con precisión un evento de descomposición metabólica como la cetoacidosis.

f) 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. Los datos de hospitalización favorecen a la intervención (test BHB), sin embargo, no se dispone de información de potenciales efectos indeseables.

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

- **Juicio:** Costes y ahorros despreciables.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** Dado el uso reducido de los test, el GAG considera que los costes y ahorros son despreciables.

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:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que existen diferencias en el acceso a los test de 3-hidroxibutirato en función del territorio.

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 test en sangre capilar resulta más aceptable para los profesionales clínicos y que para las personas con DM1 no supondría un cambio importante dentro de su seguimiento. Incluso, puede resultar más cómodo realizar la cetonemia que la cetonuria.

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, debido al tipo de muestra utilizada (sangre versus orina), siempre podrán realizarse más frecuentemente mediciones de hidroxibutirato en sangre capilar.

8.2.4. Otras medidas

Subpregunta

Subpregunta para responder:

- En personas con DM1 que cursan una enfermedad intercurrente aguda ambulatoria, ¿deberían usarse otras medidas preventivas y de tratamiento de descompensaciones metabólicas?

Contexto

La enfermedad aguda intercurrente puede descompensar a las personas con DM1 dificultando una adecuada gestión de los niveles de glucosa en sangre. Durante estos episodios, las personas experimentan cambios rápidos y significativos en sus niveles de glucosa; en consecuencia, el riesgo de complicaciones aumenta considerablemente. Estas complicaciones pueden incluir cetoacidosis diabética, hiperglucemia grave y, en casos más graves, coma diabético (433).

El enfoque preventivo implica un manejo metabólico agudo, por esta razón, las personas que atraviesan procesos de enfermedad aguda intercurrente deben controlar los niveles de cuerpos cetónicos (en sangre u orina) para ayudar a prevenir la cetoacidosis diabética (428). Además de la monitorización de los niveles de cuerpos cetónicos, es fundamental mantener un manejo glucémico riguroso, que implica la medición regular de los niveles de glucosa en sangre y que permite ajustar el tratamiento oportunamente (428). Un manejo metabólico estricto podría ayudar a evitar complicaciones que agraven el estado de la persona. La hidratación adecuada es igualmente fundamental, ya que la deshidratación puede precipitar o agravar la cetoacidosis diabética. Es de vital importancia que las personas ingieran suficientes líquidos para asegurar un equilibrio hídrico adecuado (444). Estas prácticas podrían ayudar a prevenir la cetoacidosis diabética, mejorar el pronóstico general y facilitar una recuperación más rápida y segura de la persona con DM1.

Recomendaciones

1. En personas con DM1 que cursan una enfermedad intercurrente aguda ambulatoria, se sugiere la evaluación frecuente de la glucosa mediante monitorización continua de la glucosa intersticial o, en su defecto, monitorización de la glucemia capilar cada 3-4 horas (inclusive durante la noche) y, en ocasiones, cada 1-2 horas, con el fin de prevenir complicaciones agudas. Además, se sugiere un ajuste de las dosis de insulina y asegurar el consumo de agua y alimentos. [BPC]

2. En personas con DM1 que cursan una enfermedad intercurrente aguda ambulatoria, puede ser necesario aumentar o disminuir las dosis de insulina para ajustarse a los cambios que surgen en el metabolismo de la glucosa durante la enfermedad intercurrente; pero nunca debe ser suspendida, ya que, más allá de que haya disminución de la ingesta alimentaria o inclusive ayuno, siempre son necesarias dosis de insulina basales. Estos ajustes de dosis van estrechamente ligados a la frecuencia de monitorización de glucosa y cuerpos cetónicos. [BPC]
3. En personas con DM1 que cursan una enfermedad intercurrente aguda ambulatoria, se sugiere mantener una hidratación adecuada, incorporando no solo agua, sino también soluciones con electrolitos, especialmente en caso de vómitos o diarrea. En la población pediátrica, se recomienda considerar el uso de soluciones de rehidratación oral. [BPC]
4. En personas con DM1 que cursan una enfermedad intercurrente aguda ambulatoria, se sugiere comprobar posibles incompatibilidades de los sensores con algunos fármacos indicados en situaciones de enfermedades intercurrentes (p. ej. paracetamol) y, en esos casos, complementar la monitorización continua con glucosa capilar. [BPC]
5. En personas con DM1 que cursan una enfermedad intercurrente aguda ambulatoria que utilizan sistemas de asa cerrada, se sugiere valorar la necesidad de incorporar incrementos en la infusión de insulina o correcciones manuales, según el tipo de sistema utilizado. [BPC]

Justificación

Se han formulado una serie de recomendaciones de buenas prácticas clínicas a favor de otras medidas preventivas y de tratamiento de descompensaciones metabólicas en personas con DM1. El GAG ha considerado que la magnitud de los efectos deseables esperados es grande. No se encontraron estudios que informaran sobre los desenlaces esperados. La certeza en la evidencia es muy 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 este problema?

- **Juicio:** Probablemente sí.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Las personas con DM1, especialmente niños/as y adolescentes, con un manejo glucémico dentro de objetivos no suelen experimentar mayor cantidad de enfermedades o infecciones intercurrentes que la población general. Sin embargo, procesos infecciosos o incluso las enfermedades infantiles habituales pueden hacer que el manejo de la diabetes sea más complejo aumentando el riesgo de complicaciones metabólicas como la hipoglucemia o la cetoacidosis diabética. Las enfermedades que cursan con fiebre tienden a incrementar la glucemia debido al nivel de hormonas de estrés, causando un aumento de la resistencia a la insulina y un aumento de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis, lo cual incrementa el riesgo de cetoacidosis. Las enfermedades asociadas que cursan con vómitos y diarrea podrían contribuir a disminuir la glucosa en sangre y, por tanto, a un mayor riesgo de hipoglucemia (67,438).

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

- **Juicio:** Grande.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios.
- **Consideraciones adicionales:** Las recomendaciones responden a principios generales de buena práctica de actuación y el GAG considera que los efectos deseables anticipados de las acciones recomendadas son sustanciales.

  Para su elaboración, el GAG ha considerado las recomendaciones de las siguientes guías de práctica clínica y consensos de expertos:

  La guía ISPAD en su actualización de 2022 (134).

  La guía NICE para DM1 en niños y adolescentes con actualización en 2022 (61).

  La actualización de 2021 del consenso de la ADA en conjunto con la EASD (63).

  Adicionalmente, el GAG considera que deben vigilarse las interferencias de diferentes fármacos en las mediciones de los sensores de monitorización continua. Esto puede conllevar a una mayor necesidad de toma de mediciones capilares.

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

- **Juicio:** Pequeña.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se encontró evidencia disponible
- **Consideraciones adicionales:** El GAG no identificó potenciales efectos indeseables derivados de las recomendaciones emitidas.

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

- **Juicio:** Muy baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificó evidencia científica específica para estas recomendaciones, que han sido elaboradas siguiendo la experiencia del GAG y adoptando las recomendaciones realizadas en la guía de la ISPAD (19), la guía NICE para DM1 en niños y adolescentes con actualización en 2022 (61) y la actualización de 2021 del consenso de la ADA en conjunto con la EASD (63).

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:** No se identificó evidencia científica específica para estas recomendaciones.
- **Consideraciones adicionales:** Las recomendaciones responden a principios generales de buena práctica clínica y no se han identificado efectos indeseables asociados.

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

- **Juicio:** Costes y ahorros despreciables.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG concluyó que la implementación de estas recomendaciones no generaría costes adicionales considerables.

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.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que la implementación de estas recomendaciones, en comparación con sus beneficios netos en salud, podría tener unos costes adicionales escasos, como se indica en el juicio previo sobre la magnitud de recursos.

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

- **Juicio:** Probablemente aumentado.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** Desde el punto de vista del GAG, la implementación de las recomendaciones formuladas podría contribuir a reducir desigualdades en salud al ofrecer orientación clara y estructurada para el manejo de situaciones clínicas comunes en personas con DM1, independientemente del nivel de experiencia del profesional o del acceso a recursos más avanzados. Además, promueven la educación y el empoderamiento de pacientes y cuidadores para actuar de forma temprana ante descompensaciones metabólicas, lo cual es especialmente relevante en contextos con menor acceso a atención médica inmediata o especializada. Estas recomendaciones también contemplan alternativas factibles como la monitorización capilar en lugar de la continua, lo que permite su aplicación en personas con menor alfabetización digital, con discapacidades visuales o con dificultades cognitivas que pueden limitar el uso de tecnologías más complejas. Por tanto, su aplicación favorece un enfoque más inclusivo y adaptado a la diversidad de necesidades, aumentando la equidad en la atención a personas con DM1.

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:** Según la experiencia del GAG, las recomendaciones podrían ser aceptables para los profesionales. En el caso de

las personas con DM1 y familiares, deberían ir asociadas a un adecuado proceso comunicativo.

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 no identificó ningún factor relevante relacionado con la viabilidad de las recomendaciones formuladas.

8.3. Transición del cuidado pediátrico al cuidado adulto

La DM1 es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la edad pediátrica (30). Con la llegada de la adolescencia, los pacientes, hasta entonces atendidos en los servicios de pediatría, empiezan a derivarse a los servicios de Endocrinología y Nutrición. Esta transición tiene lugar durante un periodo crítico de las personas caracterizado por cambios psicológicos y fisiológicos específicos. De hecho, durante la adolescencia se incrementa el riesgo de aparición y progresión de las complicaciones crónicas, así como de ingresos relacionados con la enfermedad (445–447).

Durante la infancia, la responsabilidad del tratamiento recae principalmente en la familia, pero a medida que se avanza hacia la etapa adulta, esta se transfiere progresivamente al paciente. El objetivo principal durante el periodo de transición es lograr una capacitación adecuada que facilite el paso de la dependencia característica de la infancia y adolescencia hacia la autonomía propia de la vida adulta. Este traspaso de responsabilidad puede representar un cambio abrupto tanto para los adolescentes como para sus cuidadores.

Algunos estudios han informado de una pérdida del seguimiento de pacientes durante el traspaso a las Unidades de Adultos si la transición no se desarrolla adecuadamente (448,449) y un empeoramiento del control (450,451). Un estudio cualitativo reciente informó que las personas con DM1 expresaron que no estaban preparadas para las diferencias en el seguimiento y que estaban predominantemente menos satisfechas con el seguimiento de la atención en las unidades de adultos (452).

En este capítulo se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre las intervenciones para el manejo de la DM1 en el periodo de transición del cuidado pediátrico al cuidado adulto.

Pregunta

Pregunta para responder:

- ¿Cuáles deben ser las intervenciones específicas para el manejo de la DM1 en el periodo de transición del cuidado pediátrico al cuidado adulto?

Esta pregunta se dividió en las dos subpreguntas más específicas que se muestran a continuación, en función de las intervenciones sobre las que se ha identificado literatura científica con los criterios de selección establecidos:

- En personas con DM1 en transición del cuidado pediátrico al cuidado adulto, ¿debería aplicarse un programa estructurado de educación terapéutica durante este proceso?
- En personas con DM1 en transición del cuidado pediátrico al cuidado adulto, ¿debería usarse un programa de manejo de citas?

8.3.1. Programa estructurado de educación terapéutica en la transición

Subpregunta para responder:

- En personas con DM1 en transición del cuidado pediátrico al cuidado adulto, ¿debería usarse un programa estructurado de educación terapéutica en la transición?

Contexto

Los programas estructurados se han planteado como herramientas de apoyo en el período de transición de cuidado, ayudando a promover un paso adecuado y sistematizado desde el cuidado pediátrico al cuidado adulto (453). En comparación con los programas de transición no estructurados, se ha observado que los programas estructurados pueden promover una mayor asistencia a consulta y un mejor control de la DM1 (454).

Recomendaciones

1. En personas con DM1 en el periodo de adolescencia temprana, se sugiere la incorporación de un plan de transición en el propio servicio de pediatría, favoreciendo una mayor autonomía de la persona y preparando a los adolescentes y las familias para la transición. [Débil a favor]

2. En adolescentes con DM1 en el último año previo a la transferencia al servicio de adulto, se sugiere realizar un plan conjunto de transferencia entre las unidades emisoras y receptoras, que incluya al personal médico y de enfermería. [Débil a favor]

Justificación

Considerando los efectos deseables, el GAG ha formulado recomendaciones débiles a favor de la incorporación de planes de transición, tanto en el periodo de adolescencia temprana en el servicio de pediatría, como en el último año previo a la transferencia al servicio de adulto para favorecer una mayor autonomía de los pacientes y preparar a los adolescentes y a las familias para la transición. La certeza en la evidencia es muy 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 realizadas por los miembros del mismo:

a) ¿Es prioritario el problema?

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La transición de los cuidados pediátricos al cuidado para adultos en adolescentes con DM1 representa un reto significativo para las personas afectadas, sus familias y el sistema de salud. La incapacidad de realizar esta transición de manera efectiva puede estar relacionada con una falta de alineación con los objetivos glucémicos, aumento en la pérdida de seguimiento clínico y un mayor riesgo de desarrollar complicaciones agudas y crónicas asociadas a la enfermedad. Por lo tanto, es esencial identificar y evaluar las intervenciones más eficaces para asegurar que esta transición se realice con éxito.

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

- **Juicio:** Moderado.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se identificaron 2 ECA (453,454) y 2 estudios observacionales (455,456) que incluyeron un total de 614 participantes. Los estudios identificados implementaban intervenciones y tiempos de seguimiento diferentes, por lo que los resultados de los mismos no pudieron ser metaanalizados. Uno de los ECA incluidos contó con un seguimiento medio de 12 meses e informó del cambio en la Hb1Ac (454), mientras que el otro ECA incluido contó con un seguimiento medio de 18 meses e informó sobre el cambio en Hb1Ac, la calidad de vida y la asistencia a

consultas médicas (453). En cuanto a los estudios observacionales, uno de ellos contó con un seguimiento medio de 6 meses e informó acerca de la calidad de vida (456), mientras que el otro dispuso de un tiempo de seguimiento medio de 12 meses e informó sobre las hipoglucemias graves (455).

Cambio en HbA1c: seguimiento medio de 12 meses

La participación en programas estructurados de transición de cuidados no modifica la HbA1c con un seguimiento medio de 12 meses (MD = 0%; IC95%: -2,59, 2,59) con respecto al cuidado habitual.

Cambio en HbA1c: seguimiento medio de 18 meses

La participación en programas estructurados de transición de cuidados no modifica la HbA1C con un seguimiento medio de 18 meses (MD = 0,1%; IC95%: -0,36, 0,34) con respecto al cuidado habitual.

Hipoglucemia grave: seguimiento medio de 12 meses

La participación en programas estructurados de transición de cuidados reduce el riesgo de sufrir hipoglucemias graves (efecto muy grande) con un seguimiento medio de 12 meses, con respecto al cuidado habitual (RR: 0,05; IC95%: 0,00, 0,95), si bien su intervalo cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,8).

Calidad de vida: seguimiento medio de 6 meses

La implementación de un taller de educación de transición de cuidados de dos sesiones para adolescentes y jóvenes adultos con enfermedades crónicas luego de 6 meses no modifica la puntuación de calidad de vida relacionados con la salud (EUROHIS QOL-8) ni con los scores de portación de enfermedades crónicas (DISABKIDS) entre los grupos.

Calidad de vida: seguimiento medio de 18 meses

La participación en programas estructurados de transición de cuidados no modifica los valores del cuestionario DQL de calidad de vida relacionados a la diabetes con respecto al cuidado habitual en ninguno de sus dominios, después de 18 meses.

Asistencia a consultas médicas: seguimiento medio de 18 meses

La participación en programas estructurados de transición de cuidados no modifica la asistencia a consultas médicas con un seguimiento de 18 meses (MD = 0,5; IC95%: -2,69, 3,69) con respecto al cuidado habitual.

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

Durante la fase de revisión de la presente GPC se identificó un estudio adicional realizado en España que interesa mencionar dada la relevancia del contexto y su aplicabilidad directa a la población objetivo de la GPC (457). Se trata de un estudio con diseño pre-post cuyo objetivo fue evaluar el impacto

de un programa estructurado de transición (PAET-Traslados) en jóvenes con DM1 que pasan de atención pediátrica a un hospital de adultos, en términos de estado metabólico, hipoglucemias, adherencia y calidad de vida. Sus hallazgos son consistentes con los resultados informados por los estudios previamente descritos. Entre 2005 y 2015 se trasladaron 330 jóvenes con DM1 (edad media: 18,2 años; HbA1c basal: 8,6%). El 68% completó el programa y el 61% participó del curso grupal. Tras 12 meses de seguimiento no se observaron cambios significativos en la HbA1c (8,3% al inicio vs. 8,2% al final; p = 0,48), las hipoglucemias graves disminuyeron significativamente (de 0,23 a 0,05 episodios/paciente/año; p < 0,001) y el porcentaje de pacientes con más de 5 hipoglucemias leves por semana se redujo (6,9% a 3,9%; p = 0,09). Por otro lado, la adherencia al tratamiento no varió significativamente (SCI-R.es: 67,5 a 67,7; p = 0,88) y la calidad de vida se mantuvo estable, sin cambios en los cuestionarios DQoL ni SF-12.

- **Consideraciones adicionales:** El GAG añadió que las guías internacionales recomiendan que la transición siga una metodología establecida.

  El GAG señala que la transición de cuidado coincide con un cambio y una transición vital, y en la atención se transita de un modelo más paternalista a un modelo en el que se exige una mayor responsabilidad y autocapacidad. Además, considera que la transición es una época de riesgo de "pérdida" del paciente.

  El GAG considera que la transición de enfermería, más allá de la relativa a la parte médica, es de vital importancia, ya que los profesionales de enfermería son los que evalúan el manejo de la enfermedad. De este modo, la transición de enfermería y la transmisión de información sobre el estado de la persona con DM1 en la transición desde la atención pediátrica son factores de vital importancia.

  Uno de los estudios incluidos (453) informó, además, sobre una disminución en la angustia relacionada con la diabetes, aunque estos beneficios no se mantuvieron 12 meses después de completar la intervención.

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

- **Juicio:** Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se detectaron efectos indeseables de los programas estructurados de transición en personas con DM1 en el periodo de transición del cuidado pediátrico al cuidado adulto.

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 fue considerada muy baja al aplicar los criterios GRADE por desenlaces (ver

valoración el perfil GRADE). La valoración por desenlace se resume a continuación:

Cambio en HbA1c, seguimiento medio de 12 meses: Calidad de evidencia baja. Limitaciones por riesgo de sesgos debido a la falta de cegamiento y el reducido tamaño muestral.

Cambio en HbA1c, seguimiento medio de 18 meses: Calidad de la evidencia moderada. Limitaciones por riesgo de sesgos debido a la pérdida de pacientes en el seguimiento.

Hipoglucemia grave, seguimiento medio de 12 meses: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones dado el diseño observacional de los estudios y el reducido tamaño muestral.

Asistencia a consultas médicas, seguimiento medio de 18 meses: Calidad de la evidencia baja. Limitaciones por riesgo de sesgos debido a la pérdida de participantes en el seguimiento y por el IC95%, que cruza el umbral de no efecto (DM: 0).

Calidad de vida, seguimiento medio de 6 meses: Calidad de la evidencia muy baja. Limitaciones dado el diseño observacional de los estudios y el carácter indirecto de la evidencia.

Calidad de vida, seguimiento medio de 18 meses: Calidad de la evidencia moderada. Limitaciones por riesgo de sesgos debido a la pérdida de participantes en el seguimiento.

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 intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartados anteriores.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que es posible que los efectos sobre calidad de vida y mejora del manejo glucémico en este grupo de

personas requiera de plazos mayores que los descritos en la evidencia de investigación para poner de manifiesto su impacto positivo.

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 estas intervenciones suponen una ampliación de la dotación y una redistribución de los recursos en cuanto a, por ejemplo, la educación de pacientes y la realización de consultas adicionales.

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:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Los adultos jóvenes encuentran dificultades para recibir la atención adecuada por la disminución de la frecuencia de las citas en los servicios de adultos (458,459). Las consultas en adultos son habitualmente más cortas, menos flexibles y con periodos de esperas más largos (458,460,461)
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que, en los casos en que el diagnóstico se produce durante la infancia y preadolescencia, pueden surgir brechas de conocimiento sobre la enfermedad cuando el adolescente hace la transición a los servicios de diabetes para adultos. Esto se debe a que, hasta ese momento la educación suele estar más orientada a los padres y/o cuidadores (63), quienes podrían carecer de la preparación necesaria en caso de que el diagnóstico ocurra en la adolescencia. Por tanto, el subgrupo de

personas diagnosticadas en la infancia y preadolescencia requiere una atención aún más particular que incluya a sus padres.

El GAG advierte que, de no existir la prestación de programas estructurados en todos los servicios de salud, puede existir un acceso diferencial en función del territorio.

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

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Sin programa estructurado, las personas con DM1 se declaran insatisfechas con la organización de la transición de la atención pediátrica a la de adultos (452,462); la información recibida sobre la transición y el manejo de la diabetes durante el proceso fue muy limitada (452,462–464). Una vez se produce la transición, las personas con DM1 consideran la atención menos individualizada, menos flexible, menos frecuente y con mayores dificultades de acceso (452,465–470). La aceptabilidad aumenta cuando los profesionales sanitarios fomentan las decisiones compartidas, el diálogo y son colaborativos (464). Y cuando el centro de salud de adultos es el mismo donde las personas recibieron atención pediátrica (468). Una transición más formalizada que empezara en un momento temprano del proceso e incluyera la evaluación de los conocimientos de los jóvenes o las habilidades para el manejo de la diabetes sería mejor aceptada (460,462). Tener una línea telefónica de asesoramiento de horario amplio a cargo de educadores en diabetes o enfermeras o apoyo en línea serían intervenciones aceptables para el período de transición (466,471), así como la tutoría de pares adultos con diabetes que previamente atravesaron la transición (461–463,467,472–474).
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que la inclusión de pares como pacientes expertos puede ser también útil en este contexto.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Aunque cada vez menos, la mayoría de las personas con DM1 no recibe ninguna coordinación del cuidado en el proceso de transición (461,462,469,471). En general, no suele haber contacto ni colaboración entre los servicios pediátricos y los adultos, ni se produce ningún tipo de retroalimentación (458,461,462,466,467,469,471,472,475). Durante la transición puede haber una pérdida de seguimiento a las visitas de atención de adultos (461,473,475).

8.3.2. Programa de manejo de citas

Subpregunta para responder:

- En personas con DM1 en transición del cuidado pediátrico al cuidado adulto, ¿debería usarse un programa de manejo de citas?

Contexto

La transición del cuidado pediátrico al cuidado adulto en personas con DM1 se asocia con menores tasas de asistencia a las consultas y una peor gestión de la enfermedad. El manejo de citas en el período de transición se plantea como una opción para mejorar la asistencia a consulta y el manejo glucémico post transición (476).

Recomendaciones

1. En personas con DM1, se sugiere considerar la incorporación de un programa de manejo de citas justo en el momento de transferencia del cuidado pediátrico al cuidado adulto. [Débil a favor]

Justificación

El GAG ha formulado una recomendación débil a favor de la incorporación de un programa de manejo de citas en el momento de transferencia del cuidado pediátrico al adulto, considerando los efectos deseables y la magnitud insignificante de los efectos indeseables de la intervención de acuerdo a la evidencia disponible. Aunque la certeza en la evidencia es muy baja, se sugiere considerar esta intervención por los siguientes motivos:

1. Potenciales beneficios: Un programa de manejo de citas puede facilitar una transición más suave y coordinada, reduciendo el riesgo de interrupciones en el cuidado durante este período crítico.
2. Minimización de riesgos: La transición del cuidado pediátrico al adulto representa un período de alto riesgo para los jóvenes con DM1, con posibles consecuencias negativas en el estado metabólico y el seguimiento médico.
3. Efectos indeseables insignificantes: La implementación de un programa de manejo de citas no conlleva riesgos significativos para el paciente y representa una carga mínima para el sistema de salud.
4. Individualización del proceso: Permite adaptar el momento de la transición a la madurez somática y emocional de cada persona, lo cual es crucial para el éxito del proceso.

5. Mejora de la continuidad del cuidado: Puede ayudar a mantener el vínculo entre la persona con DM1 y el equipo de salud, facilitando la adherencia al tratamiento y el seguimiento a largo plazo.

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:** No se identificaron estudios que abordasen directamente esta pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** La transición de los cuidados pediátricos al cuidado para adultos en adolescentes con DM1 representa un reto significativo para los adolescentes, sus familias y el sistema de salud. La incapacidad de realizar esta transición de manera efectiva puede estar relacionada con una falta de alineación con los objetivos glucémicos, aumento en la pérdida de seguimiento clínico y un mayor riesgo de desarrollar complicaciones agudas y crónicas asociadas a la enfermedad. Por lo tanto, es esencial identificar y evaluar las intervenciones más eficaces para asegurar que esta transición se realice con éxito.

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

- **Juicio:** Pequeño.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se identificó un único ECA, que incluyó un total de 120 participantes (476). Solo en el grupo intervención (n=60) se realizó el manejo de citas. Se les facilitó a los participantes de la rama intervención un cronograma personalizado de transición con información detallada acerca de la ubicación de la clínica de adultos, números de contacto telefónico para confirmar o agendar nuevamente las consultas médicas. También se les otorgó una tarjeta de memoria USB conteniendo sus datos médicos personales (informe de derivación, resultados de analíticas previas o resultados de otros estudios de rastreo sobre complicaciones de la diabetes, y otros datos clínicos de interés) y un paquete de información conteniendo metas de manejo glucémico y consejos. El gestor de citas funcionaba como un punto de contacto entre los participantes del grupo intervención y las clínicas de adultos, otorgándoles recordatorios telefónicos una semana previa a la cita y un mensaje de texto en las 48 horas previas al

control clínico. Se realizaba también una nueva cita de manera automática en caso de haber faltado a una de las citas organizadas. Si los participantes faltaban a varias citas se realizaba contacto telefónico, por mensaje de texto, mail o correo.

Cambio en HbA1c: seguimiento medio de 12 meses

El uso de un programa de manejo de citas no modifica la HbA1c con un seguimiento medio de 12 meses (MD = -0,5%; IC95%: -1,29, 0,29) con respecto al cuidado habitual.

Cambio en HbA1c: seguimiento medio de 24 meses

El uso de un programa de manejo de citas no modifica la HbA1c con un seguimiento medio de 24 meses (MD = -0,3%; IC95%: -1,04, 0,44) con respecto al cuidado habitual.

Asistencia a consultas médicas: seguimiento medio de 12 meses

El uso de un programa de manejo de citas no modifica la asistencia a consultas médicas con un seguimiento medio de 12 meses (MD = 0; IC95%: -3,49, 3,49) con respecto al cuidado habitual.

Asistencia a consultas médicas: seguimiento medio de 24 meses

El uso de un programa de manejo de citas no modifica la asistencia a consultas médicas con un seguimiento medio de 24 meses (MD = 1,1; IC95%: -3,25, 5,45) con respecto al cuidado habitual.

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

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que la interpretación de los resultados está condicionada por el hecho de que en adolescentes se suelen agendar una mayor cantidad de citas.

  El GAG interpretó que el hecho de que se obtenga un efecto, aunque impreciso, en la asistencia a las consultas a los 24 meses, pero no a los 12, está relacionado con que, en el primer año de seguimiento, los dos grupos traen la inercia de la atención pediátrica, pero a los 24 meses de seguimiento, esta tiende a desaparecer y se puede identificar una mayor diferencia entre los grupos.

  El GAG señala que no se sabe qué repercusión exacta tendría acudir a una cita más al año.

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

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se detectaron efectos indeseables de los programas de manejo de citas en personas con DM1 en el periodo de transición del cuidado pediátrico al cuidado adulto.

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que no se esperan efectos indeseables de la intervención.

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 se ha considerado baja al aplicar los criterios GRADE a los desenlaces (ver tabla perfil de evidencia). La valoración por desenlace se resume a continuación:

  Cambio en HbA1c, seguimiento medio de 12 meses: Calidad de la evidencia baja. Limitaciones por riesgo de sesgos debido al carácter abierto del estudio y por el IC95%, que cruza el umbral de relevancia clínica establecido (MD: -0,4%).

  Cambio en HbA1c, seguimiento medio de 24 meses: Calidad de la evidencia baja. Limitaciones por riesgo de sesgos debido al carácter abierto del estudio y a la pérdida de participantes en el seguimiento y por el IC95%, que cruza ambos umbrales de relevancia clínica establecidos (DM: -0,4%, 0,4%).

  Asistencia a consultas médicas, seguimiento medio de 12 meses: Calidad de la evidencia baja. Limitaciones por riesgo de sesgos debido al carácter abierto del estudio y por el IC95%, que cruza el umbral de no efecto (MD: 0).

  Asistencia a consultas médicas, seguimiento medio de 24 meses: Calidad de la evidencia baja. Limitaciones por riesgo de sesgos debido al carácter abierto del estudio y a la pérdida de participantes en el seguimiento y por el IC95%, que cruza el umbral de no efecto (MD: 0).

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 intervención.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartados anteriores.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que, dado que la no asistencia a citas en el contexto de DM1 y también de adolescentes no es infrecuente, los programas de gestión de citas pueden ser una herramienta útil que facilite la adhesión a las mismas. Además, el GAG considera que deben tenerse en cuenta las consecuencias que presenta concertar una nueva cita (cuando no se acude).

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

- **Juicio:** Costes y ahorros despreciables.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que un sistema de recordatorio de citas puede tener un coste despreciable, siempre que sean sistemas de recordatorio automatizado.

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:** Ningún estudio incluido.
- **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 ningún impacto.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Los adultos jóvenes encuentran dificultades para recibir la atención adecuada por la disminución de la frecuencia de las citas en los servicios de adultos (458,459). Las consultas en adultos son habitualmente más cortas, menos flexibles y con periodos de esperas más largos (458,460,461).
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que no se prevén impactos sobre la equidad dado el amplio acceso a los dispositivos requeridos para participar de la intervención.

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

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Una vez se produce la transición, las personas con DM1 consideran la atención menos individualizada, menos flexible, menos frecuente y con mayores dificultades de acceso (452,465–470). La aceptabilidad aumenta cuando los profesionales sanitarios fomentan las decisiones compartidas, el diálogo y son colaborativos (464), y cuando el centro asistencial de adultos es el mismo donde las personas recibieron atención pediátrica (468). Una transición más formalizada que empezara en un momento temprano del proceso e incluyera la evaluación de los conocimientos de los jóvenes o las habilidades para el manejo de la diabetes sería mejor aceptada (460,462). Tener una línea telefónica de asesoramiento de horario amplio a cargo de educadores en diabetes o enfermeras o apoyo en línea serían intervenciones aceptables para el período de transición (466,471), así como la tutoría de pares adultos con diabetes que previamente atravesaron la transición (461–463,467,472–474).
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que no se prevén impactos adversos sobre la aceptabilidad dada la amplia aceptación a la recepción de notificaciones y recordatorios en los dispositivos.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La mayoría de las personas con DM1 no recibe ninguna coordinación del cuidado en el proceso de transición (461,462,469,471). En general, no suele haber contacto ni colaboración entre los servicios pediátricos y los adultos, ni se produce ningún tipo de retroalimentación (458,461,462,466,467,469,471,472,475). Durante la transición puede haber una pérdida de seguimiento a las visitas de atención de adultos (461,473,475).
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que la implementación de la intervención será probablemente factible siempre que los programas de manejo de citas sean automatizados.

8.4. Cuidados preconcepcionales

Pregunta para responder:

- En mujeres con DM1, ¿existen intervenciones previas a la gestación que se puedan recomendar para mejorar sus resultados?

Contexto

La diabetes y, en concreto, la hiperglucemia en el embarazo temprano se asocia con un mayor riesgo de complicaciones durante la gestación, tanto para la madre (progresión de complicaciones de la diabetes, preeclampsia, parto prematuro, cesárea, etc.) como para el feto (aborto, malformaciones cardiovasculares, del tubo neural y del tracto urinario, macrosomía, hipoglucemia neonatal, etc.) (477–479).

Una gestación programada permitiría instaurar medidas preventivas para mejorar los resultados de la misma. Estas medidas incluyen acciones de tipo general, como la administración de ácido fólico para reducir el riesgo de malformaciones del tubo neural y evitar tóxicos y fármacos teratogénicos, como medidas específicas, que incluyen la optimización del manejo glucémico, así como la revisión y potencial tratamiento de las complicaciones crónicas de la diabetes.

Por otro lado, tanto el control preconcepcional como el seguimiento durante el embarazo requieren un alto nivel de autocuidado, que puede suponer una carga para la mujer con diabetes(480). Por ello, es importante hacer recomendaciones que tengan un impacto demostrado sobre la salud de la gestante y/o su descendencia.

Recomendaciones

1. En mujeres con DM1 en edad gestacional, se recomienda implementar cuidados preconcepcionales específicos para mejorar los resultados maternos y neonatales. [Fuerte a favor]
2. Se sugiere concienciar tanto a los profesionales como a las mujeres con DM1 sobre la importancia de planificar el embarazo y de incorporar cuidados preconcepcionales. [BPC]
3. En mujeres con DM1 que planifican un embarazo, se sugiere evaluar la presencia de retinopatía y nefropatía antes de la gestación [BPC].
4. En mujeres con DM1 que planifican un embarazo, se sugiere hacer una revisión farmacoterapéutica completa y suspender o sustituir los fármacos con una relación riesgo-beneficio que no justifique su uso durante la gestación (por ejemplo, estatinas u otros fármacos hipolipemiantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y otros antihipertensivos). [BPC]
5. Se sugiere asesorar cuidadosamente a las mujeres con DM1 y nefropatía diabética antes del embarazo y estimar el riesgo para la madre y el feto. [BPC]
6. En mujeres con DM1 y enfermedad cardiovascular conocida que planifican un embarazo, se sugiere evaluar y ofrecer información sobre los riesgos significativos asociados con el embarazo. [BPC]

Justificación

Considerando la gran magnitud de los efectos deseables, el GAG ha formulado una recomendación fuerte a favor de implementar cuidados preconcepcionales específicos para mejorar los resultados maternos y neonatales. Si bien la certeza global en la evidencia es baja, sugiere un beneficio importante en las tasas de mortalidad perinatal. Además, el GAG decidió formular tres recomendaciones de buenas prácticas para intentar favorecer un adecuado manejo clínico de las mujeres con DM1 con deseo de quedarse embarazadas.

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 este problema?

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:** Existen evidencias que indican una asociación entre la hiperglucemia en las etapas tempranas del embarazo y un aumento notable en la incidencia de malformaciones congénitas, como las cardiovasculares y neurológicas, junto con un incremento en el número de partos prematuros. Este escenario está vinculado a un aumento significativo en la mortalidad perinatal (481). Asimismo, la DM1 se ha relacionado con complicaciones, tanto para la madre como para el recién nacido durante el parto, incluyendo distocia de hombros, hemorragia intracraneal, hipoglucemia, ictericia y dificultades respiratorias postparto (482). Además, el recién nacido tiene un mayor riesgo de desarrollar diabetes a lo largo de la vida (481).

  La implementación de cuidados preconcepcionales, basados en educación, automonitorización, modificaciones en el estilo de vida (control de peso y cese tabáquico), mejora del manejo glucémico, evitar el uso de fármacos teratogénicos y la suplementación con ácido fólico, entre otras intervenciones, puede ser clínicamente valiosa para reducir las complicaciones tanto en el desarrollo del embarazo como en sus resultados, así como en la salud del recién nacido.

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que los cuidados preconcepcionales específicos son intervenciones relativamente simples que tienen el potencial de prevenir complicaciones materno-fetales significativas y graves.

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

- **Juicio:** Grande.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se identificó una revisión sistemática (481) que incluye 36 estudios (n = 8.343): un ensayo clínico (n = 180) (483), un total 34 estudios de cohorte (n = 8.139), 18 prospectivos y 16 retrospectivos, y un estudio de casos y controles (n = 24). El objetivo de la revisión sistemática fue evaluar la efectividad de los cuidados preconcepcionales como estrategia para mejorar desenlaces materno-fetales como parto pretérmino, hipoglucemias maternas en el primer trimestre, pérdida de embarazo, hipoglucemia en el nacimiento, malformaciones congénitas y mortalidad perinatal, entre otros.

  El análisis de 17 de los estudios no diferencia entre población con DM1 o DM2, por lo que no se pudo realizar un análisis independiente para DM1. Sin embargo, los 19 estudios restantes se centraron en personas con DM1, lo que representa un 56% de los participantes totales (n = 4.672) con DM1.

  A continuación, se resumen los resultados por desenlace de interés:

  Mortalidad perinatal (seguimiento: 9 meses)

  Los cuidados preconcepcionales reducen las tasas de mortalidad perinatal (26 menos por 1.000, RR: 0,46; IC95%: 0,30, 0,73; k = 10; n = 3.071).

  Malformaciones congénitas (seguimiento: 9 meses)

  Las intervenciones previas a la gestación reducen las tasas de malformaciones congénitas (49 menos por 1.000, RR: 0,29; IC95%: 0,21, 0,40; k = 25; n = 5.903).

  Admisiones del recién nacido a cuidados intensivos (seguimiento: 9 meses)

  Las intervenciones previas a la gestación en mujeres con DM reducen las tasas de admisiones a cuidados intensivos neonatales (133 menos por 1.000, RR: 0,75; IC95%: 0,67, 0,84; k = 4; n = 1.322).

  Macrosomía (seguimiento: 9 meses)

  Los cuidados preconcepcionales no modifican las tasas de macrosomía (25 más por 1.000, RR: 1,06; IC95%: 0,97, 1,15; k = 6; n = 2.797).

  Nacimiento pretérmino

  La implementación de cuidados preconcepcionales reduce las tasas de nacimientos pretérmino (38 menos por 1.000, RR: 0,85; IC95%: 0,73, 0,99; k = 9; n = 2.414).

  Síndrome de dificultad respiratoria

  Los cuidados preconcepcionales no modifican las tasas de síndrome de dificultad respiratoria (RR: 0,78; IC95%: 0,47, 1,29; k = 4; n = 466).

No se localizó evidencia sobre las variables críticas preeclampsia y calidad de vida.

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

- **Consideraciones adicionales:** Los resultados en otros desenlaces importantes fueron los siguientes:

  Retraso de crecimiento intrauterino (seguimiento: 9 meses)

  Los cuidados preconcepcionales reducen las tasas de retraso del crecimiento intrauterino (42 menos por 1.000, RR: 0,52; IC95%: 0,37, 0,75; k = 4; n = 2.288).

  Aborto (seguimiento: 9 meses)

  Los cuidados previos a la concepción no modifican las tasas de abortos (RR: 0,86; IC95%: 0,70, 1,06; k = 11; n = 2.698).

  Cesárea (seguimiento: 9 meses)

  Los cuidados preconcepcionales no modifican las tasas de cesáreas (RR: 1,02; IC95%: 0,96, 1,07; k = 14; n = 3.641).

  HbA1c (%) materna en el primer trimestre

  Las intervenciones previas a la gestación reducen los niveles de HbA1c (DM = 1,39%; IC95%: 1,34, 1,23; k = 24; n = 4.927) por encima del umbral de relevancia clínica establecido (5 mmol/mol, 0,4%).

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

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

  Cetoacedosis diabética recién nacido

  No se localizó evidencia sobre esta variable crítica.

  Hipoglucemia materna (seguimiento: 3 primeros meses)

  Los cuidados preconcepcionales aumentan las tasas de hipoglucemia materna durante el primer trimestre (RR: 1,38; IC95%: 1,07, 1,70; k = 3; n = 686).

  Hipoglucemia neonatal (seguimiento: 9 meses)

  Los cuidados preconcepcionales no modifican las tasas de hipoglucemia neonatal (RR: 0,93; IC95%: 0,74, 1,18; k = 4; n = 880).

- **Consideraciones adicionales:** El GAG consideró adicionalmente la ausencia de efectos adversos en los desenlaces mostrados en los efectos deseables.

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

- **Juicio:** Baja.

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

  Mortalidad perinatal: Calidad de evidencia moderada. Estudios observacionales, asociación fuerte entre la intervención y el desenlace.

  Malformaciones congénitas: Calidad de evidencia alta. Estudios observacionales, asociación muy fuerte entre la intervención y el desenlace.

  Admisiones a cuidados intensivos: Calidad de evidencia baja. Estudios observacionales.

  Macrosomía: Calidad de evidencia baja. Estudios observacionales.

  Nacimiento pretérmino: Calidad de evidencia baja. Estudios observacionales.

  Síndrome de dificultad respiratoria: Calidad de evidencia muy baja. Estudios observacionales. Se observó que el IC95% cruza el umbral de relevancia clínica establecido (RR = 0,25).

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

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente 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 mujeres 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:** Favorece a la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartados anteriores.

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

- **Juicio:** Moderados.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se realizó una revisión de la evidencia disponible sobre el uso de recursos de las intervenciones previas a la gestación en personas con DM1 en España.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG tuvo en cuenta los siguientes aspectos en relación a la magnitud de los costes de las intervenciones previas a la gestación en personas con DM1:

1. Coste y necesidad de recursos del programa para la incorporación de los cuidados preconcepcionales: La inclusión de un programa de cuidados preconcepcionales implica un coste principalmente en términos de recursos humanos, ya que requiere el diseño y la implementación de una consulta específica para tal fin. Es importante destacar que los cuidados preconcepcionales demandan un mayor número de visitas y una mayor participación del personal clínico en comparación con otras intervenciones, lo que puede incidir en los recursos disponibles.

2. Opciones complementarias menos costosas: Otras intervenciones de menor coste que complementarían a la anterior podrían incluir el apoyo desde Atención Primaria para informar a las mujeres sobre la importancia de una planificación adecuada del embarazo, especialmente en términos de mantener niveles óptimos de HbA1c.

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 identificaron estudios que respondieran la pregunta.

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

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron evaluaciones económicas en las que se evaluaran las intervenciones previas a la gestación en personas con DM1.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que es fundamental evaluar el equilibrio entre los costes y los beneficios en la prevención de complicaciones materno-fetales graves. Estas complicaciones, que podrían ser potencialmente mortales, pueden generar consecuencias a largo plazo en el feto, que resultan costosas tanto en términos económicos como en la calidad de vida a largo plazo.

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

- **Juicio:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La accesibilidad a la atención preconcepcional y prenatal tiene algunas barreras como los horarios con flexibilidad limitada o las esperas imprevisiblemente largas. En las áreas rurales se percibieron niveles limitados de experiencia con el manejo de la diabetes y el embarazo.

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que el aumento en las consultas podría resultar en una desigualdad en el acceso, especialmente para mujeres con empleos precarios, horarios laborales extensos o limitado tiempo disponible. Esto podría generar un impacto negativo en la equidad, especialmente en áreas remotas o para aquellas con trabajos más demandantes.

  Asimismo, planteó que las barreras de acceso podrían disminuir si se toman ciertas medidas, entre ellas:

  1. La anticipación del mensaje sobre el control preconcepcional por parte de los profesionales sanitarios, incluida la Atención Primaria.

  2. El uso de recursos educativos virtuales o consultas telefónicas/virtuales que complementen a las asistenciales.

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

- **Juicio:** Varía.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Aunque existen opiniones contradictorias sobre la experiencia de la atención preconcepcional y prenatal, la mayoría de las mujeres con DM1 la considera aceptable. Sin embargo, en algunos casos, recibir este asesoramiento puede desencadenar miedo y ansiedad, convirtiéndose en una carga para las mujeres (484–487). En este sentido, la atención individualizada, así como tener una relación cómoda y de confianza con un profesional sanitario que pueda identificar las necesidades individuales, incluida la complejidad del manejo de la diabetes, puede mejorar la aceptabilidad (484,488–490).
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera necesario que los mensajes sean positivos en relación a los beneficios que se obtienen y al cambio que se ha producido en las posibilidades de una gestación y partos más normalizados en relación a épocas precedentes. El mensaje ha de ser que es factible una gestación con un riesgo equiparable al de una mujer sin diabetes, pero siempre empezando con un control pregestacional.

  El GAG tuvo en cuenta que en embarazos no planificados e, incluso, en los programados, existe una baja asistencia de las mujeres con DM1 a consulta de manera preconcepcional.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No todas las mujeres son conscientes del riesgo de embarazo con DM1 (484). Los profesionales sanitarios que no están especializados en diabetes y atienden a las mujeres con DM1 en el proceso prenatal o durante el embarazo, no siempre tienen las competencias o la formación necesaria para ayudarlas con el adecuado manejo

(486,488). Se puede mejorar la implementación del cuidado preconcepcional o prenatal incluyendo el contacto con otras mujeres en la misma situación, compartiendo experiencias (486,487,489).

- **Consideraciones adicionales:** En nuestro medio es factible, aunque es posible que, en algunas especialidades es necesaria más formación e información.

8.5. Manejo de complicaciones en el embarazo

Pregunta para responder:

- ¿Cuál debe ser el manejo de las complicaciones de la DM1 antes, durante y después del embarazo?

Contexto

Las estrategias terapéuticas frente a la DM1 deben adaptarse a las necesidades específicas de las mujeres en edad gestacional con complicaciones crónicas de la enfermedad preexistentes, minimizando así el impacto de las mismas en la salud materna y fetal durante todo el proceso de gestación y postparto.

Durante la gestación, las mujeres con DM1 pueden experimentar un empeoramiento de las complicaciones crónicas vasculares y neurológicas asociadas con la diabetes, como la retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedad cardiovascular, entre otras. Es de especial importancia hacer un seguimiento de las complicaciones, con objeto de ajustar el tratamiento, evaluar su evolución y compartir con las pacientes las implicaciones de las mismas, tanto en el pronóstico de la gestación como en la repercusión en su pronóstico individual.

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el manejo de las complicaciones de la DM1 antes, durante y después del embarazo.

Recomendaciones

1. En mujeres con DM1 en edad gestacional con complicaciones de la enfermedad, se sugiere asesorar cuidadosamente a la mujer y a su pareja sobre los riesgos que corren ella y el recién nacido antes de que la pareja pueda tomar una decisión bien meditada respecto del embarazo. [BPC]
2. Para minimizar los riesgos maternos y fetales en mujeres con DM1, se sugiere que la atención antes y durante el embarazo sea brindada por un equipo interdisciplinar que incluya un/a endocrinólogo, un/a obstetra, un/a dietista-nutricionista, un/a

enfermero/a educador/a en diabetes y un/a matron/a con experiencia en diabetes. [BPC]

3. En mujeres con DM1 embarazadas, se sugiere una monitorización frecuente de los niveles de glucosa en sangre y ajustes precisos en la insulina para controlar y prevenir la hipoglucemia. [BPC]
4. En mujeres con DM1 y retinopatía preexistente más grave, en aquellas con una falta de alineación con los objetivos glucémicos y en aquellas con mayores reducciones de HbA1c durante el embarazo, se sugiere una vigilancia más estrecha de la retina durante el embarazo y dentro del primer año posparto. [BPC]
5. En mujeres con DM1 y nefropatía diabética embarazadas, se sugiere monitorizar tanto el efecto del embarazo sobre la función renal como el efecto de la enfermedad renal sobre los resultados del embarazo. Esto incluye la monitorización de la presión arterial, la proteinuria y función renal. [BPC]
6. En mujeres con DM1 y nefropatía diabética con tratamiento previo con aspirina en dosis baja, se sugiere continuar el tratamiento durante el embarazo para prevenir la pre-eclampsia. Se sugiere utilizar una dosis de 150 mg/d. [BPC]
7. En mujeres embarazadas con DM1 y nefropatía diabética, se sugiere iniciar tratamiento con aspirina en dosis baja tras la organogénesis para prevenir la pre-eclampsia. En caso de realizarse cribado de riesgo de pre-eclampsia en el primer trimestre, puede valorarse el tratamiento en función del resultado de éste. [BPC]
8. En mujeres con DM1 que enfrentan una complicación de la enfermedad y se quedan embarazadas, se sugiere proporcionar información detallada de los beneficios y los riesgos de continuar el tratamiento durante el embarazo. [BPC]

Justificación

El GAG decidió formular una serie de recomendaciones de buenas prácticas puesto que no se ha encontrado evidencia científica suficiente para responder directamente a la pregunta de investigación. Estas recomendaciones se han formulado con el objetivo de favorecer un adecuado manejo clínico antes, durante y después del embarazo de las mujeres con DM1 en riesgo de desarrollar o con complicaciones asociadas a la enfermedad. Las recomendaciones formuladas se basan en principios generales de buena práctica de actuación, en el consenso internacional (491) y en la evidencia sobre el impacto y manejo de complicaciones crónicas de la DM1 durante el embarazo, incluyendo retinopatía, nefropatía, hipoglucemia y enfermedad cardiovascular, así como sus riesgos, factores asociados y estrategias de prevención y tratamiento. El GAG considera que los efectos deseables de las acciones recomendadas son sustanciales.

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:** Si.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Un manejo deficiente de las complicaciones de la DM1 antes, durante y después del embarazo puede tener impactos significativos en la salud materna y fetal. El aborto espontáneo, las malformaciones congénitas o los problemas de desarrollo son complicaciones habituales antes y durante la concepción cuando la diabetes no está bien manejada. Asimismo, el recién nacido no está exento de sufrir complicaciones durante el parto, entre ellas, la distocia de hombros y la hemorragia intracraneal y, justo después del parto, hipoglucemia, ictericia y distrés respiratorio. En la madre, aumenta el riesgo de hipertensión gestacional, preeclampsia y un empeoramiento de la retinopatía diabética. Si las complicaciones no se controlan después del parto, la madre puede enfrentar un mayor riesgo de desarrollar complicaciones a largo plazo, como enfermedades cardiovasculares, retinopatía diabética progresiva, neuropatía y daño renal. Además, el niño puede tener un mayor riesgo de desarrollar obesidad, DM y otras complicaciones a lo largo de su vida.

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

- **Juicio:** Grande.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificó evidencia disponible que responda a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG ha tenido en cuenta los siguientes hallazgos indirectos:

  - Retinopatía diabética: Lo ideal es que las mujeres con DM1 reciban evaluaciones oftalmológicas antes de la concepción, durante el primer trimestre, según sea necesario durante el embarazo y dentro del primer año posparto (492). Se ha informado una prevalencia de cualquier retinopatía diabética al comienzo del embarazo (definido como 22 semanas de gestación o menos) del 52 % y una prevalencia de retinopatía diabética proliferativa al comienzo del embarazo del 6 %, un aumento sustancial en comparación con los datos de mujeres con DM1 no embarazadas (493). El riesgo de progresión de la retinopatía aumenta con un manejo glucémico no optimizado durante el

embarazo, y la progresión puede ocurrir hasta 1 año después del parto (492,494). Los factores de riesgo adicionales para la progresión de la retinopatía incluyen: hipertensión crónica e inducida por el embarazo, preeclampsia, retinopatía diabética preexistente más grave (495,496) y una mayor disminución de la HbA1c entre el primer y tercer trimestre del embarazo (497).

- Nefropatía diabética: Se ha observado que el embarazo no produce un empeoramiento de la función renal en mujeres con nefropatía diabética y creatinina sérica normal, pero las complicaciones del embarazo, como la preeclampsia y el parto prematuro, son comunes. Son importantes el manejo metabólico intensivo antes y durante el embarazo, aspirina en dosis bajas a partir de las 12 semanas de gestación y tratamiento antihipertensivo intensivo. La metildopa, el labetalol y la nifedipina se consideran seguros durante el embarazo, mientras que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas de Angiotensina II o las estatinas deben suspenderse antes del embarazo. Las series de casos y los estudios fisiopatológicos respaldan el uso de un objetivo estricto para la presión arterial y la excreción de albúmina en mujeres embarazadas con nefropatía diabética. El resultado del embarazo en mujeres con nefropatía diabética ha mejorado considerablemente con una tasa de bebés nacidos vivos que alcanza aproximadamente el 95% (498).

- Hipoglucemia: En las mujeres embarazadas con DM1 mantener una gestión de los niveles de glucosa en sangre similar al de mujeres embarazadas saludables es clave para reducir riesgos en la madre y el feto. Durante el embarazo, los niveles normales de glucosa son un 20% más bajos, complicando la detección de hipoglucemia. Según consenso internacional, cuando se utiliza monitorización continua de glucosa, se recomienda un rango objetivo en las embarazadas con DM1 entre 63 y 140 mg/dL (491).

En mujeres con DM1, la hipoglucemia grave es más común en el primer trimestre, con factores de riesgo como historial de hipoglucemia grave en el año previo al embarazo, falta de conciencia de hipoglucemia, larga duración de la diabetes, fluctuaciones glucémicas (≤ 70 mg/dL o ≥ 180 mg/dL), niveles bajos de HbA1c al inicio del embarazo y uso excesivo de inyecciones de insulina suplementaria entre las comidas. Las náuseas y vómitos inducidos por el embarazo no aumentan significativamente el riesgo (499).

La hipoglucemia leve (<60 mg/dL) es frecuente en mujeres embarazadas, tanto con como sin diabetes, y generalmente se considera que no representa un riesgo para el feto (500), siempre que no sea sostenida y se evite la pérdida de conciencia materna, convulsiones, caídas o traumatismos durante el episodio (499). Sin embargo, la hipoglucemia repetida y la pérdida de regulación glucémica asociada se han relacionado con un mayor riesgo de macrosomía (501).

- Enfermedad cardiovascular: El infarto de miocardio durante el embarazo se asocia con malos resultados maternos y fetales (502).

El GAG considera que cada caso es único y que el manejo médico adecuado, incluyendo un manejo glucémico cuidadoso y una supervisión médica cercana, puede ayudar a minimizar estas complicaciones durante el embarazo.

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

- **Juicio:** Pequeña.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No aplicable.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG no identificó posibles efectos indeseables derivados de las recomendaciones emitidas.

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

- **Juicio:** Ningún estudio incluido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificó evidencia científica específica para estas recomendaciones, que han sido elaboradas siguiendo la experiencia del GAG.

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 mujeres 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:** No se identificó evidencia científica específica para estas recomendaciones.

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

- **Juicio:** Costes y ahorros despreciables.

- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que la implementación de estas recomendaciones no generaría costes adicionales, ya que estos puntos ya deberían constituir una práctica actual.

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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

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 estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Se trata de práctica habitual que, en comparación con sus beneficios netos en salud, podría tener unos costes adicionales nulos, como se indica en el juicio previo del GAG sobre la magnitud de recursos.

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

- **Juicio:** Probablemente aumentado.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Desde el punto de vista del GAG, la implementación de las recomendaciones formuladas podría contribuir a reducir desigualdades en salud entre mujeres con DM1 y complicaciones asociadas que se plantean o atraviesan un embarazo. La atención especializada y el asesoramiento previo permiten una toma de decisiones informada, especialmente importante en contextos donde existen barreras de acceso a servicios de planificación reproductiva o endocrinología especializada. La implicación de equipos interdisciplinares garantiza una atención integral y adaptada a distintas necesidades clínicas y sociales, lo que puede beneficiar a mujeres con menores niveles de alfabetización sanitaria o digital, dificultades cognitivas o problemas de visión que dificulten el uso de tecnologías de manejo glucémico avanzado. Además, el enfoque anticipatorio y personalizado favorece la identificación precoz y el manejo adecuado de complicaciones, reduciendo el riesgo de desenlaces adversos tanto para la

madre como para el recién nacido en poblaciones más vulnerables. Todo ello contribuye a un abordaje más equitativo y sensible a la diversidad funcional, educativa y socioeconómica de las pacientes.

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

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Según la experiencia del GAG las recomendaciones podrían ser aceptables para los profesionales. En el caso de las mujeres con DM1 y familiares, deberán de ir asociadas a un adecuado proceso comunicativo.

l. ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG no identificó ningún factor relevante relacionado con la viabilidad de las recomendaciones formuladas.

9. Difusión e implementación

Estrategia de difusión e implementación

Las GPC son útiles para mejorar la calidad de la asistencia y los resultados en los pacientes. El gran reto en la actualidad es conseguir la adherencia de los profesionales a las recomendaciones de estas guías. Para ello es fundamental una estrategia de implementación dirigida a vencer las barreras existentes en el medio en el que se va a aplicar.

Esta GPC consta de una versión completa, un documento de información para pacientes y familiares y un documento con material metodológico. Todos los documentos relacionados con la guía están disponibles en las páginas web de GuíaSalud (www.guiasalud.es) y del SESCS (www.sescs.es).

El plan para la difusión y diseminación de esta GPC incluye las siguientes intervenciones:

1. Presentación oficial de la guía por parte de las autoridades sanitarias a los medios de comunicación.
2. Presentación de la guía a las direcciones y subdirecciones de atención primaria de los diferentes Servicios de Salud.
3. Envío individualizado por correo electrónico a los colectivos profesionales implicados (médicos especialistas en endocrinología y nutrición, endocrinología pediátrica, medicina de familia, pediatría de atención primaria y farmacología clínica; enfermero/as; dietistas-nutricionistas; psicólogos generales sanitarios y psicólogos clínicos) y distribución a pacientes y familiares en colaboración con las asociaciones de pacientes y escuelas de ciudadanos.
4. Envio por correo electrónico a los Consejos Generales de Colegios Oficiales de Médicos, de Enfermería y de Psicología.
5. Difusión de la guía en formato electrónico en las páginas web de los servicios de salud, de las sociedades científicas y asociaciones de pacientes implicadas en el proyecto.
6. Inclusión de la guía en bases de datos recopiladoras de GPC a nivel internacional.
7. Publicación de artículos derivados de la guía en revistas científicas.
8. Presentación de la guía en actividades científicas (jornadas, congresos, reuniones).
9. Difusión activa en redes sociales institucionales y profesionales (Twitter/X, LinkedIn, Instagram, etc.), incluyendo materiales gráficos, resúmenes accesibles y enlaces directos a la guía, con el fin de ampliar su alcance entre profesionales sanitarios, personas con DM1 y ciudadanía en general.

Para la implementación de las recomendaciones de la guía se propone seguir la metodología recogida en el Manual Metodológico de Implementación de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud (503). Es necesaria la constitución de un equipo multidisciplinar que asuma la coordinación y liderazgo del proceso. Este equipo realizaría la planificación de la implementación, en la que debería incluirse el diagnóstico de la situación de la práctica relacionada con las recomendaciones a implementar, el análisis de posibles barreras y elementos facilitadores, el diseño y puesta en marcha de las estrategias de intervención, así como el diseño de un plan que permita evaluar tanto el desarrollo del propio proceso de implementación, como el grado de adecuación y resultados de las prácticas clínicas.

Propuesta de indicadores

Tras la elaboración de una GPC, es importante conocer si se alcanzan los objetivos esperados con la implementación de sus recomendaciones. Por consiguiente, una GPC debe ofrecer un listado de criterios o indicadores de calidad claros, cuantificables que se derivan de las recomendaciones de la guía consideradas más relevantes por su importancia clínica.

A continuación, se relacionan y describen los indicadores propuestos por el grupo de trabajo de la guía, clasificados según el área clínica, el tipo de indicador y la dimensión de la calidad que abordan. Al tratarse de medidas cuantitativas, si se obtienen con periodicidad permiten analizar su evolución en el tiempo (monitorización) (504). Es importante tener presente que los indicadores son una propuesta y solo constituyen una aproximación y que el propósito de los autores no ha sido diseñar una evaluación exhaustiva y detallada que implique la utilización de todos los indicadores propuestos. Por el contrario, se pretende proporcionar una herramienta a los clínicos y gestores interesados, que pueda ser útil en el diseño específico de la evaluación de la atención a la persona con DM1. Por tanto, los responsables de la evaluación del impacto de la GPC y de la atención a las personas con DM1 deberán elegir las fuentes de información adecuadas y el período de tiempo más conveniente al que se refiere cada indicador.

Área	Tipo de indicador	Nombre del indicador	Fórmula	Dimensión de la calidad
Manejo glucémico	Proceso	Tasa de manejo glucémico dentro de objetivos en personas con DM1	Nº personas con DM1 con manejo glucémico dentro de objetivos (HbA1c ≤ 6,9%) / Nº personas con DM1 x 100	>90%
Manejo glucémico	Proceso	Tasa de manejo glucémico óptimo en personas con DM1	Nº personas con DM1 con manejo óptimo (HbA1c < 6,1%) / Nº personas con DM1 x 100	

Administración y dosificación de insulina	Proceso	Uso de sistemas híbrido de asa cerrada en personas con DM1	Nº personas con DM1 con indicación y uso de sistemas híbrido de asa cerrada / Nº personas con DM1 con indicación x 100	>80%
Educación terapéutica en diabetes	Proceso	Cobertura de educación terapéutica en diabetes	Nº de personas con DM1 que han recibido educación terapéutica estructurada / Nº personas con DM1 x 100	100%
Manejo glucémico	Proceso	Tasa de hospitalización por cetoacidosis en personas con DM1	Nº de ingresos en urgencias o planta por cetoacidosis en personas con DM1 al año / Nº personas con DM1 x 100	≤5%
Tratamiento insulínico durante la hospitalización	Proceso	Tasa de cetoacidosis intrahospitalaria en personas con DM1	Nº de cetoacidosis que ocurre durante el ingreso (iatrogénica) en personas con DM1 al año / Nº personas con DM1 ingresadas x 100	≤1%
Cuidado preconcepcional	Proceso	Cobertura de control preconcepcional en mujeres con DM1	Nº de mujeres gestantes con DM1 que han seguido control preconcepcional / Nº de mujeres gestantes con DM1 x 100	≥90%

10. Líneas de investigación futura

A lo largo del proceso de elaboración de esta GPC, se han identificado áreas de incertidumbre sobre la DM1 que se plasman en las siguientes líneas de investigación prioritarias que el GAG ha considerado que pueden ser relevantes para profesionales y pacientes:

Diagnóstico

- Realizar estudios de validación de herramientas que incluyan las características clínicas con valor predictivo de diabetes monogénica.
- Realizar estudios que evalúen el impacto clínico y coste-efectividad de implementar programas de cribado sistemático para la detección temprana de enfermedad tiroidea autoinmune en personas con DM1, considerando la prevalencia, el pronóstico y los beneficios de un tratamiento precoz en esta población

Manejo glucémico

- Realizar estudios para evaluar el coste-efectividad a medio-largo plazo del manejo glucémico óptimo.
- Realizar estudios que aporten pruebas científicas de calidad sobre los beneficios a largo plazo del manejo glucémico óptimo.
- Realizar ECA en los que se evalúe la eficacia de los sistemas híbridos de manejo de la diabetes, analizando tanto los resultados relacionados con el manejo glucémico y la prevención de complicaciones, como los aspectos farmacoeconómicos y los resultados percibidos por los pacientes, tales como PROMs (resultados comunicados por los pacientes), PREMs (experiencia del paciente con la atención sanitaria) y PRIMs (preferencias del paciente en la toma de decisiones).
- Estudiar la relación entre los parámetros obtenidos mediante MCG y la aparición de complicaciones crónicas, así como su asociación con los resultados comunicados por los pacientes (PROMs).
- Realizar estudios que evalúen el uso de tecnologías de control remoto de los pacientes, que incorporen herramientas de inteligencia artificial para mejorar la gestión asistencial de los pacientes desde los servicios de endocrinología o pediatría.
- Realizar ECA en los que se evalúe en personas con DM1 y obesidad el uso de posibles nuevos agentes hipoglucemiantes no insulínicos que, por su formulación, al añadirse al tratamiento con insulina generen mayores beneficios (análogos duales, retratutide…).
- Realizar ECA en los que se evalúe el uso de la metformina en combinación con la insulina que incluyan medidas de resultados cardiovasculares.

Educación terapéutica en diabetes

- Realizar estudios de desarrollo y validación de herramientas para evaluar el conocimiento en DM1.
- Realizar estudios de calidad, incluidos diseños cualitativos, con el objetivo de identificar los componentes efectivos de los programas educativos estructurados dirigidos al periodo de transición del cuidado pediátrico al cuidado adulto, incorporando la evaluación de la adherencia al tratamiento y la experiencia de las personas con diabetes.
- Realizar ECA en los que se evalúen intervenciones comunitarias no estructuradas implementadas por un proveedor no sanitario.

Manejo de las situaciones especiales

- Realizar estudios de calidad con el objetivo de identificar los factores clave que repercuten sobre la asistencia a las citas en el periodo de inicio del cuidado adulto con el objetivo de mejorar el diseño de intervenciones enfocadas a incrementarla.

11. Plan de actualización

Está previsto actualizar la guía siguiendo un procedimiento de actualización continuada planteado para las guías del Programa de GPC en el SNS, que consiste en la realización de búsquedas bibliográficas y evaluación de la nueva evidencia cada 6–12 meses.

- Integrantes del Grupo de Actualización continuada de la GPC: formarán parte del grupo una documentalista, la coordinadora clínica y las coordinadoras metodológicas y tres integrantes más del grupo de trabajo.
- El GAG ha considerado que deben monitorizarse en el proceso de actualización continuada las siguientes preguntas clínicas:
    - ¿Deben usarse los anticuerpos frente a la célula beta para el diagnóstico de la DM1? ¿Cuándo y qué anticuerpos deben usarse?
    - ¿Cuál es el mejor método de monitorización de la glucosa?
    - ¿Cuál es el mejor método de administración de insulina?
    - ¿Deben utilizarse tratamientos no insulínicos en el manejo de la DM1?

Las subpreguntas formuladas en esta Guía a partir de las preguntas sobre la monitorización de la glucosa y la administración de insulina reflejan el estado actual de la evidencia y las comparaciones disponibles en el momento de su elaboración. Sin embargo, dado el rápido avance tecnológico en este ámbito, es previsible que algunas de estas subpreguntas pierdan relevancia en futuras actualizaciones debido a la obsolescencia de ciertas tecnologías o a la aparición de nuevos enfoques. Por ello, se recomienda que en el proceso de actualización continuada se reevalúe la pertinencia de cada subpregunta y se reformulen, si es necesario, para asegurar que reflejan las opciones terapéuticas y tecnológicas vigentes.

- Cronograma de ejecución de las búsquedas y evaluación del impacto de la nueva evidencia: se realizará el primer ciclo de actualización transcurridos doce meses desde la fecha de cierre de las búsquedas de la GPC y los siguientes ciclos de actualización con una periodicidad de seis meses, tal y como se contempla en la metodología de actualización continuada de las GPC del programa.

Las actualizaciones se realizarán sobre la versión electrónica de la guía, disponible en la URL: http://www.guiasalud.es

Anexos

Anexo 1. Glosario de términos

Aleatorización: Procedimiento por el que la selección de una muestra o la asignación a un tratamiento u otro, o a placebo, se hace por mecanismos de azar.

Análisis de coste-efectividad: Evaluación de los resultados obtenidos en términos de incremento del beneficio terapéutico que se deriva de los costes extraordinarios. Este análisis valora si los beneficios aportados compensan el coste añadido. El resultado se expresa como la razón entre el coste y la efectividad, midiéndose los costes en unidades monetarias y los beneficios en términos de unidades de efectividad, como años de vida ganados.

Años de vida ajustados por calidad (AVAC): Unidad de medida genérica de calidad de vida para la valoración de los resultados de salud. El AVAC tiene en cuenta tanto la cantidad como la calidad de vida conseguidas por las intervenciones sanitarias analizadas. Supone un avance en la valoración de los resultados de salud frente a las mediciones expresadas únicamente en términos de supervivencia sin ninguna ponderación de la calidad de esos años de vida adicionales aportados.

Un año de salud perfecta se escala para tener "valor" 1 y cada año con un estado de salud menos que perfecto tiene un "valor" fraccional de esa unidad. Así, una intervención que contribuye a prolongar la vida cinco años, pero con una calidad de vida de un 50%, se traduce en una ganancia de 2,5 (5*0,5) AVAC (netos) La muerte suele indicarse como 0, aunque puede haber estados que se consideran peor que la muerte y que suponen valores negativos.

Calidad de la evidencia: Es una evaluación de la probabilidad de que el efecto real de una acción o intervención no sea sustancialmente diferente de lo que encontró la investigación; es decir, lo suficientemente diferente como para afectar a una decisión.

Calidad metodológica: Grado en el que el diseño y desarrollo de un ensayo clínico han evitado probables errores sistemáticos (sesgos). La variación en la calidad de los estudios puede explicar la variación de los resultados de los ensayos clínicos incluidos en una revisión sistemática. Los ensayos clínicos diseñados de manera más rigurosa (con mejor calidad) probablemente proporcionen resultados que están más cerca de la "verdad".

Cegamiento (sinónimo: enmascaramiento): Conservación en secreto, ante los participantes en el estudio o los investigadores, de la asignación a cada grupo (p. ej., al de tratamiento o control). El cegamiento se usa como protección frente a la posibilidad de que el conocimiento de la asignación pueda afectar la respuesta del paciente al tratamiento, el comportamiento de los profesionales sanitarios (sesgo de realización) o la valoración de los resultados (sesgo de detección). El cegamiento no siempre es posible (p. ej., cuando se compara un tratamiento quirúrgico frente a uno farmacológico). La importancia del cegamiento depende de cuán objetiva sea la medida del resultado. El

cegamiento es más importante para medidas de resultado menos objetivas, tales como las de dolor o calidad de vida.

Certeza en la evidencia: ver Calidad de la evidencia.

CINAHL: Base de datos bibliográfica especializada en el ámbito de la enfermería y ciencias de la salud producida por EBSCO *Information Services.*

***Cochrane Library*:** Conjunto de bases de datos producida por la Colaboración Cochrane, publicado en disco y CDROM y actualizado trimestralmente, que contiene la Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (*Cochrane Database of Systematic Reviews*), el Registro Cochrane de Ensayos Clínicos (*Cochrane Controlled Trials Register*), la Base de datos de Resúmenes de Efectividad (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*), la Base de datos Cochrane de Metodología de Revisiones (*Cochrane Review Methodology Database*), e información acerca de la Colaboración Cochrane.

Comorbilidad: Presencia de varias enfermedades añadidas o asociadas al trastorno primario.

Consistencia: Se refiere al grado en que los resultados obtenidos por un procedimiento de medida pueden ser reproducidos. La falta de consistencia puede surgir de las divergencias entre los observadores o los instrumentos de medida, o bien por la inestabilidad de la variable que se mide.

Control: En los ensayos clínicos que comparan dos o más intervenciones, un control es una persona del grupo de comparación que recibe un placebo, ninguna intervención, la atención convencional o algún otro tipo de prestación.

En los estudios de casos y controles, un control es una persona en el grupo de comparación sin la enfermedad o desenlace de interés.

Cuidador: Persona que presta apoyo a las personas afectadas que, o bien convive con el paciente, o bien dedica una parte de su tiempo (superior a 20 h semanales) a la atención de los pacientes.

Efectividad: Grado en el que una intervención diagnóstica, preventiva o terapéutica cuando se aplica en la práctica habitual, en condiciones no experimentales, consigue un resultado beneficioso. Por este motivo, aquello que resulta eficaz para los participantes de un ensayo clínico, puede no ser efectivo en la población general, debido a condicionantes como el cumplimiento terapéutico o las características propias de la población.

Los ensayos clínicos que valoran la efectividad son denominados a veces ensayos clínicos de gestión (Management trials). (Véase también el término "intención de tratar").

Eficacia: Grado en el que una intervención diagnóstica, preventiva o terapéutica produce un resultado beneficioso bajo condiciones ideales, condiciones experimentales y/o controladas, como puede ser en el marco de un ensayo clínico.

Los ensayos clínicos que valoran la eficacia se denominan a veces ensayos explicativos y se restringe su participación a las personas que cooperan completamente.

Eficiencia: Grado en que una intervención produce un resultado beneficioso en relación con el esfuerzo empleado en términos de recursos humanos, materiales y costes. En general, se refiere a la utilización de los recursos estrictamente necesarios que produzcan la máxima efectividad.

Embase: Base de datos europea (holandesa) producida por Excerpta Médica con contenido de medicina clínica y farmacología.

Ensayo clínico (sinónimos: ensayo terapéutico, estudio de intervención): Estudio experimental para valorar la eficacia y la seguridad de un tratamiento u otra intervención. Este término general incluye los ensayos clínicos controlados aleatorizados y los ensayos clínicos controlados.

Ensayo clínico aleatorizado: Ensayo clínico en el que los sujetos son aleatoriamente asignados a dos grupos: uno (grupo experimental) recibe el tratamiento que se está probando y el otro (grupo de comparación o control) recibe un tratamiento estándar (o a veces un placebo). Los dos grupos son seguidos para observar cualquier diferencia en los resultados. Así se evalúa la eficacia del tratamiento.

Estadísticamente significativo: En un estudio, se dice que una diferencia es estadísticamente significativa cuando la probabilidad de que la diferencia en el efecto encontrada al comparar dos grupos es menor de un nivel de significación previamente definido; esto es, que es muy poco probable que la diferencia observada entre tratamientos o grupos comparados se deba al azar. Normalmente suele utilizarse un nivel de significación del 5%, y suele presentarse como $P<0,05$. No obstante, debe tenerse en cuenta que una diferencia entre tratamientos puede ser estadísticamente significativa pero que ello no siempre implica que la diferencia encontrada sea "clínicamente significativa" o relevante.

Estimación de efecto (sinónimo: efecto terapéutico): En estudios sobre los efectos de la atención sanitaria, se denomina así a la relación observada entre una intervención y un resultado expresado, por ejemplo, como el número de pacientes necesario a tratar, *odds ratio*, diferencia de riesgos, riesgo relativo, diferencia estandarizada de medias o diferencia ponderada de medias.

Evidencia: Sinónimo de pruebas científicas. Traducción incorrecta de la voz inglesa *evidence*.

Factor de riesgo: Es toda circunstancia (característica o estilo de vida de una persona, o de su entorno) que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad.

Fuerza/grado de recomendación: La medida en que los desarrolladores de la guía confían en que las consecuencias deseables de adherirse a una recomendación superan las consecuencias indeseables.

Guía de práctica clínica: Conjunto de instrucciones, directrices, afirmaciones o recomendaciones, desarrolladas de forma sistemática, cuyo propósito es ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones, sobre la modalidad de asistencia sanitaria apropiada para unas circunstancias clínicas específicas.

GuíaSalud: Biblioteca de Guías de Práctica Clínica (GPC) del Sistema Nacional de Salud (SNS). Es un organismo del SNS en el que participan las 17 CCAA y el Ministerio de Sanidad, para promover la elaboración y uso de GPC y otras herramientas y productos basados en la evidencia científica. Su misión es potenciar la oferta de recursos, servicios y productos basados en la evidencia científica para apoyar la toma de decisión de los profesionales y de los pacientes en el SNS, así como impulsar la creación de redes de colaboradores y la cooperación entre entidades relacionadas con las GPC y y la Decisión Basada en la Evidencia (DBE).

Heterogeneidad: En el contexto de una revisión sistemática, es la variabilidad o la diferencia entre los estudios en cuanto a las estimaciones de efectos. A veces se hace una distinción entre la «heterogeneidad estadística» (diferencias en los efectos informados), «heterogeneidad metodológica» (diferencias en el diseño de los estudios) y «heterogeneidad clínica» (diferencias entre los estudios referidas a características clave de los participantes, a intervenciones o a medidas de resultado). Los test estadísticos de heterogeneidad se utilizan para valorar si la variabilidad clínica en los resultados de los estudios (la magnitud de los efectos) es mayor que aquella que se esperaría hubiera ocurrido por azar.

Intervalo de confianza: Intervalo dentro del que se encuentra la verdadera magnitud del efecto (nunca conocida exactamente) que se estima que puede estar con un determinado grado de certeza. Margen de valores dentro de los cuales cabe esperar el valor real de la población con una determinada probabilidad. La probabilidad especificada se denomina nivel de confianza, y los puntos extremos del intervalo de confianza, límites de confianza (superior e inferior). Se utilizan en general intervalos de confianza con una probabilidad del 95%, aunque a veces se utilizan del 90% o del 99%.

Nota: los intervalos de confianza representan la probabilidad de cometer errores aleatorios, pero no de cometer errores sistemáticos (sesgos).

MEDLINE: Base de datos predominantemente clínica producida por la *National Library of Medicine* que incluye citas de artículos biomédicos extraídos de la base de datos de Medline y revistas científicas adicionales de acceso libre.

Metanálisis: Técnica estadística que permite integrar los resultados de diferentes estudios (estudios de test diagnósticos, ensayos clínicos, estudios de cohorte, etc.) en un único estimador, dando más peso a los resultados de los estudios más grandes. Permite en ocasiones establecer la eficacia de un tratamiento cuando los ensayos clínicos individuales tienen pocos pacientes, o los resultados son contradictorios. Pueden usarse directamente los resultados de los estudios publicados o bien partir de los datos individuales. Esta técnica también puede aplicarse con los estudios observacionales. También se utiliza para referirse a las revisiones sistemáticas que utilizan metanálisis.

Placebo: Sustancia o intervención administrada a un paciente que, careciendo por sí misma de acción terapéutica, produce algún efecto curativo en el enfermo si este la recibe convencido de que esa sustancia o intervención posee realmente tal acción. En ensayos clínicos se utiliza con el objeto de discernir los efectos farmacológicos reales de las expectativas asociadas al tratamiento o de las fluctuaciones de la enfermedad.

Prevalencia: Proporción de individuos de una población que presentan una enfermedad o una característica en un momento, o período de tiempo determinado. Nos indica la probabilidad de que un individuo de una determinada población tenga una enfermedad en un momento o período de tiempo determinado.

Revisión sistemática: Es una revisión en la que la evidencia sobre un tema ha sido sistemáticamente identificada, evaluada y resumida de acuerdo a unos criterios predeterminados. Se trata de un método utilizado para analizar una cuestión formulada claramente, y que utiliza una sistemática explícita para identificar, seleccionar y evaluar críticamente la investigación relevante, así como para obtener y analizar los datos de los estudios que son incluidos en la revisión. Se pueden utilizar o no métodos estadísticos (metanálisis) para analizar y resumir los resultados de los estudios incluidos.

Riesgo relativo (sinónimo: cociente de riesgos): Medida epidemiológica de asociación obtenida de los estudios de cohortes que resulta de dividir la incidencia de enfermedad de la población expuesta por la incidencia en la población no expuesta, indicando la probabilidad de desarrollar una enfermedad en el grupo expuesto relativo a los no expuestos. Se determina por el cociente del riesgo en el grupo de intervención dividido por el riesgo en el grupo control. El riesgo (proporción, probabilidad o tasa de eventos) es el cociente del número de personas con una característica en un grupo dividido por el total de miembros del grupo.

Sesgo: Es un error o desviación sistemática en los resultados o inferencias de un estudio debido a factores que dependen de la recolección, análisis, interpretación, publicación o revisión de los datos, y que pueden conducir a conclusiones que son sistemáticamente diferentes de la verdad o incorrectas acerca de los objetivos de una investigación. En los estudios sobre los efectos de la atención sanitaria, los sesgos pueden surgir de las diferencias sistemáticas en las características de los grupos que se comparan (sesgo de selección), en la asistencia prestada o la exposición a otros factores, a parte de la intervención de interés (sesgo de realización), en los abandonos o exclusiones de las personas incluidas inicialmente en el estudio (sesgo de desgaste) o en la evaluación de las variables de resultado (sesgo de detección). Los sesgos no necesariamente suponen una imputación de prejuicio, como podría ser las preferencias de los investigadores por unos resultados concretos, lo cual difiere del uso convencional de esta palabra para hacer referencia a un punto de vista partidario. Se han descrito muchas variedades de sesgos. (Ver también calidad metodológica, validez).

Significación estadística: Estimación de la probabilidad de que un efecto tan amplio o más que el que es observado en un estudio haya ocurrido a causa del azar. Define el riesgo de equivocarse asumido por el investigador al rechazar la hipótesis nula, cuando en realidad esta es verdadera (probabilidad de cometer el error de tipo I). Habitualmente se expresa como el valor *P*. Así, por ejemplo, un valor *P* de 0,049 para una diferencia de riesgo del 10% significa que hay menos de una sobre 20 probabilidades (0,05) de que un efecto o una asociación tan grande o más como este haya ocurrido por azar y, por tanto, podría decirse que los resultados son estadísticamente significativos al nivel de una p= 0,05.

El punto de corte para la significación estadística se sitúa habitualmente en el 0,05, pero a veces en el 0,01 o 0,10. Estos puntos de corte son arbitrarios y no tienen importancia específica. A pesar de que a menudo se hace, no es apropiado interpretar los resultados de un estudio de manera distinta en función del valor *P*, si este valor *P* es, por ejemplo, 0,055 o 0,045 (que son valores muy similares, no opuestos). Por convención se acepta habitualmente un riesgo inferior al 5% ($p< 0,05$).

Tiempo en rango: Cantidad de tiempo que el nivel de glucosa en la sangre se encuentra dentro del rango objetivo.

Umbral de relevancia clínica: Valor mínimo de una variable que determina que una intervención tiene un efecto clínicamente valioso o si es superior a otra intervención.

Valor *P*: Probabilidad (cuyo valor oscila entre cero y uno) de que los resultados observados en un estudio o los resultados más extremos que los observados puedan haber ocurrido por azar. En un metanálisis, el valor *P* para el efecto global evalúa la significación estadística global de la diferencia entre los grupos tratamiento y control, mientras que el valor *P* para los estudios de heterogeneidad objetiva la significación estadística de las diferencias entre los efectos observados en cada estudio.

Anexo 2. Abreviaturas, siglas y acrónimos

ACP:	Anticuerpos contra las células parietales
ADA:	Asociación Americana de Diabetes (del inglés, American Diabetes Association)
AMGS:	Automonitorización de glucosa en sangre
AVAC:	Años de vida ajustados por calidad
BHB:	β-hidroxibutirato
BPC:	Buena práctica clínica
CCAA:	Comunidades autónomas
dL:	decilitro
DM:	Diabetes Mellitus
DM1:	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2:	Diabetes Mellitus tipo 2
SMD:	Diferencia de medias estandarizada
iDPP4:	Inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4
DTSQ-c:	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
EASD:	Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (del inglés, European Association for Study of Diabetes)
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
EtD:	Evidence to Decision
FSL:	Sistema de monitorización FreeStyle Libre
g:	Gramo
GADA:	Autoanticuerpos decarboxilasa del ácido glutámico
GAG:	Grupo de actualización de la guía
GLP-1:	Glucagón tipo 1
GPC:	Guía de Práctica Clínica
GRADE:	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
h:	Hora
HbA1c:	Hemoglobina glicada
HDL:	Lipoproteínas de alta densidad (del inglés, high- density lipoprotein)
HLA:	Sistema del antígeno leucocitario humano (del inglés, human leukocyte antigen)

HR:	Hazard ratio
HSDS:	Height Standard Deviation Score
I^2:	Heterogenidad
IAA:	Autoanticuerpos contra la insulina
IA2A:	Autoanticuerpos asociados a insulinoma
IC:	Intervalo de Confianza
iDDP4:	Inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4
IQR:	Intervalo intercuartílico
IMC:	Índice de masa corporal.
ISCI:	Infusión subcutánea continua de insulina
ISPAD:	Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y Adolescente (del inglés, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes)
k:	Estudios
kg:	Kilogramo
L:	Litro
LDL:	Lipoproteínas de baja densidad (del inglés, low- density lipoprotein)
m:	Metro
MCG:	Monitorización continua de glucosa
MCG-tr:	Monitorización continua de glucosa en tiempo real
MD:	Diferencia de medias (del inglés, mean difference)
MDI:	Múltiples dosis de insulina
mg:	Miligramo
mL:	Mililitro
mmHg:	Milímetro de mercurio
n:	Tamaño de muestra
NICE:	National Institute for Health and Care Excellence
NIMH:	National Institute of Mental Health
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OR:	Odd ratio
P:	P-valor
PICO:	Paciente/Intervención/Comparación/Outcome o Resultado
RCEI:	Ratio coste-efectividad incremental

RedETS: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

RR: Riesgo relativo

RTI: Ratio de tasas de incidencia

SAP: Sistema integrado de bomba de insulina más sensor de monitorización continua

iSGLT2: Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (del inglés, Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors).

SMD: Diferencia de medias estandarizada (del inglés, standardized mean difference)

SNS: Sistema Nacional de Salud

TSH: Hormona estimulante de la tiroides (del inglés, thyroid-stimulating hormone)

ZnT8: Transportador 8 de zinc.

ZnT8A: Anti-ZnT8

Anexo 3. Declaración de intereses

De acuerdo al procedimiento establecido en el Programa de GPC del SNS (disponible en www.guiasalud.es), cada uno de los miembros participantes en la elaboración y revisión de la GPC sobre DM1 ha realizado una declaración de intereses en los últimos tres años, sometida posteriormente a evaluación. A continuación, se presenta de forma resumida la declaración de intereses de cada uno de los miembros del GAG, colaboradores, colaboradores expertos y revisores externos, junto con los resultados del proceso de evaluación. Las declaraciones de intereses completas se encuentran disponibles (a petición) para su consulta en el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud.

Han declarado ausencia de conflictos de interés las siguientes personas:

Eva Aguilera Hurtado, Natacha Ayala Díaz, Eduard Baladia Rodríguez, Elisa Mª Barrios González, Nestor Benítez Brito, Ángela Luisa Brito Pérez, Mª Carmen Daranas Aguilar, Francisco Javier Darias Yanes, Aythami de Armas Castellano, Pedro Luis de Pablos Velasco, Ana Mª de Pascual y Medina, Tasmania del Pino Sedeño, Álvaro Fernández Gil, Miguel García Hernández, Lidia García Pérez, Yadira González Hernández, Beatriz González de León, Carlos González Rodríguez, Diego Infante Ventura, Sybille Kaiser Girardot, Antonio Lavado Castilla, Beatriz León Salas, Ignacio Llorente Gómez de Segura, Ximena López Mújica, Manuel Macía Heras, Juan Martín Alfonso, Venancio Martínez Suárez, Juan Francisco Merino Torres, Serafín Murillo García, Andrés Orellana Mobilli, Francisco Javier Paniagua Rojano, María Paz Pérez Unanua, Raúl Quirós López, Mª Dolores Rodríguez Huerta, Beatriz Rodríguez Martín, Leticia Rodríguez Rodríguez, Emilio Sanz Álvarez, Ana Toledo Chavarri, Mª del Mar Trujillo Martín, Esperanza Varela Moreno, Ana María Wägner Fahlin.

INTERESES PERSONALES DIRECTOS DE CARÁCTER ECONÓMICO	
Tipo de interés declarado	Persona-Detalles
Financiación para reuniones y congresos asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…)	Irene Arnanz González ha recibido financiación de viforpharma, SEMG. Luis Ávila Lachica ha recibido financiación de semFYC. Pilar Bahillo Curieses ha recibido financiación de Medtronic, Pfizer, Novonordisk, Lilly, Sanofi. Águeda de los Ángeles Caballero Figueroa ha recibido financiación de Abbott, Novonordisk, Novalab. Gloria Cánovas Molina ha recibido financiación de Abbott, Novonordisk, Lilly, Sanofi. Roque Cardona Hernández ha recibido financiación de Medtronic, Sanofi, Novonordisk Santiago Conde Barreiro ha recibido financiación de Sanofi. Elsa Espinosa Pozuelo ha recibido financiación de Lifescan. Marta Hernández García ha recibido financiación de Novonordisk, Lilly, Astra-zéneca, Menarini, Abbott, Novalab, Medtronic.

	María Mercedes Fernández Balsells ha recibido financiación de Boehringer, Lilly Dexcom Jesica Martín Marrero ha recibido financiación de Lifescan. María Asunción Martínez Brocca ha recibido financiación de Abbott, Sanofi, Roche. Ruth Molina Suárez ha recibido financiación de Sanofi, Medtronic, Lilly, Pfizer, Sanofi, Novalab, Novonordisk, Abbott. José Muzás García ha recibido financiación de Menarini, Boehringer Ingelheim, Italfarmaco. Alicia Pareja Ríos ha recibido financiación de Bayer. María Pilar Peláez Alba ha recibido financiación de Novalab, Abbott Susana Pica Montesinos ha recibido financiación de Dexcom. Mercedes Rigla Cros ha recibido financiación de Novalab, Abbott.
Honorarios como ponente (conferencias, cursos…)	Irene Arnanz González ha recibido financiación de rovi, Sociedad Madrileña de Nefrología. Luis Ávila Lachica ha recibido financiación de Novonordisk, Lilly, Boehringuer. Pilar Bahillo Curieses ha recibido financiación de Medtronic, Pfizer, Novonordisk, Lilly, Sanofi. Gloria Cánovas Molina ha recibido financiación de Abott, Astra Zeneca. Roque Cardona Hernández ha recibido financiación de Medtronic, Sanofi, Novonordisk, Novalab, Abbott diabetes. Santiago Conde Barreiro ha recibido financiación de Sanofi, Novonordisk. Marta Hernández García ha recibido financiación de Novonordisk y Astra Zéneca. María Asunción Martínez Brocca ha recibido financiación de Novonordisk. José Muzás García ha recibido financiación de Almirall y del SCS. Alicia Pareja Ríos ha recibido financiación de Bayer. María Pilar Peláez Alba ha recibido financiación de Dexcom, Sanofi. Susana Pica Montesinos ha recibido financiación de Sanofi, Air Liquide.
Financiación por participar en una investigación	Pilar Bahillo Curieses ha recibido financiación de Medtronic, Pfizer. Gloria Cánovas Molina ha recibido financiación de Novonordisk. Alicia Pareja Ríos ha recibido financiación de Brudy.
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones, etc.)	Marta Hernández García ha recibido financiación de Abbott. Alicia Pareja Ríos ha recibido financiación de Allergan. María Pilar Peláez Alba ha recibido financiación de Novalab. Mercedes Rigla Cros ha recibido financiación de Abbott.
Trabajo de asesoramiento y consultoría para una compañía farmacéutica u otras	Roque Cardona Hernández ha recibido financiación de Lilly, Novonordisk, Abbot Diabetes, Dexcom, Sanofi. Santiago Conde Barreiro ha recibido financiación de Sanofi. Marta Hernández García ha recibido financiación de Dexcom. Ruth Molina Suárez ha recibido financiación de Novonordisk.

Accionista o con intereses comerciales en una compañía (patentes, etc.)	José Muzás García ha recibido financiación de Novonordisk, United Healthgroup. Alicia Pareja Ríos ha recibido financiación de Roche.

INTERESES INDIRECTOS DE ÁMBITO PROFESIONAL	
Tipo de interés declarado	Persona-Detalles
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicios	
Ayuda económica para la financiación de una investigación	Gloria Cánovas Molina ha recibido financiación de Novonordisk, Astra-Zeneca. Roque Cardona Hernández ha recibido financiación de Dyamid y Novartis. María Asunción Martínez Brocca ha recibido financiación de Abbott, Ascensia. Ruth Molina Suárez ha recibido financiación de Novonordisk.
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad	Elsa Espinosa Pozuelo ha recibido financiación de Dexcom, Abbott, Medtronic. Roque Cardona Hernández ha recibido financiación de Medtronic.

Otros intereses	Roque Cardona Hernández participa en: Comité Ejecutivo Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y del Adolescente y Comité Ejecutivo Red Internacional centros pediátricos de referencia en diabetes SWEET. María Asunción Martínez Brocca es IP en ensayos clínicos en fases tempranas, no recibe financiación de los promotores.

Tras la evaluación de la declaración de intereses de cada uno de los miembros de la GPC se consideró que no había conflictos de intereses con respecto al contenido de la presente GPC en ningún caso.

Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). Classification of diabetes mellitus [Internet]. 2019. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus

2. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care [Internet]. 2025;48(Supplement_1). Disponible en: https://diabetesjournals.org/care/issue/48/Supplement_1

3. Cerna M. Epigenetic regulation in etiology of type 1 diabetes mellitus. Int J Mol Sci. 2020;21(1):1-17. DOI: 10.3390/ijms21010036

4. Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, Casteels K, Couper JJ, Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta-Cell Function in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. Horm Res Paediatr. 11 de diciembre de 2024;97(6):529-45. DOI: 10.1159/000543035

5. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, et al. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 1 de enero de 2025;48(Supplement_1):S27-49. DOI: 10.2337/dc25-S002

6. Gómez-Peralta F, Pinés-Corrales PJ, Santos E, Cuesta M, González-Albarrán O, Azriel S, et al. Autoimmune Type 1 Diabetes: An Early Approach Appraisal for Spain by the AGORA Diabetes Collaborative Group. J Clin Med. 10 de enero de 2025;14(2):418. DOI: 10.3390/jcm14020418

7. Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Eisenbarth GS, Orban T. Concordance for Islet Autoimmunity among Monozygotic Twins. N Engl J Med. 25 de diciembre de 2008;359(26):2849-50. DOI: 10.1056/nejmc0805398

8. Pociot F, Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. The Lancet. junio de 2016;387(10035):2331-9. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)30582-7

9. Eizirik DL, Pasquali L, Cnop M. Pancreatic β-cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. Nat Rev Endocrinol. julio de 2020;16(7):349-62. DOI: 10.1038/s41574-020-0355-7

10. Sue Tsai, Afshin Shameli PS. Chapter 4 CD8+ T Cells in Type 1 Diabetes. Adv Immunol. 2008;100:79-124. DOI: https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)00804-3

11. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. Diabetes Care. 1 de octubre de 2015;38(10):1964-74. DOI: 10.2337/dc15-1419

12. Sims EK, Besser REJ, Dayan C, Geno Rasmussen C, Greenbaum C, Griffin KJ, et al. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. Diabetes. 1 de abril de 2022;71(4):610-23. DOI: 10.2337/dbi20-0054

13. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium. Atlas de la Diabetes de la FID. 2019. 1-169 p. DOI: 9782930229874

14. Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, Hattersley AT. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. Lancet Diabetes Endocrinol. febrero de 2018;6(2):122-9. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30362-5

15. Fundación redGDPS. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: Recomendaciones de la redGDPS. 2018. 1-261 p. DOI: 9788494400766

16. Escobedo RR, Martínez SG, Urruzola FG. Uso de anticuerpos pancreáticos en el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1. FMC - Form Médica Contin En Aten Primaria. enero de 2024;31(1):17-21. DOI: 10.1016/j.fmc.2023.06.004

17. Conde Barreiro S, González Pelegrín B, Quevedo Beneyto B, Feja Solana C, Malo Aznar C, Rojo-Martínez G, et al. Estimación de la incidencia y prevalencia de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. Endocrinol Diabetes Nutr. agosto de 2025;72(7):501591. DOI: 10.1016/j.endinu.2025.501591

18. Mobasseri M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojazadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. Health Promot Perspect. 2020;10(2):98-115. DOI: 10.34172/hpp.2020.18

19. Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung JY, et al. Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. diciembre de 2022;23(8):1160-74. DOI: 10.1111/pedi.13454

20. Escalada J, Pérez A, Rica I. Registro español de diabetes mellitus tipo 1. ¿Es realmente necesario? Endocrinol Diabetes Nutr. diciembre de 2023;70(10):617-8. DOI: 10.1016/j.endinu.2023.05.002

21. Observatorio del Sistema de Salud de Cataluña. Generalitat de Catalunya. Datos y análisis sobre la diabetes tipo 1 en Cataluña. [Internet]. [citado 15 de mayo de 2025]. Disponible en: https://observatorisalut.gencat.cat/ca/observatori-desigualtats-salut/altres-indicadors

22. Forga L. Epidemiología en la diabetes tipo 1: Ayudando a encajar las piezas del puzle. Endocrinol Nutr. 2015;62(4):149-51. DOI: 10.1016/j.endonu.2015.02.002

23. Nóvoa Y, de La Cuesta A, Caballero E, de Gauna MR, Quinteiro S, Domínguez A, et al. Epidemiology of childhood-onset type 1 diabetes in Gran Canaria (2006–2018). Endocrinol Diabetes Nutr Engl Ed. 2020;67(10):658-64. DOI: 10.1016/j.endien.2020.11.003

24. Giralt Muiña P, Ballester Herrera MJ, Palomo Atance E, Angulo Donado JJ, Sánchez G, Santillana Ferrer L. Estudio epidemiológico de la diabetes tipo 1, en menores de 15 años en Castilla-La Mancha. An Pediatría. febrero de 2012;76(2):83-91. DOI: 10.1016/j.anpedi.2011.02.007

25. Mauvais-Jarvis F. Epidemiology of Gender Differences in Diabetes and Obesity. Adv Exp Med Biol. 2017;3-8. DOI: 10.1007/978-3-319-70178-3_1

26. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes—early life origins and changing epidemiology. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(3):226-38. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30412-7

27. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 Diabetes. HHS Public Access. Lancet Lond Engl. 2019;176(3):139-48. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31320-5.Type

28. Haynes A, Bulsara MK, Bergman P, Cameron F, Couper J, Craig ME, et al. Incidence of type 1 diabetes in 0 to 14 year olds in Australia from 2002 to 2017. Pediatr Diabetes. agosto de 2020;21(5):707-12. DOI: 10.1111/pedi.13025

29. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002–2012. N Engl J Med. 2017;376(15):1419-29. DOI: 10.1056/nejmoa1610187

30. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. The Lancet. enero de 2014;383(9911):69-82. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60591-7

31. López-Bastida J, López-Siguero JP, Oliva-Moreno J, Perez-Nieves M, Villoro R, Dilla T, et al. Social economic costs of type 1 diabetes mellitus in pediatric patients in Spain: CHRYSTAL observational study. Diabetes Res Clin Pract. mayo de 2017;127:59-69. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.02.033

32. Joish VN, Zhou FL, Preblick R, Lin D, Deshpande M, Verma S, et al. Estimation of Annual Health Care Costs for Adults with Type 1 Diabetes in the United States. J Manag Care Spec Pharm. marzo de 2020;26(3):311-8. DOI: 10.18553/jmcp.2020.26.3.311

33. Stedman M, Lunt M, Davies M, Livingston M, Duff C, Fryer A, et al. Cost of hospital treatment of type 1 diabetes (T1DM) and type 2 diabetes (T2DM) compared to the non-diabetes population: a detailed economic evaluation. BMJ Open. mayo de 2020;10(5):e033231. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-033231

34. Álvarez Casaño M, Alonso Montejo MDM, Leiva Gea I, Jiménez Hinojosa JM, Santos Mata MÁ, Macías F, et al. Study of direct costs of type 1 diabetes mellitus in Andalusian patients aged 2-16 years. Endocrinol Diabetes Nutr. octubre de 2019;66(8):480-6. DOI: 10.1016/j.endinu.2019.03.010

35. Alvarado-Martel D, Velasco R, Sánchez-Hernández RM, Carrillo A, Nóvoa FJ, Wägner AM. Quality of life and type 1 diabetes: a study assessing patients' perceptions and self-management needs. Patient Prefer Adherence. 2015;9:1315-23. DOI: 10.2147/PPA.S87310

36. Alvarado-Martel D, Ruiz Fernández MA, Cuadrado Vigaray M, Carrillo A, Boronat M, Expósito Montesdeoca A, et al. ViDa1: The Development and Validation of a New Questionnaire for Measuring Health-Related Quality of Life in Patients with Type 1 Diabetes. Front Psychol. 2017;8:904. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00904

37. Nielsen HB, Ovesen LL, Mortensen LH, Lau CJ, Joensen LE. Type 1 diabetes, quality of life, occupational status and education level - A comparative population-based study. Diabetes Res Clin Pract. noviembre de 2016;121:62-8. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.08.021

38. Nexø MA, Pedersen J, Cleal B, Bjorner JB. Increased risk of long-term sickness absence, lower rate of return to work and higher risk of disability pension among people with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a Danish retrospective cohort study with up to 17 years'

follow-up. Diabet Med J Br Diabet Assoc. noviembre de 2020;37(11):1861-5. DOI: 10.1111/dme.14203

39. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. JAMA. 19 de junio de 2013;309(23):2473-9. DOI: 10.1001/jama.2013.6285

40. Hendriks AEJ, Marcovecchio ML, Besser REJ, Bonifacio E, Casteels K, Elding Larsson H, et al. Clinical care advice for monitoring of islet autoantibody positive individuals with presymptomatic type 1 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. febrero de 2024;40(2):e3777. DOI: 10.1002/dmrr.3777

41. Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, Haupt F, Hippich M, Dunstheimer D, et al. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. JAMA. 28 de enero de 2020;323(4):339. DOI: 10.1001/jama.2019.21565

42. Bonifacio E. Predicting Type 1 Diabetes Using Biomarkers. Diabetes Care. 1 de junio de 2015;38(6):989-96. DOI: 10.2337/dc15-0101

43. Rewers M, Bugawan TL, Norris JM, Blair A, Beaty B, Hoffman M, et al. Newborn screening for HLA markers associated with IDDM: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). Diabetologia. julio de 1996;39(7):807-12. DOI: 10.1007/s001250050514

44. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010;39(3):481-97. DOI: 10.1016/j.ecl.2010.05.011

45. Ministerio de Sanidad SS e I, Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud Actualización. Madrid: Ministerios de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012.

46. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977-86. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401

47. Tonoli C, Heyman E, Roelands B, Pattyn N, Buyse L, Piacentini MF, et al. Type 1 diabetes-associated cognitive decline: a meta-analysis and update of the current literature. J Diabetes. noviembre de 2014;6(6):499-513. DOI: 10.1111/1753-0407.12193

48. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. Ann N Y Acad Sci. septiembre de 2015;1353:60-71. DOI: 10.1111/nyas.12807

49. Mauricio D, Alonso N, Gratacòs M. Chronic Diabetes Complications: The Need to Move beyond Classical Concepts. Trends Endocrinol Metab. abril de 2020;31(4):287-95. DOI: 10.1016/j.tem.2020.01.007

50. Nederstigt C, Uitbeijerse BS, Janssen LGM, Corssmit EPM, de Koning EJP, Dekkers OM. Associated auto-immune disease in type 1 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2019;180(2):135-44. DOI: 10.1530/EJE-18-0515

51. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. High prevalence of manifestations of gastric autoimmunity in parietal cell antibody-positive type 1 (insulin-dependent) diabetic patients.

The Belgian Diabetes Registry. J Clin Endocrinol Metab. noviembre de 1999;84(11):4062-7. DOI: 10.1210/jcem.84.11.6095

52. Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, Miller KM, Rickels MR, McGill JB. Autoimmune diseases in children and adults with type 1 diabetes from the T1D exchange clinic registry. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(12):4931-7. DOI: 10.1210/jc.2016-2478

53. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingensmith GJ, et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. Diabetes Care. 2011;34(5):1211-3. DOI: 10.2337/dc10-1756

54. Krzewska A, Ben-Skowronek I. Effect of Associated Autoimmune Diseases on Type 1 Diabetes Mellitus Incidence and Metabolic Control in Children and Adolescents. BioMed Res Int. 2016;2016. DOI: 10.1155/2016/6219730

55. Gimenez-Perez G, Vlacho B, Navas E, Mata-Cases M, Real J, Cos X, et al. Comorbid autoimmune diseases and burden of diabetes-related complications in patients with type 1 diabetes from a Mediterranean area. Diabetes Res Clin Pract. agosto de 2022;191:110031. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.110031

56. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: A systematic review. J Affect Disord. octubre de 2012;142:S8-21. DOI: 10.1016/S0165-0327(12)70004-6

57. Hendrieckx C, Halliday J, Beeney L, Speight J. Diabetes y salud emocional: una guía práctica para profesionales sanitarios que apoyan a adultos con diabetes tipo 1 o tipo 2. 2ª edición (España). Madrid: Sociedad Española de Diabetes; 2023.

58. Haas L, Maryniuk M, Beck J, Cox CE, Duker P, Edwards L, et al. National standards for diabetes self-management education and support. Diabetes Care. 2012;35(11):2393-401. DOI: 10.2337/dc12-1707

59. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, et al. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 1 de enero de 2025;48(Supplement_1):S86-127. DOI: 10.2337/dc25-S005

60. World Health Organization, editor. Therapeutic patient education: continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases ; report of a WHO working group. Copenhagen; 1998. 77 p. (European health21 target 18, Developing human resources for health). DOI: 978-92-890-1298-0

61. National Institute for Health and Care Excelence. 2022 exceptional surveillance of diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management (NICE guideline NG18) [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 [citado 27 de noviembre de 2023]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK584374/ DOI: 978-1-4731-4409-5

62. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Timothy Garvey W, Karen Lau KH, MacLeod J, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: A consensus report. Diabetes Care. 2019;42(5):731-54. DOI: 10.2337/dci19-0014

63. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes

Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. diciembre de 2021;64(12):2609-52. DOI: 10.1007/s00125-021-05568-3

64. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. septiembre de 1993;329(14):977-86. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401

65. American Diabetes Association. Standards of Medical Care Diabetes in Care-2021. Diabetes Care [Internet]. enero de 2021;44(Supplement_1). Disponible en: https://diabetesjournals.org/care/issue/44/Supplement_1

66. Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC, Grupo de trabajo sobre Guías de Práctica Clínica. Elaboración de Guías del Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud: Actualización del Manual Metodológico. Madrid: Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016 [5 de julio de 2016]. Disponible en: [www.guiasalud.es]; DOI: http://portal.guiasalud.es/emanuales/implementacion/apartado03/identificacion.html# DOI: 9788524043345

67. Grupo de trabajo de la Guia Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus Tipo 1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia Evaluacion Tecnol Sanit País Vasco. 2012;345.

68. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ Can Med Assoc J. 2010;182(18):839-42. DOI: 10.1503/cmaj.090449

69. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:j4008.

70. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. octubre de 2011;343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928

71. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 12 de octubre de 2016;i4919. DOI: 10.1136/bmj.i4919

72. Higgins JPT, Morgan RL, Rooney AA, Taylor KW, Thayer KA, Silva RA, et al. A tool to assess risk of bias in non-randomized follow-up studies of exposure effects (ROBINS-E). Environ Int. abril de 2024;186:108602. DOI: 10.1016/j.envint.2024.108602

73. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. Ann Intern Med. 18 de octubre de 2011;155(8):529-36. DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009

74. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):395-400. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012

75. Prime MU and E. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software] [Internet]. 2022. Disponible en: www.gradepro.org

76. Pease A, Zomer E, Liew D, Lo C, Earnest A, Zoungas S. Cost-effectiveness of health technologies in adults with type 1 diabetes: a systematic review and narrative synthesis. Syst Rev. diciembre de 2020;9(1):171. DOI: 10.1186/s13643-020-01373-y

77. Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, Castilla-Rodríguez I, Álvarez-Pérez Y, Ramos-García V, García-Pérez L, et al. Efectividad, seguridad y coste-efectividad de los sistemas de monitorización continua de glucosa intersticial en tiempo real (MCG-TR) para la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2. Actualización. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2020.

78. Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, García-Lorenzo B, Castilla-Rodríguez I, Vallejo-Torres L, García-Pérez L, et al. Efectividad, seguridad y coste-efectividad del sistema flash de monitorización de glucosa en líquido intersticial (FreeStyle Libre®) para la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2016.

79. Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, García-Lorenzo B, Castilla-Rodríguez I, Vallejo-Torres L, García-Pérez L, et al. Efectividad, seguridad y coste-efectividad del sistema flash de monitorización de glucosa en líquido intersticial (FreeStyle Libre®) para la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 (Apéndice de actualización. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2017.

80. Perestelo-Pérez L, García-Lorenzo B, Vallejo-Torres L, De la Rosa-Merino H, Castellano-Fuentes C, Guerra Marrero C, et al. Efectividad, seguridad y coste-efectividad de los sistemas de monitorización continua de glucosa intersticial en tiempo real (SMCG-TR) para la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015.

81. González-Pacheco H, Ramallo-Fariña Y, Rivero-Santana A, Valcárcel-Nazco C, Toledo-Chávarr A, García-Pérez L, et al. Sistema de Monitorización de Glucosa mediante sensores (tipo Flash) para la diabetes mellitus tipo 1 en la infancia y adolescencia. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2021.

82. Critical Appraisal Skills Programme (CASP) [Internet]. Disponible en: https://casp-uk.net/

83. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. BMJ. junio de 2016;353:i2016. DOI: 10.1136/bmj.i2016

84. Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, Barbetti F, Williams R, Castano L, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. diciembre de 2022;23(8):1188-211. DOI: 10.1111/pedi.13426

85. Fyvie MJ, Gillespie KM. The importance of biomarker development for monitoring type 1 diabetes progression rate and therapeutic responsiveness. Front Immunol. 15 de mayo de 2023;14:1158278. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1158278

86. Rodríguez Escobedo R, Mozo Avellaned L, Delgado Álvarez E, Menéndez Torre E. Pancreatic autoimmunity in the diagnosis of type 1 diabetes: Usefulness of anti-zinc

transporter 8 antibody and proposed stepwise assessment. Endocrinol Diabetes Nutr. abril de 2023;70(4):286-8. DOI: 10.1016/j.endien.2023.04.001

87. Qian L, Zhu Y, Luo Y, Zhang M, Yu L, Liu Y, et al. Prevalence of antibodies targeting ubiquitin-conjugating enzyme 2L3 and eukaryote translation elongation factor 1 α1 in Chinese Han and American Caucasian populations with type 1 diabetes. Endocr Connect. 1 de diciembre de 2022;11(12):e220325. DOI: 10.1530/EC-22-0325

88. Williams CL, Fareed R, Mortimer GLM, Aitken RJ, Wilson IV, George G, et al. The longitudinal loss of islet autoantibody responses from diagnosis of type 1 diabetes occurs progressively over follow-up and is determined by low autoantibody titres, early-onset, and genetic variants. Clin Exp Immunol. 15 de diciembre de 2022;210(2):151-62. DOI: 10.1093/cei/uxac087

89. Kawasaki E. Anti-Islet Autoantibodies in Type 1 Diabetes. Int J Mol Sci. 11 de junio de 2023;24(12):10012. DOI: 10.3390/ijms241210012

90. Takehana N, Fukui T, Mori Y, Hiromura M, Terasaki M, Ohara M, et al. Comparison of positive rates between glutamic acid decarboxylase antibodies and ElisaRSR™ 3 Screen ICA™ in recently obtained sera from patients who had been previously diagnosed with slowly progressive type 1 diabetes. J Diabetes Investig. julio de 2023;14(7):856-63. DOI: 10.1111/jdi.14016

91. Thomas NJ, Walkey HC, Kaur A, Misra S, Oliver NS, Colclough K, et al. The relationship between islet autoantibody status and the genetic risk of type 1 diabetes in adult-onset type 1 diabetes. Diabetologia. febrero de 2023;66(2):310-20. DOI: 10.1007/s00125-022-05823-1

92. Harsunen M, Kettunen JLT, Härkönen T, Dwivedi O, Lehtovirta M, Vähäsalo P, et al. Identification of monogenic variants in more than ten per cent of children without type 1 diabetes-related autoantibodies at diagnosis in the Finnish Pediatric Diabetes Register. Diabetologia. marzo de 2023;66(3):438-49. DOI: 10.1007/s00125-022-05834-y

93. Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, Ziegler A, Wherrett DK, Knip M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. diciembre de 2022;23(8):1175-87. DOI: 10.1111/pedi.13410

94. Williams CL, Aitken RJ, Wilson IV, Mortimer GLM, Long AE, Williams AJK, et al. The measurement of autoantibodies to insulin informs diagnosis of diabetes in a childhood population negative for other autoantibodies. Diabet Med. diciembre de 2022;39(12):e14979. DOI: 10.1111/dme.14979

95. Cherubini V, Chiarelli F. Autoantibody test for type 1 diabetes in children: are there reasons to implement a screening program in the general population? A statement endorsed by the Italian Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP-ISPED) and the Italian Society of Paediatrics (SIP). Ital J Pediatr. 19 de julio de 2023;49(1):87. DOI: 10.1186/s13052-023-01438-3

96. Urrutia I, Martinez R, Calvo B, Marcelo I, Saso-Jimenez L, Martinez De Lapiscina I, et al. Risk for progression to type 1 diabetes in first-degree relatives under 50 years of age. Front Endocrinol. 12 de agosto de 2024;15:1411686. DOI: 10.3389/fendo.2024.1411686

97. Terada H, Urakami T, Nagano N, Mine Y, Kuwabara R, Aoki M, et al. Difference in the early clinical course between children with type 1 diabetes having a single antibody and

those having multiple antibodies against pancreatic β-cells. Endocr J. 2023;70(4):385-91. DOI: 10.1507/endocrj.EJ22-0432

98. Martínez-Brocca MA, Bellido V, Cardona-Hernandez R, Castaño L, Conget I, Fernández A, et al. Resumen ejecutivo. Cribado, estadificación y seguimiento de la diabetes tipo 1 en estadios preclínicos: consenso de las sociedades científicas SED, SEEN y SEEP. Endocrinol Diabetes Nutr. noviembre de 2025;72(9):501639. DOI: 10.1016/j.endinu.2025.501639

99. Serra E, Guanyabens E, Aguilera E. Diagnóstico y manejo del paciente adulto con diabetes tipo1A al inicio de la enfermedad. Av En Diabetol. marzo de 2013;29(2):36-43. DOI: 10.1016/j.avdiab.2013.01.001

100. Schmidt KD, Valeri C, Leslie RDG. Autoantibodies in Type 1 diabetes. Clin Chim Acta. abril de 2005;354(1-2):35-40. DOI: 10.1016/j.cccn.2004.11.017

101. Leslie D, Lipsky P, Notkins AL. Autoantibodies as predictors of disease. J Clin Invest. noviembre de 2001;108(10):1417-22. DOI: 10.1172/JCI14452

102. Chen Y, Xie Y, Xia Y, Xie Z, Huang G, Fan L, et al. Prevalence, clinical characteristics and HLA genotypes of idiopathic type 1 diabetes: A cross-sectional study. Diabetes Metab Res Rev. septiembre de 2023;39(6):e3676. DOI: 10.1002/dmrr.3676

103. Fabris M, Zago S, Liguori M, Trevisan MT, Zanatta M, Comici A, et al. Anti-zinc transporter protein 8 autoantibodies significantly improve the diagnostic approach to type 1 diabetes: an Italian multicentre study on paediatric patients. Autoimmun Highlights. agosto de 2015;6(1-2):17-22. DOI: 10.1007/s13317-015-0068-4

104. Fuentes-Cantero S, González-Rodríguez C, Rodríguez-Chacón C, Galvan-Toribio R, Hermosín-Escudero J, Pérez-Pérez A, et al. Study of the diagnostic efficiency of anti-ZnT8 autoantibodies for type 1 diabetes in pediatric patients. Lab Med. 2 de mayo de 2024;55(3):299-303. DOI: 10.1093/labmed/lmad079

105. Kawasaki E, Oikawa Y, Okada A, Kanatsuna N, Kawamura T, Kikuchi T, et al. Zinc transporter 8 autoantibodies complement glutamic acid decarboxylase and insulinoma-associated antigen-2 autoantibodies in the identification and characterization of Japanese type 1 diabetes. J Diabetes Investig. septiembre de 2020;11(5):1181-7. DOI: 10.1111/jdi.13251

106. Niechciał E, Rogowicz-Frontczak A, Piłaciński S, Fichna M, Skowrońska B, Fichna P, et al. Autoantibodies against zinc transporter 8 are related to age and metabolic state in patients with newly diagnosed autoimmune diabetes. Acta Diabetol. marzo de 2018;55(3):287-94. DOI: 10.1007/s00592-017-1091-x

107. Andersson C, Kolmodin M, Ivarsson SA, Carlsson A, Forsander G, Lindblad B, et al. Islet cell antibodies (ICA) identify autoimmunity in children with new onset diabetes mellitus negative for other islet cell antibodies: Solitary islet cell antibody positivity. Pediatr Diabetes. agosto de 2014;15(5):336-44. DOI: 10.1111/pedi.12093

108. Garnier L, Marchand L, Benoit M, Nicolino M, Bendelac N, Wright C, et al. Screening of ZnT8 autoantibodies in the diagnosis of autoimmune diabetes in a large French cohort. Clin Chim Acta. marzo de 2018;478:162-5. DOI: 10.1016/j.cca.2017.12.043

109. Grace SL, Cooper A, Jones AG, McDonald TJ. Zinc transporter 8 autoantibody testing requires age-related cut-offs. BMJ Open Diabetes Res Care. agosto de 2021;9(1):e002296. DOI: 10.1136/bmjdrc-2021-002296

110. Rodríguez Escobedo R, Mozo Avellaned L, Delgado Álvarez E, Menéndez Torre E. Autoinmunidad pancreática en el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1: utilidad del anticuerpo anti transportador 8 del zinc y propuesta de valoración escalonada. Endocrinol Diabetes Nutr. abril de 2023;70(4):286-8. DOI: 10.1016/j.endinu.2023.02.001

111. Törn C, Mueller PW, Schlosser M, Bonifacio E, Bingley PJ, Participating Laboratories. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2. Diabetologia. mayo de 2008;51(5):846-52. DOI: 10.1007/s00125-008-0967-2

112. Marucci A, Rutigliano I, Fini G, Pezzilli S, Menzaghi C, Di Paola R, et al. Role of Actionable Genes in Pursuing a True Approach of Precision Medicine in Monogenic Diabetes. Genes. 9 de enero de 2022;13(1):117. DOI: 10.3390/genes13010117

113. Edensor S, Jones O, Chakera AJ. Diagnosis and Management of Monogenic Diabetes in Pregnancy. Curr Diabetes Rev. febrero de 2023;19(2):e140522204792. DOI: 10.2174/1573399818666220514153021

114. Lepore C, Damaso E, Suazo V, Queiroz R, Junior RL, Moisés E. Molecular Changes in the Glucokinase Gene (GCK) Associated with theDiagnosis of Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) in PregnantWomen and Newborns. Curr Diabetes Rev. julio de 2022;18(6):e060821195358. DOI: 10.2174/1573399817666210806110633

115. Bonnefond A, Semple RK. Achievements, prospects and challenges in precision care for monogenic insulin-deficient and insulin-resistant diabetes. Diabetologia. noviembre de 2022;65(11):1782-95. DOI: 10.1007/s00125-022-05720-7

116. Redondo MJ, Hagopian WA, Oram R, Steck AK, Vehik K, Weedon M, et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. Diabetologia. octubre de 2020;63(10):2040-8. DOI: 10.1007/s00125-020-05211-7

117. Naylor RN, Philipson LH. Diagnosis and Clinical Management of Monogenic Diabetes. En: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editores. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [citado 5 de octubre de 2023]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563964/

118. Barbetti F, Rapini N, Schiaffini R, Bizzarri C, Cianfarani S. The application of precision medicine in monogenic diabetes. Expert Rev Endocrinol Metab. 4 de marzo de 2022;17(2):111-29. DOI: 10.1080/17446651.2022.2035216

119. Tamaroff J, Kilberg M, Pinney SE, McCormack S. Overview of Atypical Diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. diciembre de 2020;49(4):695-723. DOI: 10.1016/j.ecl.2020.07.004

120. Harrington F, Greenslade M, Colclough K, Paul R, Jefferies C, Murphy R. Monogenic diabetes in New Zealand - An audit based revision of the monogenic diabetes genetic testing pathway in New Zealand. Front Endocrinol [Internet]. 2023 [citado 27 de noviembre de 2023];14. Disponible en: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2023.1116880DOI: 10.3389/fendo.2023.1116880

121. Bowden TL, Letourneau-Freiberg LR, Kandasamy B, Sanyoura M, Tian P, Harris AG, et al. Insight on Diagnosis and Treatment From Over a Decade of Research Through the University of Chicago Monogenic Diabetes Registry. Front Clin Diabetes Healthc. 5 de noviembre de 2021;2:735548. DOI: 10.3389/fcdhc.2021.735548

122. Misra S, Owen KR. Genetics of Monogenic Diabetes: Present Clinical Challenges. Curr Diab Rep. diciembre de 2018;18(12):141. DOI: 10.1007/s11892-018-1111-4

123. Zhang H, Colclough K, Gloyn AL, Pollin TI. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes. J Clin Invest. 1 de febrero de 2021;131(3):142244. DOI: 10.1172/JCI142244

124. Gandica RG, Chung WK, Deng L, Goland R, Gallagher MP. Identifying monogenic diabetes in a pediatric cohort with presumed type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. mayo de 2015;16(3):227-33. DOI: 10.1111/pedi.12150

125. Bellanné-Chantelot C, Lévy DJ, Carette C, Saint-Martin C, Riveline JP, Larger E, et al. Clinical characteristics and diagnostic criteria of maturity-onset diabetes of the young (MODY) due to molecular anomalies of the HNF1A gene. J Clin Endocrinol Metab. agosto de 2011;96(8):E1346-1351. DOI: 10.1210/jc.2011-0268

126. Karaoglan M, Nacarkahya G. Clinical and laboratory clues of maturity-onset diabetes of the young and determination of association with molecular diagnosis. J Diabetes. febrero de 2021;13(2):154-63. DOI: 10.1111/1753-0407.13097

127. Tarantino RM, Abreu G de M, Fonseca ACP de, Kupfer R, Pereira M de FC, Campos Júnior M, et al. MODY probability calculator for GCK and HNF1A screening in a multiethnic background population. Arch Endocrinol Metab. febrero de 2020;64(1):17-23. DOI: 10.20945/2359-3997000000173

128. Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal Diabetes Mellitus: An Update on Diagnosis and Management. Clin Perinatol. marzo de 2018;45(1):41-59. DOI: 10.1016/j.clp.2017.10.006

129. Kozhakhmetova A, Wyatt RC, Caygill C, Williams C, Long AE, Chandler K, et al. A quarter of patients with type 1 diabetes have co-existing non-islet autoimmunity: the findings of a UK population-based family study. Clin Exp Immunol. 25 de mayo de 2018;192(3):251-8. DOI: 10.1111/cei.13115

130. Warncke K, Fröhlich-Reiterer EE, Thon A, Hofer SE, Wiemann D, Holl RW, et al. Polyendocrinopathy in Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 1 de septiembre de 2010;33(9):2010-2. DOI: 10.2337/dc10-0404

131. Dost A, Rohrer TR, Fröhlich-Reiterer E, Bollow E, Karges B, Böckmann A, et al. Hyperthyroidism in 276 Children and Adolescents with Type 1 Diabetes from Germany and Austria. Horm Res Paediatr. 2015;84(3):190-8. DOI: 10.1159/000436964

132. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 1 de enero de 2023;46(Supplement_1):S230-53. DOI: 10.2337/dc23-S014

133. Diabetes Canada. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can J Diabetes. 2018;42:Supplement 1. DOI: 10.1080/00945718308059306

134. Fröhlich-Reiterer E, Elbarbary NS, Simmons K, Buckingham B, Humayun KN, Johannsen J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. diciembre de 2022;23(8):1451-67. DOI: 10.1111/pedi.13445

135. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. Diabet Med. enero de 2002;19(1):70-3. DOI: 10.1046/j.1464-5491.2002.00635.x

136. Rogowicz-Frontczak A, Falkowski B, Grzelka-Wozniak A, Uruska A, Araszkiewicz A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Does autoimmune hypothyroidism increase the risk of neurovascular complications in type 1 diabetes? J Endocrinol Invest. junio de 2020;43(6):833-9. DOI: 10.1007/s40618-019-01171-x

137. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care. 12 de diciembre de 2022;46(Supplement_1):s49-s67.2. DOI: 10.2337/dc23-S004

138. Elfström P, Sundström J, Ludvigsson JF. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. Aliment Pharmacol Ther. noviembre de 2014;40(10):1123-32. DOI: 10.1111/apt.12973

139. Tittel SR, Dunstheimer D, Hilgard D, Knauth B, Fröhlich-Reiterer E, Galler A, et al. Coeliac disease is associated with depression in children and young adults with type 1 diabetes: results from a multicentre diabetes registry. Acta Diabetol. mayo de 2021;58(5):623-31. DOI: 10.1007/s00592-020-01649-8

140. Tokatly Latzer I, Rachmiel M, Zuckerman Levin N, Mazor-Aronovitch K, Landau Z, Ben-David RF, et al. Increased prevalence of disordered eating in the dual diagnosis of type 1 diabetes mellitus and celiac disease. Pediatr Diabetes. junio de 2018;19(4):749-55. DOI: 10.1111/pedi.12653

141. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. J Pediatr Gastroenterol Nutr. enero de 2020;70(1):141-56. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002497

142. Castellaneta S, Piccinno E, Oliva M, Cristofori F, Vendemiale M, Ortolani F, et al. High rate of spontaneous normalization of celiac serology in a cohort of 446 children with type 1 diabetes: a prospective study. Diabetes Care. mayo de 2015;38(5):760-6. DOI: 10.2337/dc14-2890

143. Unal E, Demiral M, Baysal B, Ağın M, Devecioğlu EG, Demirbilek H, et al. Frequency of Celiac Disease and Spontaneous Normalization Rate of Celiac Serology in Children and Adolescent Patients with Type 1 Diabetes. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 26 de febrero de 2021;13(1):72-9. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0108

144. Parkkola A, Härkönen T, Ryhänen SJ, Uibo R, Ilonen J, Knip M, et al. Transglutaminase antibodies and celiac disease in children with type 1 diabetes and in their family members. Pediatr Diabetes. marzo de 2018;19(2):305-13. DOI: 10.1111/pedi.12563

145. Hopper AD, Cross SS, Hurlstone DP, McAlindon ME, Lobo AJ, Hadjivassiliou M, et al. Pre-endoscopy serological testing for coeliac disease: evaluation of a clinical decision tool. BMJ. 7 de abril de 2007;334(7596):729. DOI: 10.1136/bmj.39133.668681.BE

146. Burgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nussle D, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. Arch Dis Child. 1 de agosto de 1991;66(8):941-7. DOI: 10.1136/adc.66.8.941

147. de Graaff LCG, Smit JWA, Radder JK. Prevalence and clinical significance of organ-specific autoantibodies in type 1 diabetes mellitus. Neth J Med. 2007;65(7):235-47.

148. Lahner E, Norman GL, Severi C, Encabo S, Shums Z, Vannella L, et al. Reassessment of Intrinsic Factor and Parietal Cell Autoantibodies in Atrophic Gastritis With Respect to Cobalamin Deficiency. Am J Gastroenterol. agosto de 2009;104(8):2071-9. DOI: 10.1038/ajg.2009.231

149. Barquilla García A, Sánchez Vega J, Romero Vigara JC, Fernández L, Gamero Samino MJ, Buitrago F. Prevalence of diabetes and frequency of glycated haemoglobin monitoring in Extremadura (Spain) during 2012, 2013 and 2014: An observational study. Prim Care Diabetes. agosto de 2019;13(4):324-9. DOI: 10.1016/j.pcd.2018.12.006

150. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. The Lancet. 16 de junio de 2018;391(10138):2449-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31320-5

151. Hsu CR, Chen YT, Sheu WHH. Glycemic variability and diabetes retinopathy: a missing link. J Diabetes Complications. marzo de 2015;29(2):302-6. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.11.013

152. Ishibashi F, Taniguchi M, Kosaka A, Uetake H, Tavakoli M. Improvement in Neuropathy Outcomes With Normalizing HbA1c in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. enero de 2019;42(1):110-8. DOI: 10.2337/dc18-1560

153. American Diabetes Association. 5. Glycemic Targets-2016. Diabetes Care. enero de 2016;39 Suppl 1:S39-46. DOI: 10.2337/dc16-S008

154. Groeneveld Y, Petri H, Hermans J, Springer MP. Relationship between blood glucose level and mortality in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Diabet Med. enero de 1999;16(1):2-13. DOI: 10.1046/j.1464-5491.1999.00003.x

155. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG17] [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ng17/chapter/Recommendations#education-and-information

156. Shankar A, Klein R, Klein BEK, Moss SE. Association between glycosylated hemoglobin level and cardiovascular and all-cause mortality in type 1 diabetes. Am J Epidemiol. 15 de agosto de 2007;166(4):393-402. DOI: 10.1093/aje/kwm096

157. Schoenaker DAJM, Simon D, Chaturvedi N, Fuller JH, Soedamah-Muthu SS, EURODIAB Prospective Complications Study Group. Glycemic control and all-cause mortality risk in type 1 diabetes patients: the EURODIAB prospective complications study. J Clin Endocrinol Metab. marzo de 2014;99(3):800-7. DOI: 10.1210/jc.2013-2824

158. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjörnsdottir S, Pivodic A, Wedel H, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. N Engl J Med. 20 de noviembre de 2014;371(21):1972-82. DOI: 10.1056/NEJMoa1408214

159. Samuelsson U, Steineck I, Gubbjornsdottir S. A high mean-HbA1c value 3-15 months after diagnosis of type 1 diabetes in childhood is related to metabolic control, macroalbuminuria, and retinopathy in early adulthood--a pilot study using two nation-wide population based quality registries. Pediatr Diabetes. mayo de 2014;15(3):229-35. DOI: 10.1111/pedi.12085

160. Gandhi GY, Kovalaske M, Kudva Y, Walsh K, Elamin MB, Beers M, et al. Efficacy of Continuous Glucose Monitoring in Improving Glycemic Control and Reducing Hypoglycemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. J Diabetes Sci Technol. julio de 2011;5(4):952-65. DOI: 10.1177/193229681100500419

161. Delgado E, Franch J, Sarria A. Sistema flash de monitorización de glucosa y su aplicación a la realidad clínica español. Madrid: Alianza General de Pacientes; 2015.

162. Klonoff DC, Ahn D, Drincic A. Continuous glucose monitoring: A review of the technology and clinical use. Diabetes Res Clin Pract. noviembre de 2017;133:178-92. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.08.005

163. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. JAMA. 24 de enero de 2017;317(4):371. DOI: 10.1001/jama.2016.19975

164. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. JAMA. 24 de enero de 2017;317(4):379. DOI: 10.1001/jama.2016.19976

165. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. the SWITCH Study Group. Diabetologia. diciembre de 2012;55(12):3155-62. DOI: 10.1007/s00125-012-2708-9

166. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, Tamborlane WV, Bode BW, et al. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. Diabetes Care. agosto de 2009;32(8):1378-83. DOI: 10.2337/dc09-0108

167. Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, Kruger DF, Peters AL, Hirsch I, et al. REPLACE-BG: A Randomized Trial Comparing Continuous Glucose Monitoring With and Without Routine Blood Glucose Monitoring in Adults With Well-Controlled Type 1 Diabetes. Diabetes Care. abril de 2017;40(4):538-45. DOI: 10.2337/dc16-2482

168. Van Beers CAJ, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MHH, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. Lancet Diabetes Endocrinol. noviembre de 2016;4(11):893-902. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30193-0

169. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and

impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. The Lancet. abril de 2018;391(10128):1367-77. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30297-6

170. The SWITCH Study Group, Hommel E, Olsen B, Battelino T, Conget I, Schütz-Fuhrmann I, et al. Impact of continuous glucose monitoring on quality of life, treatment satisfaction, and use of medical care resources: analyses from the SWITCH study. Acta Diabetol. octubre de 2014;51(5):845-51. DOI: 10.1007/s00592-014-0598-7

171. Burckhardt MA, Roberts A, Smith GJ, Abraham MB, Davis EA, Jones TW. The Use of Continuous Glucose Monitoring With Remote Monitoring Improves Psychosocial Measures in Parents of Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. Diabetes Care. 1 de diciembre de 2018;41(12):2641-3. DOI: 10.2337/dc18-0938

172. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. The Lancet. noviembre de 2017;390(10110):2347-59. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32400-5

173. Burckhardt M -A., Fried L, Bebbington K, Hancock M, Nicholas JA, Roberts A, et al. Use of remote monitoring with continuous glucose monitoring in young children with Type 1 diabetes: the parents' perspective. Diabet Med. noviembre de 2019;36(11):1453-9. DOI: 10.1111/dme.14061

174. Boucher S, Blackwell M, Galland B, De Bock M, Crocket H, Wiltshire E, et al. Initial experiences of adolescents and young adults with type 1 diabetes and high-risk glycemic control after starting flash glucose monitoring - a qualitative study. J Diabetes Metab Disord. junio de 2020;19(1):37-46. DOI: 10.1007/s40200-019-00472-5

175. Elbalshy M, Boucher S, Crocket H, Galland B, MacKenzie C, De Bock MI, et al. Exploring Parental Experiences of Using a Do-It-Yourself Solution for Continuous Glucose Monitoring Among Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: A Qualitative Study. J Diabetes Sci Technol. septiembre de 2020;14(5):844-53. DOI: 10.1177/1932296819895290

176. Sørgård B, Iversen M, Mårtensson J. Continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes: A balance between benefits and barriers: A critical incident study. J Clin Nurs. 2019;28(17-18). DOI: 10.1111/jocn.14911

177. Boscari F, Ferretto S, Cavallin F, Fadini GP, Avogaro A, Bruttomesso D. Effectiveness of adding alarms to flash glucose monitoring in adults with type 1 diabetes under routine care. Acta Diabetol. julio de 2022;59(7):921-8. DOI: 10.1007/s00592-022-01884-1

178. Franceschi R, Scotton C, Leonardi L, Cauvin V, Maines E, Angriman M, et al. Impact of intermittently scanned continuous glucose monitoring with alarms on sleep and metabolic outcomes in children and adolescents with type 1 diabetes. Acta Diabetol. julio de 2022;59(7):911-9. DOI: 10.1007/s00592-022-01882-3

179. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. The Lancet. noviembre de 2016;388(10057):2254-63. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31535-5

180. Tumminia A, Milluzzo A, Festa C, Fresa R, Pintaudi B, Scavini M, et al. Efficacy of flash glucose monitoring in pregnant women with poorly controlled pregestational diabetes

(FlashMom): A randomized pilot study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. junio de 2021;31(6):1851-9. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.03.013

181. Perea V, Picón MJ, Megia A, Goya M, Wägner AM, Vega B, et al. Addition of intermittently scanned continuous glucose monitoring to standard care in a cohort of pregnant women with type 1 diabetes: effect on glycaemic control and pregnancy outcomes. Diabetologia. agosto de 2022;65(8):1302-14. DOI: 10.1007/s00125-022-05717-2

182. Oyagüez I, Merino-Torres JF, Brito M, Bellido V, Cardona-Hernandez R, Gomez-Peralta F, et al. Cost analysis of the flash monitoring system (FreeStyle Libre 2) in adults with type 1 diabetes mellitus. BMJ Open Diabetes Res Care. julio de 2020;8(1):e001330. DOI: 10.1136/bmjdrc-2020-001330

183. McGill JB, Weiss D, Grant M, Jones MC, Kendall DM, Hoogwerf BJ. Understanding inhaled Technosphere Insulin: Results of an early randomized trial in type 1 diabetes mellitus. J Diabetes. febrero de 2021;13(2):164-72. DOI: 10.1111/1753-0407.13099

184. Dirnena-Fusini I, Åm MK, Fougner AL, Carlsen SM, Christiansen SC. Physiological effects of intraperitoneal versus subcutaneous insulin infusion in patients with diabetes mellitus type 1: A systematic review and meta-analysis. Fürnsinn C, editor. PLOS ONE. 13 de abril de 2021;16(4):e0249611. DOI: 10.1371/journal.pone.0249611

185. Griffin TP, Gallen G, Hartnell S, Crabtree T, Holloway M, Gibb FW, et al. UK's Association of British Clinical Diabetologist's Diabetes Technology Network (ABCD-DTN): Best practice guide for hybrid closed-loop therapy. Diabet Med. julio de 2023;40(7):e15078. DOI: 10.1111/dme.15078

186. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care. 1 de enero de 2023;46(Supplement_1):S5-9. DOI: 10.2337/dc23-Srev

187. Apablaza P, Soto N, Codner E. De la bomba de insulina y el monitoreo continuo de glucosa al páncreas artificial. Rev Médica Chile. mayo de 2017;145(5):630-40. DOI: 10.4067/S0034-98872017000500011

188. Jaffar F, Laycock K, Huda MSB. Type 1 Diabetes in Pregnancy: A Review of Complications and Management. Curr Diabetes Rev. septiembre de 2022;18(7):e051121197761. DOI: 10.2174/1573399818666211105124829

189. Bahíllo-Curieses MP, Matías Del Pozo V, Álvarez Colomo C, Díaz-Soto G. Tratamiento insulínico, requerimientos de insulina y resultados perinatales en una cohorte de embarazadas con diabetes tipo 1. An Pediatría. febrero de 2021;94(2):107-9. DOI: 10.1016/j.anpedi.2020.03.008

190. Trossarelli GF, Cavallo-Perin P, Meriggi E, Menato G, Dolfin G, Carta Q. Metabolic and obstetrical results in type 1 (insulin dependent) diabetic pregnancy: pump versus optimized conventional insulin therapy. Diabetologia. 1984;27(2):340A.

191. Carta Q, Meriggi E, Trossarelli GF, Catella G, Dal Molin V, Menato G, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus intensive conventional insulin therapy in type I and type II diabetic pregnancy. Diabete Metab. junio de 1986;12(3):121-9.

192. Botta RM, Sinagra D, Angelico MC, Bompiani GD. [Comparison of intensified traditional insulin therapy and micropump therapy in pregnant women with type 1 diabetes mellitus]. Minerva Med. 21 de abril de 1986;77(17):657-61.

193. Nosari I, Maglio ML, Lepore G, Cortinovis F, Pagani G. Is continuous subcutaneous insulin infusion more effective than intensive conventional insulin therapy in the treatment of pregnant diabetic women? Diabetes Nutr Metab - Clin Exp. 1993;6(1):33-7.

194. Feig DS, Corcoy R, Donovan LE, Murphy KE, Barrett JFR, Sanchez JJ, et al. Pumps or Multiple Daily Injections in Pregnancy Involving Type 1 Diabetes: A Prespecified Analysis of the CONCEPTT Randomized Trial. Diabetes Care. diciembre de 2018;41(12):2471-9. DOI: 10.2337/dc18-1437

195. Gajewska KA, Biesma R, Bennett K, Sreenan S. Barriers and facilitators to accessing insulin pump therapy by adults with type 1 diabetes mellitus: a qualitative study. Acta Diabetol. 2021;58(1):93-105. DOI: 10.1007/s00592-020-01595-5 DOI: 0123456789

196. Boukhors Y, Rabasa-Lhoret R, Langelier H, Soultan M, Lacroix A, Chiasson JL. The use of information technology for the management of intensive insulin therapy in type 1 diabetes mellitus. Diabetes Metab. 2003;29(6):619-27. DOI: 10.1016/S1262-3636(07)70078-2

197. Charpentier G, Benhamou PY, Dardari D, Clergeot A, Franc S, Schaepelynck-Belicar P, et al. The Diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA1c in poorly controlled type 1 diabetic patients: a 6-month, randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial (TeleDiab 1 Study). Diabetes Care. 2011;34(3):233-9. DOI: 10.2337/DC10-1259

198. Gonzalez C, Picón MJ, Tomé M, Pujol I, Fernández-García JC, Chico A. Expert Study: Utility of an Automated Bolus Advisor System in Patients with Type 1 Diabetes Treated with Multiple Daily Injections of Insulin-A Crossover Study. Diabetes Technol Ther. mayo de 2016;18(5):282-7. DOI: 10.1089/DIA.2015.0383

199. Maurizi AR, Lauria A, Maggi D, Palermo A, Fioriti E, Manfrini S, et al. A novel insulin unit calculator for the management of type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther. abril de 2011;13(4):425-8. DOI: 10.1089/DIA.2010.0190

200. Schmidt S, Meldgaard M, Serifovski N, Storm C, Christensen TM, Gade-Rasmussen B, et al. Use of an automated bolus calculator in MDI-treated type 1 diabetes: the BolusCal Study, a randomized controlled pilot study. Diabetes Care. mayo de 2012;35(5):984-90. DOI: 10.2337/DC11-2044

201. Schrezenmeir J, Dirting K, Papazov P. Controlled multicenter study on the effect of computer assistance in intensive insulin therapy of type 1 diabetics. Comput Methods Programs Biomed. 2002;69(2):97-114. DOI: 10.1016/S0169-2607(02)00034-2

202. Garg SK, Bookout TR, McFann KK, Kelly WC, Beatson C, Ellis SL, et al. Improved glycemic control in intensively treated adult subjects with type 1 diabetes using insulin guidance software. Diabetes Technol Ther. octubre de 2008;10(5):369-75. DOI: 10.1089/DIA.2007.0303

203. Vallejo-Mora M del R, Carreira-Soler M, Linares-Parrado F, Olveira G, Rojo-Martínez G, Domínguez-López M, et al. The Calculating Boluses on Multiple Daily Injections (CBMDI) study: A randomized controlled trial on the effect on metabolic control of adding a bolus

calculator to multiple daily injections in people with type 1 diabetes. J Diabetes. enero de 2017;9(1):24-33. DOI: 10.1111/1753-0407.12382

204. Asgharzadeh A, Patel M, Connock M, Damery S, Ghosh I, Jordan M, et al. Hybrid closed-loop systems for managing blood glucose levels in type 1 diabetes: a systematic review and economic modelling. Health Technol Assess. diciembre de 2024;1-190. DOI: 10.3310/JYPL3536

205. Peyser T, Dassau E, Breton M, Skyler JS. The artificial pancreas: current status and future prospects in the management of diabetes. Ann N Y Acad Sci. abril de 2014;1311(1):102-23. DOI: 10.1111/nyas.12431

206. Thabit H, Tauschmann M, Allen JM, Leelarathna L, Hartnell S, Wilinska ME, et al. Home Use of an Artificial Beta Cell in Type 1 Diabetes. N Engl J Med. noviembre de 2015;373(22):2129-40. DOI: 10.1056/nejmoa1509351

207. Thabit H, Lubina-Solomon A, Stadler M, Leelarathna L, Walkinshaw E, Pernet A, et al. Home use of closed-loop insulin delivery for overnight glucose control in adults with type 1 diabetes: A 4-week, multicentre, randomised crossover study. Lancet Diabetes Endocrinol. septiembre de 2014;2(9):701-9. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70114-7

208. Kropff J, Del Favero S, Place J, Toffanin C, Visentin R, Monaro M, et al. 2 month evening and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: A randomised crossover trial. Lancet Diabetes Endocrinol. diciembre de 2015;3(12):939-47. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00335-6

209. De Bock MI, Roy A, Cooper MN, Dart JA, Berthold CL, Retterath AJ, et al. Feasibility of outpatient 24-Hour Closed-Loop insulin delivery. Diabetes Care. noviembre de 2015;38(11):e186-7. DOI: 10.2337/dc15-1047

210. Del Favero S, Boscari F, Messori M, Rabbone I, Bonfanti R, Sabbion A, et al. Randomized summer camp crossover trial in 5-to 9-year-old children: Outpatient wearable artificial pancreas is feasible and safe. Diabetes Care. julio de 2016;39(7):1180-5. DOI: 10.2337/dc15-2815

211. El-Khatib FH, Balliro C, Hillard MA, Magyar KL, Ekhlaspour L, Sinha M, et al. Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. The Lancet. enero de 2017;389(10067):369-80. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32567-3

212. Kovatchev BP, Renard E, Cobelli C, Zisser HC, Keith-Hynes P, Anderson SM, et al. Safety of outpatient closed-loop control: First randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas. Diabetes Care. abril de 2014;37(7):1789-96. DOI: 10.2337/dc13-2076

213. Ly TT, Roy A, Grosman B, Shin J, Campbell A, Monirabbasi S, et al. Day and night closed-loop control using the integrated Medtronic hybrid closed-loop system in type 1 diabetes at diabetes camp. Diabetes Care. julio de 2015;38(7):1205-11. DOI: 10.2337/dc14-3073

214. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, Magyar KL, McKeon K, Goergen LG, et al. Outpatient Glycemic Control with a Bionic Pancreas in Type 1 Diabetes. N Engl J Med. julio de 2014;371(4):313-25. DOI: 10.1056/nejmoa1314474

215. Russell SJ, Hillard MA, Balliro C, Magyar KL, Selagamsetty R, Sinha M, et al. Day and night glycaemic control with a bionic pancreas versus conventional insulin pump therapy in

preadolescent children with type 1 diabetes: A randomised crossover trial. Lancet Diabetes Endocrinol. marzo de 2016;4(3):233-43. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00489-1

216. Ly TT, Breton MD, Keith-Hynes P, De Salvo D, Clinton P, Benassi K, et al. Overnight glucose control with an automated, unified safety system in children and adolescents with type 1 diabetes at diabetes camp. Diabetes Care. 2014;37(8):2310-6. DOI: 10.2337/dc14-0147

217. Sharifi A, De Bock MI, Jayawardene D, Loh MM, Horsburgh JC, Berthold CL, et al. Glycemia, Treatment Satisfaction, Cognition, and Sleep Quality in Adults and Adolescents with Type 1 Diabetes When Using a Closed-Loop System Overnight Versus Sensor-Augmented Pump with Low-Glucose Suspend Function: A Randomized Crossover Study. Diabetes Technol Ther. diciembre de 2016;18(12):772-83. DOI: 10.1089/dia.2016.0288

218. Phillip M, Battelino T, Atlas E, Kordonouri O, Bratina N, Miller S, et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. N Engl J Med. mayo de 2013;Revista Médica de Chile(9):824-33. DOI: 10.1056/nejmoa1206881

219. Nimri R, Muller I, Atlas E, Miller S, Kordonouri O, Bratina N, et al. Night glucose control with MD-Logic artificial pancreas in home setting: A single blind, randomized crossover trial-interim analysis. Pediatr Diabetes. 2014;15(2):91-9. DOI: 10.1111/pedi.12071

220. Nimri R, Muller I, Atlas E, Miller S, Fogel A, Bratina N, et al. MD-logic overnight control for 6 weeks of home use in patients with type 1 diabetes: Randomized crossover trial. Diabetes Care. noviembre de 2014;37(11):3025-32. DOI: 10.2337/dc14-0835

221. Ly TT, Keenan DB, Roy A, Han J, Grosman B, Cantwell M, et al. Automated Overnight Closed-Loop Control Using a Proportional-Integral-Derivative Algorithm with Insulin Feedback in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes at Diabetes Camp. Diabetes Technol Ther. junio de 2016;18(6):377-84. DOI: 10.1089/dia.2015.0431

222. Hovorka R, Elleri D, Thabit H, Allen JM, Leelarathna L, El-Khairi R, et al. Overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: A free-living, randomized clinical trial. Diabetes Care. 2014;37(5):1204-11. DOI: 10.2337/dc13-2644

223. Haidar A, Legault L, Matteau-Pelletier L, Messier V, Dallaire M, Ladouceur M, et al. Outpatient overnight glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or conventional insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: An open-label, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. agosto de 2015;3(8):595-604. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00141-2

224. Haidar A, Rabasa-Lhoret R, Legault L, Lovblom LE, Rakheja R, Messier V, et al. Single- and dual-hormone artificial pancreas for overnight glucose control in type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. enero de 2016;101(1):214-23. DOI: 10.1210/jc.2015-3003

225. Brown SA, Kovatchev BP, Breton MD, Anderson SM, Keith-Hynes P, Patek SD, et al. Multinight «Bedside» closed-loop control for patients with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther. marzo de 2015;17(3):203-9. DOI: 10.1089/dia.2014.0259

226. Tauschmann M, Allen JM, Wilinska ME, Thabit H, Stewart Z, Cheng P, et al. Day-and-night hybrid closed-loop insulin delivery in adolescents with type 1 diabetes: A free-living, randomized clinical trial. En: Diabetes Care [Internet]. American Diabetes Association Inc.; 2016. p. 1168-74. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26740634/DOI: 10.2337/dc15-2078

227. Tauschmann M, Allen JM, Wilinska ME, Thabit H, Acerini CL, Dunger DB, et al. Home use of day-and-night hybrid closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled adolescents with type 1 diabetes: A 3-week, free-living, randomized crossover trial. En: Diabetes Care [Internet]. American Diabetes Association Inc.; 2016. p. 2019-25. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27612500/DOI: 10.2337/dc16-1094

228. Leelarathna L, Dellweg S, Mader JK, Allen JM, Benesch C, Doll W, et al. Day and night home closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: Three-center randomized crossover study. Diabetes Care. 2014;37(7):1931-7. DOI: 10.2337/dc13-2911

229. Blauw H, van Bon AC, Koops R, DeVries JH. Performance and safety of an integrated bihormonal artificial pancreas for fully automated glucose control at home. Diabetes Obes Metab. julio de 2016;18(7):671-7. DOI: 10.1111/dom.12663

230. Lee TTM, Collett C, Bergford S, Hartnell S, Scott EM, Lindsay RS, et al. Automated Insulin Delivery in Women with Pregnancy Complicated by Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 26 de octubre de 2023;389(17):1566-78. DOI: 10.1056/NEJMoa2303911

231. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, O'Neil LK, Rayman G, Scott EM, et al. Day-and-Night Closed-Loop Insulin Delivery in a Broad Population of Pregnant Women With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Crossover Trial. Diabetes Care. julio de 2018;41(7):1391-9. DOI: 10.2337/dc17-2534

232. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, Temple RC, Rayman G, Stanley KP, et al. Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 18 de agosto de 2016;375(7):644-54. DOI: 10.1056/NEJMoa1602494

233. Jendle J, Pöhlmann J, de Portu S, Smith-Palmer J, Roze S. Cost-Effectiveness Analysis of the MiniMed 670G Hybrid Closed-Loop System Versus Continuous Subcutaneous Insulin Infusion for Treatment of Type 1 Diabetes. Diabetes Technol Ther. marzo de 2019;21(3):110-8. DOI: 10.1089/dia.2018.0328

234. Sherr JL, Heinemann L, Fleming GA, Bergenstal RM, Bruttomesso D, Hanaire H, et al. Automated insulin delivery: benefits, challenges, and recommendations. A Consensus Report of the Joint Diabetes Technology Working Group of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association. Diabetologia. 2022; DOI: 10.1007/s00125-022-05744-z

235. Farrington C, Stewart ZA, Barnard K, Hovorka R, Murphy HR. Experiences of closed-loop insulin delivery among pregnant women with Type 1 diabetes. Diabet Med. 2017;34(10):1461-9. DOI: 10.1111/dme.13406

236. Barreiro SC, Rigual MR, Lozano GB, Siguero JPL, Pelegrín BG, Val MPR, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. An Pediatr. 2014;81(3). DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.12.010

237. Crouch M, Jones A, Kleinbeck E. Reuse of disposable syringe-needle units in the diabetic patient. Diabetes Care. 1979;2(5):418-20. DOI: 10.2337/DIACARE.2.5.418

238. Bosquet F, Grimaldi A, Pennaforte S, Blumberg-Tick J, Thervet F. Innocuousness of the limited reuse of injection materials by insulin-dependent diabetics. Ann Endocrinol. 1986;47(2):124-7.

239. Poteet GW, Reinert B, Ptak HE. Outcome of multiple usage of disposable syringes in the insulin-requiring diabetic. Nurs Res. 1987;36(6):350-2. DOI: 10.1097/00006199-198711000-00008

240. Misnikova, Dreval A, Gubkina V, Rusanova E. The Risks of Repeated Use of Insulin Pen Needles in Patients with Diabetes Mellitus. J Diabetol. 2021;2(1):2. DOI: 10.4103/2078-7685.197782

241. van Munster HE, van de Sande CP, Voorhoeve PG, van Alfen-van der Velden JA. Dermatological complications of insulin therapy in children with type 1 diabetes. Eur Diabetes Nurs. noviembre de 2014;11(3):79-84. DOI: 10.1002/EDN.255

242. Vardar B, Kizilci S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. Diabetes Res Clin Pract. agosto de 2007;77(2):231-6. DOI: 10.1016/J.DIABRES.2006.12.023

243. Schmeisl GW, Drobinski E. Association between Injection Technique, Blood Glucose Excursions and Lipohypertrophy. Diabetes Stoffwechs Herz. 2009;18(4):251-8.

244. De Coninck C, Frid A, Gaspar R, Hicks D, Hirsch L, Kreugel G, et al. Results and analysis of the 2008-2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey. J Diabetes. septiembre de 2010;2(3):168-79. DOI: 10.1111/J.1753-0407.2010.00077.X

245. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. Diabetes Metab. octubre de 2013;39(5):445-53. DOI: 10.1016/J.DIABET.2013.05.006

246. Ginsberg BH, Parkes JL, Sparacino C. The kinetics of insulin administration by insulin pens. Horm Metab Res. diciembre de 1994;26(12):584-7. DOI: 10.1055/s-2007-1001764

247. Annersten M, Frid A. Insulin pens dribble from the tip of the needle after injection. Pract Diabetes Int. junio de 2000;17(4):109-11. DOI: 10.1002/1528-252X(200006)17:4%3C109::AID-PDI42%3E3.0.CO;2-N

248. Chantelau E, Spraul M, Mühlhauser I, Gause R, Berger M. Long-term safety, efficacy and side-effects of continuous subcutaneous insulin infusion treatment for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a one centre experience. Diabetologia. julio de 1989;32(7):421-6. DOI: 10.1007/BF00271261

249. Frid AH, Kreugel G, Grassi G, Halimi S, Hicks D, Hirsch LJ, et al. New Insulin Delivery Recommendations. Mayo Clin Proc. septiembre de 2016;91(9):1231-55. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.06.010

250. Schuler-Lüttmann S, Mönnig G, Enbergs A, Schulte H, Breithardt G, Assmann G, et al. Insulin-Like Growth Factor–Binding Protein-3 Is Associated With the Presence and Extent of Coronary Arteriosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. abril de 2000 [citado 4 de diciembre de 2023];20(4). Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.ATV.20.4.e10DOI: 10.1161/01.ATV.20.4.e10

251. Johansson G. Insulin resistance and IGF-I sensitivity in vascular cells - impact of hybrid receptors: with special regard to diabetes. Linköping: Linköping University, Faculty of Health Sciences; 2009. DOI: 978-91-7393-597-5

252. Chowdhury TA, Escudier V. Poor glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy. BMJ. 16 de agosto de 2003;327(7411):383-4. DOI: 10.1136/bmj.327.7411.383

253. Torrance T, Franklin V, Greene S. Insulin pumps. Arch Dis Child. noviembre de 2003;88(11):949-53. DOI: 10.1136/adc.88.11.949

254. Strauss K, Gols HD, Hannet I, Partanen T, Frid A. A pan-European epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes. Pract Diabetes Int. abril de 2002;19(3):71-6. DOI: 10.1002/pdi.314

255. Cefalu WT, Mathieu C, Davidson J, Freemantle N, Gough S, Canovatchel W, et al. Patients' perceptions of subcutaneous insulin in the OPTIMIZE study: a multicenter follow-up study. Diabetes Technol Ther. febrero de 2008;10(1):25-38. DOI: 10.1089/dia.2008.0249

256. ter Braak EW, Woodworth JR, Bianchi R, Cerimele B, Erkelens DW, Thijssen JH, et al. Injection site effects on the pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro and regular insulin. Diabetes Care. diciembre de 1996;19(12):1437-40. DOI: 10.2337/diacare.19.12.1437

257. Janež A, Guja C, Mitrakou A, Lalic N, Tankova T, Czupryniak L, et al. Insulin Therapy in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: a Narrative Review. Diabetes Ther. febrero de 2020;11(2):387-409. DOI: 10.1007/s13300-019-00743-7

258. Cardona-Hernandez R, Schwandt A, Alkandari H, Bratke H, Chobot A, Coles N, et al. Glycemic Outcome Associated With Insulin Pump and Glucose Sensor Use in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. Data From the International Pediatric Registry SWEET. Diabetes Care. 1 de mayo de 2021;44(5):1176-84. DOI: 10.2337/dc20-1674

259. Szadkowska A, Czyżewska K, Pietrzak I, Mianowska B, Jarosz-Chobot P, Myśliwiec M. Hypoglycaemia unawareness in patients with type 1 diabetes. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2018;2018(3):126-34. DOI: 10.5114/pedm.2018.80994

260. Yapanis M, James S, Craig ME, O'Neal D, Ekinci EI. Complications of Diabetes and Metrics of Glycemic Management Derived From Continuous Glucose Monitoring. J Clin Endocrinol Metab. 17 de mayo de 2022;107(6):e2221-36. DOI: 10.1210/clinem/dgac034

261. Van der Schueren B, Ellis D, Faradji RN, Al-Ozairi E, Rosen J, Mathieu C. Obesity in people living with type 1 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. noviembre de 2021;9(11):776-85. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00246-1

262. Nally LM, Sherr JL, Van Name MA, Patel AD, Tamborlane WV. Pharmacologic treatment options for type 1 diabetes: what's new? Expert Rev Clin Pharmacol. mayo de 2019;12(5):471-9. DOI: 10.1080/17512433.2019.1597705

263. Kielgast U, Holst JJ, Madsbad S. Antidiabetic actions of endogenous and exogenous GLP-1 in type 1 diabetic patients with and without residual β-cell function. Diabetes. mayo de 2011;60(5):1599-607. DOI: 10.2337/db10-1790

264. Kjems LL, Holst JJ, Vølund A, Madsbad S. The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. Diabetes. febrero de 2003;52(2):380-6. DOI: 10.2337/diabetes.52.2.380

265. Kuhadiya ND, Dhindsa S, Ghanim H, Mehta A, Makdissi A, Batra M, et al. Addition of Liraglutide to Insulin in Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of 12 Weeks. Diabetes Care. junio de 2016;39(6):1027-35. DOI: 10.2337/dc15-1136

266. Rother KI, Spain LM, Wesley RA, Digon BJ 3rd, Baron A, Chen K, et al. Effects of exenatide alone and in combination with daclizumab on beta-cell function in long-standing type 1 diabetes. Diabetes Care. diciembre de 2009;32(12):2251-7. DOI: 10.2337/dc09-0773

267. Sarkar G, Alattar M, Brown RJ, Quon MJ, Harlan DM, Rother KI. Exenatide treatment for 6 months improves insulin sensitivity in adults with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2014;37(3):666-70. DOI: 10.2337/dc13-1473

268. Frandsen CS, Dejgaard TF, Holst JJ, Andersen HU, Thorsteinsson B, Madsbad S. Twelve-Week Treatment With Liraglutide as Add-on to Insulin in Normal-Weight Patients With Poorly Controlled Type 1 Diabetes: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Parallel Study. Diabetes Care. diciembre de 2015;38(12):2250-7. DOI: 10.2337/dc15-1037

269. Dejgaard TF, Frandsen CS, Hansen TS, Almdal T, Urhammer S, Pedersen-Bjergaard U, et al. Efficacy and safety of liraglutide for overweight adult patients with type 1 diabetes and insufficient glycaemic control (Lira-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. marzo de 2016;4(3):221-32. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00436-2

270. Hari Kumar KVS, Shaikh A, Prusty P. Addition of exenatide or sitagliptin to insulin in new onset type 1 diabetes: a randomized, open label study. Diabetes Res Clin Pract. mayo de 2013;100(2):e55-8. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.01.020

271. Hamamoto Y, Mori K, Honjo S, et al. One-year effects of liraglutide on pancreatic beta cell function and glycemic control in Japanese type 1 diabetes with residual insulin secretion. Diabetologia. 2012;55:S300.

272. Del Olmo-Garcia MI, Merino-Torres JF. GLP-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. J Diabetes Res. 2 de abril de 2018;2018:1-12. DOI: 10.1155/2018/4020492

273. Ferhatbegović L, Mršić D, Macić-Džanković A. The benefits of GLP1 receptors in cardiovascular diseases. Front Clin Diabetes Healthc. 8 de diciembre de 2023;4:1293926. DOI: 10.3389/fcdhc.2023.1293926

274. Seguí Díaz M. Uso de inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 en pacientes con diabetes en situaciones especiales. Med Fam SEMERGEN. junio de 2018;44:18-25. DOI: 10.1016/S1138-3593(18)30371-X

275. National Institute for Health and Care Excelence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28]. NICE; 2022.

276. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary. Endocr Pract. febrero de 2017;23(2):207-38. DOI: 10.4158/EP161682.CS

277. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. Edinburgh: SIGN; 2017.

278. CADTH. New drugs for type 2 diabetes: second-line therapy – science report. Ottawa: CADTH; 2017.

279. Farngren J, Persson M, Schweizer A, Foley JE, Ahrén B. Vildagliptin reduces glucagon during hyperglycemia and sustains glucagon counterregulation during hypoglycemia in type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. octubre de 2012;97(10):3799-806. DOI: 10.1210/jc.2012-2332

280. George PS, McCrimmon RJ. Saxagliptin co-therapy in C-peptide negative Type 1 diabetes does not improve counter-regulatory responses to hypoglycaemia. Diabet Med. septiembre de 2016;33(9):1283-90. DOI: 10.1111/dme.13046

281. Garg SK, Moser EG, Bode BW, Klaff LJ, Hiatt WR, Beatson C, et al. Effect of sitagliptin on post-prandial glucagon and GLP-1 levels in patients with type 1 diabetes: investigator-initiated, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Endocr Pract. 2013;19(1):19-28. DOI: 10.4158/EP12100.OR

282. Zhao Y, Yang L, Xiang Y, Liu L, Huang G, Long Z, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains β-cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. J Clin Endocrinol Metab. mayo de 2014;99(5):E876-80. DOI: 10.1210/jc.2013-3633

283. Ellis SL, Moser EG, Snell-Bergeon JK, Rodionova AS, Hazenfield RM, Garg SK. Effect of sitagliptin on glucose control in adult patients with Type 1 diabetes: a pilot, double-blind, randomized, crossover trial. Diabet Med. octubre de 2011;28(10):1176-81. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03331.x

284. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. Endocr Rev. 28 de enero de 2021;42(1):77-96. DOI: 10.1210/endrev/bnaa023

285. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 7 de junio de 2016;164(11):740-51. DOI: 10.7326/M15-2650

286. Gomez-Peralta F, Escalada San Martín FJ, Menéndez Torre E, Mata Cases M, Ferrer García JC, Ezkurra Loiola P, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018. Endocrinol Diabetes Nutr. diciembre de 2018;65(10):611-24. DOI: 10.1016/j.endinu.2018.08.004

287. Anderson JJA, Couper JJ, Giles LC, Leggett CE, Gent R, Coppin B, et al. Effect of Metformin on Vascular Function in Children With Type 1 Diabetes: A 12-Month Randomized Controlled Trial. J Clin Endocrinol Metab. diciembre de 2017;102(12):4448-56. DOI: 10.1210/jc.2017-00781

288. Bjornstad P, Schäfer M, Truong U, Cree-Green M, Laura P, Baumgartner A, et al. Metformin improves insulin sensitivity and vascular health in youth with type 1 diabetes mellitus: randomized controlled trial. Circulación. 2018; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035525

289. Codner E, Iñíguez G, López P, Mujica V, Eyzaguirre FC, Asenjo S, et al. Metformin for the treatment of hyperandrogenism in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Horm Res Paediatr. 2013;80(5):343-9. DOI: 10.1159/000355513

290. Cree-Green M, Bergman BC, Cengiz E, Fox LA, Hannon TS, Miller K, et al. Metformin Improves Peripheral Insulin Sensitivity in Youth With Type 1 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. agosto de 2019;104(8):3265-78. DOI: 10.1210/jc.2019-00129

291. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, Finegood D, Daneman D. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. Diabetes Care. enero de 2003;26(1):138-43. DOI: 10.2337/diacare.26.1.138

292. Libman IM, Miller KM, DiMeglio LA, Bethin KE, Katz ML, Shah A, et al. Effect of Metformin Added to Insulin on Glycemic Control Among Overweight/Obese Adolescents With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. JAMA. diciembre de 2015;314(21):2241-50. DOI: 10.1001/jama.2015.16174

293. Nadeau KJ, Chow K, Alam S, Lindquist K, Campbell S, McFann K, et al. Effects of low dose metformin in adolescents with type I diabetes mellitus: a randomized, double-blinded placebo-controlled study. Pediatr Diabetes. mayo de 2015;16(3):196-203. DOI: 10.1111/pedi.12140

294. Nwosu BU, Maranda L, Cullen K, Greenman L, Fleshman J, McShea N, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Adjunctive Metformin Therapy in Overweight/Obese Youth with Type 1 Diabetes. PLOS ONE. 2015;10(9):e0137525. DOI: 10.1371/journal.pone.0137525

295. Särnblad S, Kroon M, Aman J. Metformin as additional therapy in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: randomised placebo-controlled trial with aspects on insulin sensitivity. Eur J Endocrinol. octubre de 2003;149(4):323-9. DOI: 10.1530/eje.0.1490323

296. Burchardt P, Zawada A, Kaczmarek J, Marcinkaniec J, Wysocki H, Wierusz-Wysocka B, et al. Association between adjunctive metformin therapy in young type 1 diabetes patients with excess body fat and reduction of carotid intima-media thickness. Pol Arch Intern Med. agosto de 2016;126(7-8):514-20. DOI: 10.20452/pamw.3527

297. Burchardt P, Zawada A, Tabaczewski P, Naskr\c et D, Kaczmarek J, Marcinkaniec J, et al. Metformin added to intensive insulin therapy reduces plasma levels of glycated but not oxidized low-density lipoprotein in young patients with type 1 diabetes and obesity in comparison with insulin alone: a pilot study. Pol Arch Intern Med. 2013;123(10):526-32. DOI: 10.20452/pamw.1925

298. Jacobsen IB, Henriksen JE, Beck-Nielsen H. The effect of metformin in overweight patients with type 1 diabetes and poor metabolic control. Basic Clin Pharmacol Toxicol. septiembre de 2009;105(3):145-9. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2009.00380.x

299. Khan ASA, McLoughney CR, Ahmed AB. The effect of metformin on blood glucose control in overweight patients with Type 1 diabetes. Diabet Med. octubre de 2006;23(10):1079-84. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01966.x

300. Lund SS, Tarnow L, Astrup AS, Hovind P, Jacobsen PK, Alibegovic AC, et al. Effect of adjunct metformin treatment in patients with type-1 diabetes and persistent inadequate glycaemic control. A randomized study. PLOS ONE. 2008;3(10):e3363. DOI: 10.1371/journal.pone.0003363

301. Lund SS, Tarnow L, Astrup AS, Hovind P, Jacobsen PK, Alibegovic AC, et al. Effect of adjunct metformin treatment on levels of plasma lipids in patients with type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab. octubre de 2009;11(10):966-77. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2009.01079.x

302. Meyer L, Bohme P, Delbachian I, Lehert P, Cugnardey N, Drouin P, et al. The benefits of metformin therapy during continuous subcutaneous insulin infusion treatment of type 1 diabetic patients. Diabetes Care. diciembre de 2002;25(12):2153-8. DOI: 10.2337/diacare.25.12.2153

303. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, Brouwers MCGJ, Greenlaw N, Tillin T, et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. agosto de 2017;5(8):597-609. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30194-8

304. Zawada A, Naskr\c et D, Burchardt P, Niedźwiecki P, Pi\laciński S, Wierusz-Wysocka B, et al. Metformin added to intensive insulin therapy improves metabolic control in patients with type 1 diabetes and excess body fat. Pol Arch Intern Med. mayo de 2018;128(5):294-300. DOI: 10.20452/pamw.4241

305. Li M, Liu Z, Yang X, Zhang J, Han M, Zhang Y, et al. The effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors as an adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes assessed by continuous glucose monitoring: A systematic review and meta-analysis. J Diabetes Complications. diciembre de 2023;37(12):108632. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108632

306. Popovic DS, Karakasis P, Koufakis T, Fragakis N, Papanas N, Mitrovic M, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on continuous glucose monitoring metrics, as adjunctive to insulin in adults with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. Metab - Clin Exp [Internet]. 1 de abril de 2024 [citado 29 de julio de 2024];153. Disponible en: https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(24)00017-9/abstractDOI: 10.1016/j.metabol.2024.155791

307. Rao L, Ren C, Luo S, Huang C, Li X. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors as an add-on therapy to insulin for type 1 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Diabetol. julio de 2021;58(7):869-80. DOI: 10.1007/s00592-021-01686-x

308. Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, Wild SH, Lindsay RS, Chalmers J, et al. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. PLOS Med. 2012;9(10):e1001321. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001321

309. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. julio de 2014;37(7):2034-54. DOI: 10.2337/dc14-1140

310. Barrett EJ, Liu Z, Khamaisi M, King GL, Klein R, Klein BEK, et al. Diabetic Microvascular Disease: An Endocrine Society Scientific Statement. J Clin Endocrinol Metab. 1 de diciembre de 2017;102(12):4343-410. DOI: 10.1210/jc.2017-01922

311. Bjornstad P, Donaghue KC, Maahs DM. Macrovascular disease and risk factors in youth with type 1 diabetes: time to be more attentive to treatment? Lancet Diabetes Endocrinol. octubre de 2018;6(10):809-20. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30035-4

312. Nicolaas C. Schaper, Jaap J. van Netten, Jan Apelqvist, Sicco A. Bus, Robert Fitridge, Fran Game, Matilde Monteiro-Soares, Eric Senneville, on behalf of the IWGDF Editorial Board.

Practical Guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease. IWGDF 2023 update. [Internet]. Disponible en: https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2023/07/IWGDF-2023-01-Practical-Guidelines.pdf

313. Smith-Palmer J, Bae JP, Boye KS, Norrbacka K, Hunt B, Valentine WJ. Evaluating health-related quality of life in type 1 diabetes: a systematic literature review of utilities for adults with type 1 diabetes. Clin Outcomes Res CEOR. 2016;8:559-71. DOI: 10.2147/CEOR.S114699

314. Morgan E, Cardwell CR, Black CJ, McCance DR, Patterson CC. Excess mortality in Type 1 diabetes diagnosed in childhood and adolescence: a systematic review of population-based cohorts. Acta Diabetol. agosto de 2015;52(4):801-7. DOI: 10.1007/s00592-014-0702-z

315. Bächle C, Icks A, Straßburger K, Flechtner-Mors M, Hungele A, Beyer P, et al. Direct diabetes-related costs in young patients with early-onset, long-lasting type 1 diabetes. PLOS ONE. 2013;8(8):e70567. DOI: 10.1371/journal.pone.0070567

316. Pendley JS. Peer and Family Support in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. J Pediatr Psychol. 1 de julio de 2002;27(5):429-38. DOI: 10.1093/jpepsy/27.5.429

317. Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. J Diabetes. abril de 2017;9(4):320-4. DOI: 10.1111/1753-0407.12524

318. Alvarado-Martel D, Ruiz Fernández MÁ, Cuadrado Vigaray M, Carrillo A, Boronat M, Expósito Montesdeoca A, et al. Identification of Psychological Factors Associated with Adherence to Self-Care Behaviors amongst Patients with Type 1 Diabetes. J Diabetes Res. 14 de agosto de 2019;2019:1-9. DOI: 10.1155/2019/6271591

319. Bandura A. Social cognitive theory of self-regulation. Organ Behav Hum Decis Process. diciembre de 1991;50(2):248-87. DOI: 10.1016/0749-5978(91)90022-L

320. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hosey GM, Jensen B, et al. National Standards for Diabetes Self-Management Education. Diabetes Care. 1 de enero de 2010;33(Supplement_1):S89-96. DOI: 10.2337/dc10-S089

321. American Diabetes Association. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. enero de 2022;45(Supplement_1):S60-82. DOI: 10.2337/dc22-S005

322. Chrvala CA, Sherr D, Lipman RD. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the effect on glycemic control. Patient Educ Couns. junio de 2016;99(6):926-43. DOI: 10.1016/j.pec.2015.11.003

323. Montilla-Pérez M, Mena-López N, López-de-Andrés A. Efectividad de la educación diabetológica sistematizada en niños que debutan con Diabetes Mellitus tipo 1. Index Enferm. junio de 2012;21(1-2):18-22. DOI: 10.4321/S1132-12962012000100005

324. Sherifali D, Berard LD, Gucciardi E, MacDonald B, MacNeill G. Self-Management Education and Support. Can J Diabetes. abril de 2018;42:S36-41. DOI: 10.1016/j.jcjd.2017.10.006

325. Pillay J, Armstrong MJ, Butalia S, Donovan LE, Sigal RJ, Vandermeer B, et al. Behavioral Programs for Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 1 de diciembre de 2015;163(11):848-60. DOI: 10.7326/M15-1400

326. Worswick J, Wayne SC, Bennett R, Fiander M, Mayhew A, Weir MC, et al. Improving quality of care for persons with diabetes: an overview of systematic reviews - what does the evidence tell us? Syst Rev. diciembre de 2013;2(1):26. DOI: 10.1186/2046-4053-2-26

327. O'Hara MC, Hynes L, O'Donnell M, Nery N, Byrne M, Heller SR, et al. A systematic review of interventions to improve outcomes for young adults with Type 1 diabetes. Diabet Med. junio de 2017;34(6):753-69. DOI: 10.1111/dme.13276

328. Viana LV, Gomes MB, Zajdenverg L, Pavin EJ, Azevedo MJ. Interventions to improve patients' compliance with therapies aimed at lowering glycated hemoglobin (HbA1c) in type 1 diabetes: systematic review and meta-analyses of randomized controlled clinical trials of psychological, telecare, and educational interventions. Trials. diciembre de 2016;17(1):94. DOI: 10.1186/s13063-016-1207-6

329. Davis J, Fischl AH, Beck J, Browning L, Carter A, Condon JE, et al. 2022 National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. Sci Diabetes Self-Manag Care. febrero de 2022;48(1):44-59. DOI: 10.1177/26350106211072203

330. National Institute for Health and Care Excelence. Type 1 diabetes in adults: Quality standard [Internet]. 2023 p. 1-37. Report No.: QS208. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/qs208 ©

331. Federación Española de Diabetes. Informe sobre el impacto económico de la diabetes tipo 2 en España. 2021.

332. The Community Preventive Services Task Force. Task Force Recommends Team-Based Care for Diabetes Management. [Internet]. 2018. Disponible en: https://www.thecommunityguide.org/content/task-force-recommends-team-based-care-diabetes-management

333. Beck J, Greenwood DA, Blanton L, Bollinger ST, Butcher MK, Condon JE, et al. 2017 National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. Diabetes Educ. febrero de 2020;46(1):46-61. DOI: 10.1177/0145721719897952

334. Sánchez-Hernández RM, Alvarado-Martel D, López-Plasencia Y, Carrillo-Domínguez A, Jiménez-Rodríguez A, Rodríguez-Cordero J, et al. Assessment of Alimentación Normal con Ajuste de Insulina (ANAIS), a Spanish version of the DAFNE programme, in people with Type 1 diabetes: a randomized controlled parallel trial. Diabet Med. agosto de 2019;36(8):1037-45. DOI: 10.1111/dme.13984

335. Dobson R, Whittaker R, Jiang Y, Maddison R, Shepherd M, McNamara C, et al. Effectiveness of text message based, diabetes self management support programme (SMS4BG): two arm, parallel randomised controlled trial. BMJ. 17 de mayo de 2018;k1959. DOI: 10.1136/bmj.k1959

336. Trento M, Trinetta A, Kucich C, Grassi G, Passera P, Gennari S, et al. Carbohydrate counting improves coping ability and metabolic control in patients with Type 1 diabetes managed by Group Care. J Endocrinol Invest. febrero de 2011;34(2):101-5. DOI: 10.1007/BF03347038

337. Coates V, Chaney D, Bunting B, Shorter G, Shevlin M, McDougal A, et al. Evaluation of the Effectiveness of a Structured Diabetes Education Programme (CHOICE) on Clinical Outcomes for Adolescents with Type 1 Diabetes: A Randomised Controlled Trial. J Diabetes Metab [Internet]. 2013 [citado 15 de noviembre de 2023];04(06). Disponible en:

https://www.omicsonline.org/2155-6156/2155-6156-4-280.php?aid=16557DOI: 10.4172/2155-6156.1000280

338. Price KJ, Knowles JA, Fox M, Wales JKH, Heller S, Eiser C, et al. Effectiveness of the Kids in Control of Food (KIC k– OFF) structured education course for 11–16 year olds with Type 1 diabetes. Diabet Med. febrero de 2016;33(2):192-203. DOI: 10.1111/dme.12881

339. Christie D, Thompson R, Sawtell M, Allen E, Cairns J, Smith F, et al. Structured, intensive education maximising engagement, motivation and long-term change for children and young people with diabetes: A cluster randomised controlled trial with integral process and economic evaluation - The CASCADE study. Health Technol Assess. 2014;18(20):1-202. DOI: 10.3310/hta18200

340. Gregory JW, Townson J, Channon S, Cohen D, Longo M, Davies J, et al. Effectiveness of home or hospital initiation of treatment at diagnosis for children with type 1 diabetes (DECIDE trial): a multicentre individually randomised controlled trial. BMJ Open. diciembre de 2019;9(12):e032317. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-032317

341. Katz ML, Volkening LK, Butler DA, Anderson BJ, Laffel LM. Family-based psychoeducation and care ambassador intervention to improve glycemic control in youth with type 1 diabetes: a randomized trial: Psychoeducation and care ambassador trial. Pediatr Diabetes. marzo de 2014;15(2):142-50. DOI: 10.1111/pedi.12065

342. Murphy HR, Wadham C, Hassler-Hurst J, Rayman G, Skinner TC, on behalf of Families and Adolescents Communication and Teamwork Study (FACTS) Group. Randomized trial of a diabetes self-management education and family teamwork intervention in adolescents with Type 1 diabetes. Diabet Med [Internet]. agosto de 2012 [citado 15 de noviembre de 2023];29(8). Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-5491.2012.03683.xDOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03683.x

343. Grey M, Whittemore R, Jeon S, Murphy K, Faulkner MS, Delamater A, et al. Internet Psycho-Education Programs Improve Outcomes in Youth With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 1 de septiembre de 2013;36(9):2475-82. DOI: 10.2337/dc12-2199

344. Geremia C, Fornari A, Tschiedel B. Comparison of the effect of a compact vs a conventional, long-term education program on metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes: A pilot, randomized clinical trial. Pediatr Diabetes. septiembre de 2019;20(6):778-84. DOI: 10.1111/pedi.12879

345. Brorsson AL, Leksell J, Andersson Franko M, Lindholm Olinder A. A person-centered education for adolescents with type 1 diabetes—A randomized controlled trial. Pediatr Diabetes. noviembre de 2019;20(7):986-96. DOI: 10.1111/pedi.12888

346. Husted GR, Thorsteinsson B, Esbensen BA, Gluud C, Winkel P, Hommel E, et al. Effect of guided self-determination youth intervention integrated into outpatient visits versus treatment as usual on glycemic control and life skills: a randomized clinical trial in adolescents with type 1 diabetes. Trials. agosto de 2014;15:321. DOI: 10.1186/1745-6215-15-321

347. Henkemans OAB, Bierman BPB, Janssen J, Looije R, Neerincx MA, Van Dooren MMM, et al. Design and evaluation of a personal robot playing a self-management education game with children with diabetes type 1. Int J Hum-Comput Stud. octubre de 2017;106:63-76. DOI: 10.1016/j.ijhcs.2017.06.001

348. Majumdar I, Bethin K, Quattrin T. Weight trajectory of youth with new-onset type 1 diabetes comparing standard and enhanced dietary education. Endocrine. mayo de 2015;49(1):155-62. DOI: 10.1007/s12020-014-0469-6

349. Dłużniak-Gołaska K, Panczyk M, Szypowska A, Sińska B, Szostak-Węgierek D. Interactive Nutrition Education Is More Effective in Terms of Improved Levels of Glycated Hemoglobin in Adolescent Patients with Poorly Controlled Type 1 Diabetes – A Randomized Study. Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther. diciembre de 2019;Volume 12:2619-31. DOI: 10.2147/DMSO.S229246

350. Dinneen SF, O'Hara MC, Byrne M, Smith D, Courtney CH, McGurk C, et al. Group follow-up compared to individual clinic visits after structured education for type 1 diabetes: A cluster randomised controlled trial. Diabetes Res Clin Pract. abril de 2013;100(1):29-38. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.01.017

351. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. BMJ. 5 de octubre de 2002;325(7367):746. DOI: 10.1136/bmj.325.7367.746

352. Holmes CS, Chen R, Mackey E, Grey M, Streisand R. Randomized Clinical Trial of Clinic-Integrated, Low-Intensity Treatment to Prevent Deterioration of Disease Care in Adolescents With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 1 de junio de 2014;37(6):1535-43. DOI: 10.2337/dc13-1053

353. Noyes J, Allen D, Carter C, Edwards D, Edwards RT, Russell D, et al. Standardised self-management kits for children with type 1 diabetes: pragmatic randomised trial of effectiveness and cost-effectiveness. BMJ Open. marzo de 2020;10(3):e032163. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-032163

354. Hermanns N, Kulzer B, Ehrmann D, Bergis-Jurgan N, Haak T. The effect of a diabetes education programme (PRIMAS) for people with type 1 diabetes: Results of a randomized trial. Diabetes Res Clin Pract. diciembre de 2013;102(3):149-57. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.10.009

355. Fisher L, Hessler D, Polonsky WH, Masharani U, Guzman S, Bowyer V, et al. T1-REDEEM: A Randomized Controlled Trial to Reduce Diabetes Distress Among Adults With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 1 de septiembre de 2018;41(9):1862-9. DOI: 10.2337/dc18-0391

356. Grey M, Jaser SS, Whittemore R, Jeon S, Lindemann E. Coping Skills Training for Parents of Children With Type 1 Diabetes: 12-Month Outcomes. Nurs Res. mayo de 2011;60(3):173-81. DOI: 10.1097/NNR.0b013e3182159c8f

357. Albanese-O'Neill A, Schatz DA, Thomas N, Bernhardt JM, Cook CL, Haller MJ, et al. Designing online and mobile diabetes education for fathers of children with type 1 diabetes: Mixed methods study. J Med Internet Res Diabetes. 2019;4(3):1-12. DOI: 10.2196/13724

358. Cai RA, Holt RIG, Casdagli L, Viner RM, Thompson R, Barnard K, et al. Development of an acceptable and feasible self-management group for children, young people and families living with Type 1 diabetes. Diabet Med. 2017;34(6):813-20. DOI: 10.1111/dme.13341

359. Coates V, Horigan G, Carey M, Davies M. Using qualitative data to enhance our understanding of the reasons young people decline Structured Diabetes Education programmes. J Clin Nurs. 2018;27(15-16):3139-47. DOI: 10.1111/jocn.14508

360. Casey D, O'Hara MC, Meehan B, Byrne M, Dinneen SF, Murphy K. A Mixed Methods Study Exploring the Factors and Behaviors That Affect Glycemic Control Following a Structured Education Program: The Irish DAFNE Study. J Mix Methods Res. 2014;10(2):182-203. DOI: 10.1177/1558689814547579

361. Snow R, Humphrey C, Sandall J. What happens When patients know more than their doctors? Experiences of health interactions after diabetes patient education: A qualitative patient-led study. BMJ Open. 2013;3(11):1-8. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003583

362. Harris S, Miller A, Amiel S, Mulnier H. Characterization of Adults With Type 1 Diabetes Not Attending Self-Management Education Courses: The Barriers to Uptake of Type 1 Diabetes Education (BUD1E) Study. Qual Health Res. 2019;29(8):1174-85. DOI: 10.1177/1049732318823718

363. Murphy K, Casey D, Dinneen S, Lawton J, Brown F. Participants' perceptions of the factors that influence Diabetes Self-Management Following a Structured Education (DAFNE) programme. J Clin Nurs. 2011;20(9-10):1282-92. DOI: 10.1111/j.1365-2702.2010.03564.x

364. Rankin D, Cooke DD, Clark M, Heller S, Elliott J, Lawton J. How and why do patients with Type1 diabetes sustain their use of flexible intensive insulin therapy? A qualitative longitudinal investigation of patients' self-management practices following attendance at a Dose Adjustment for Normal Eating (DAFNE) course. Diabet Med. 2011;28(5):532-8. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03243.x

365. Shuttlewood E, De Zoysa N, Rankin D, Amiel S. A qualitative evaluation of DAFNE-HART: A psychoeducational programme to restore hypoglycaemia awareness. Diabetes Res Clin Pract. 2015;109(2):347-54. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.05.034

366. Taha N, Mesbah N, Rahme Z, Omar D, Sukkar F. Piloting a Culturally Adapted Arabic Structured Small-Group Education Program for Adolescents with Type 1 Diabetes. Med Princ Pract. 2020;29(2):142-9. DOI: 10.1159/000503084

367. Xie Y, Liu F, Huang F, Lan C, Guo J, He J, et al. Establishment of a type 1 diabetes structured education programme suitable for Chinese patients: Type 1 diabetes education in lifestyle and self adjustment (TELSA). BMC Endocr Disord. 2020;20(1):1-10. DOI: 10.1186/s12902-020-0514-9

368. Casey D, Murphy K, Lawton J, White F, Dineen S. A longitudinal qualitative study examining the factors impacting on the ability of persons with T1DM to assimilate the Dose Adjustment for Normal Eating (DAFNE) principles into daily living and how these factors change over time. BMC Public Health. 2011;11(1):672. DOI: 10.1186/1471-2458-11-672

369. Ng AH, Greenwood DA, Iacob E, Allen NA, Ferrer M, Rodriguez B, et al. Examining a Continuous Glucose Monitoring Plus Online Peer Support Community Intervention to Support Hispanic Adults With Type 2 Diabetes: Protocol for a Mixed Methods Feasibility Study. J Med Internet Res Res Protoc. 24 de febrero de 2022;11(2):e31595. DOI: 10.2196/31595

370. Nicholas DB, Fellner KD, Frank M, Small M, Hetherington R, Slater R, et al. Evaluation of an Online Education and Support Intervention for Adolescents With Diabetes. Soc Work Health Care. 2012;51(9):815-27. DOI: 10.1080/00981389.2012.699507

371. Fredrix M, Byrne M, Dinneen S, McSharry J. 'It's an important part, but I am not quite sure that it is working': educators' perspectives on the implementation of goal-setting within the 'DAFNE' diabetes structured education programme. Diabet Med. 2019;36(1):80-7. DOI: 10.1111/dme.13813

372. Horigan G, Davies M, Findlay-White F, Chaney D, Coates V. Reasons why patients referred to diabetes education programmes choose not to attend: a systematic review. Diabet Med. 2017;34(1):14-26. DOI: 10.1111/dme.13120

373. Rankin D, Harden J, Waugh N, Noyes K, Barnard KD, Lawton J. Parents' information and support needs when their child is diagnosed with type 1 diabetes: A qualitative study. Health Expect. 2016;19(3):580-91. DOI: 10.1111/hex.12244

374. Rankin D, Cooke DD, Elliott J, Heller SR, Lawton J. Supporting self-management after attending a structured education programme: A qualitative longitudinal investigation of type 1 diabetes patients experiences and views. BMC Public Health. 2012;12(1):1. DOI: 10.1186/1471-2458-12-652

375. Sanders T, Elliott J, Norman P, Johnson B, Heller S. Experiences of self-management among young adults with Type 1 diabetes in the context of a structured education programme: a qualitative study. Diabet Med. 2018;35(11):1531-7. DOI: 10.1111/dme.13784

376. Serlachius A, Northam E, Frydenberg E, Cameron F. Adapting a generic coping skills programme for adolescents with type 1 diabetes: A qualitative study. J Health Psychol. 2012;17(3):313-23. DOI: 10.1177/1359105311415559

377. Snow R, Sandall J, Humphrey C. Use of clinical targets in diabetes patient education: Qualitative analysis of the expectations and impact of a structured self-management programme in type 1 diabetes. Diabet Med. 2014;31(6):733-8. DOI: 10.1111/dme.12401

378. Sawtell M, Jamieson L, Wiggins M, Smith F, Ingold A, Hargreaves K, et al. Implementing a structured education program for children with diabetes: Lessons learnt from an integrated process evaluation. BMJ Open Diabetes Res Care. 2015;3(1):1-8. DOI: 10.1136/bmjdrc-2014-000065

379. Ramchandani N, Johnson K, Cullen K, Hamm T, Bisordi J, Sullivan-Bolyai S. CDE Perspectives of Providing New-Onset Type 1 Diabetes Education Using Formal Vignettes and Simulation. Diabetes Educ. 2017;43(1):97-104. DOI: 10.1177/0145721716676893

380. Lawton J, Rankin D, Cooke DD, Elliott J, Amiel S, Heller S. Self-treating hypoglycaemia: A longitudinal qualitative investigation of the experiences and views of people with Type 1 diabetes. Diabet Med. 2013;30(2):209-15. DOI: 10.1111/dme.12007

381. Bisio A, Gamarra E, Broglio F, Grassi G. Coping strategies in people with type 1 diabetes on insulin pump treatment. Minerva Endocrinol [Internet]. enero de 2020 [citado 22 de noviembre de 2023];44(4). Disponible en: https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R07Y2019N04A0336DOI: 10.23736/S0391-1977.19.03024-4

382. Song Y, Nam S, Park S, Shin I soo, Ku BJ. The Impact of Social Support on Self-care of Patients With Diabetes: What Is the Effect of Diabetes Type? Systematic Review and Meta-analysis. Diabetes Educ. agosto de 2017;43(4):396-412. DOI: 10.1177/0145721717712457

383. Strom JL, Egede LE. The impact of social support on outcomes in adult patients with type 2 diabetes: a systematic review. Curr Diab Rep. diciembre de 2012;12(6):769-81. DOI: 10.1007/s11892-012-0317-0

384. Lee LT, Bowen PG, Mosley MK, Turner CC. Theory of Planned Behavior: Social Support and Diabetes Self-Management. J Nurse Pract. abril de 2017;13(4):265-70. DOI: 10.1016/j.nurpra.2016.07.013

385. Tan CCL, Cheng KKF, Wang W. Self-care management programme for older adults with diabetes: An integrative literature review. Int J Nurs Pract. mayo de 2015;21(S2):115-24. DOI: 10.1111/ijn.12388

386. Plataforma de organizaciones de pacientes. Impacto y retos de las organizaciones de pacientes en España [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.plataformadepacientes.org

387. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. febrero de 2014;2014(2):CD009122. DOI: 10.1002/14651858.CD009122.pub2

388. Edraki M, Zarei A, Soltanian M, Moravej H. The Effect of Peer Education on Self-Care Behaviors and the Mean of Glycosylated Hemoglobin in Adolescents with Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Clinical Trial. Int J Community Based Nurs Midwifery. julio de 2020;8(3):209-19. DOI: 10.30476/ijcbnm.2020.82296.1051

389. Linden K, Berg M, Adolfsson A, Sparud-Lundin C. Person-centred, web-based support in pregnancy and early motherhood for women with Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Diabet Med. febrero de 2018;35(2):232-41. DOI: 10.1111/dme.13552

390. Hanberger L, Ludvigsson J, Nordfeldt S. Use of a web 2.0 portal to improve education and communication in young patients with families: randomized controlled trial. J Med Internet Res. agosto de 2013;15(8):e175. DOI: 10.2196/jmir.2425

391. Suh S, Jean C, Koo M, Lee SY, Cho MJ, Sim KH, et al. A randomized controlled trial of an internet-based mentoring program for type 1 diabetes patients with inadequate glycemic control. Diabetes Metab. abril de 2014;38(2):134-42. DOI: 10.4093/dmj.2014.38.2.134

392. Biglar Chopoghlo S, Hosseinkhani A, Khedmat L, Zaki-Nejad M, Puryaghoob M. The self-efficacy improvement in adolescent girls with type 1 diabetes mellitus with self-care education through mobile-based social networking. Int J Diabetes Dev Ctries. 2021;41(4):676-82. DOI: 10.1007/s13410-021-00929-5

393. Walker RJ, Smalls BL, Campbell JA, Strom Williams JL, Egede LE. Impact of social determinants of health on outcomes for type 2 diabetes: a systematic review. Endocrine. septiembre de 2014;47(1):29-48. DOI: 10.1007/s12020-014-0195-0

394. Ellis DA, Carcone AI, Naar-King S, Rajkumar D, Palmisano G, Moltz K. Adaptation of an Evidence-Based Diabetes Management Intervention for Delivery in Community Settings: Findings From a Pilot Randomized Effectiveness Trial. J Pediatr Psychol. enero de 2019;44(1):110-25. DOI: 10.1093/jpepsy/jsx144

395. De Wit M, Trief PM, Huber JW, Willaing I. State of the art: understanding and integration of the social context in diabetes care. Diabet Med. marzo de 2020;37(3):473-82. DOI: 10.1111/dme.14226

396. Smith KJ, Béland M, Clyde M, Gariépy G, Pagé V, Badawi G, et al. Association of diabetes with anxiety: A systematic review and meta-analysis. J Psychosom Res. febrero de 2013;74(2):89-99. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2012.11.013

397. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Timothy Garvey W, Karen Lau KH, MacLeod J, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: A consensus report. Diabetes Care. 2019;42(5):731-54. DOI: 10.2337/dci19-0014

398. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Evidence-based European recommendations for the dietary management of diabetes. Diabetologia. 2023;66(6):965-85. DOI: 10.1007/s00125-023-05894-8

399. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. Am J Kidney Dis. 76(3):S1-107.

400. Anderson J, Zeigler J, Deakins D, Floore T, Dillon D, Wood C, et al. Metabolic effects of high-carbohydrate, high-fiber diets for insulin-dependent diabetic individuals. Am J Clin Nutr. noviembre de 1991;54(5):936-43. DOI: 10.1093/ajcn/54.5.936

401. Krebs JD, Parry Strong A, Cresswell P, Reynolds AN, Hanna A, Haeusler S. A randomised trial of the feasibility of a low carbohydrate diet vs standard carbohydrate counting in adults with type 1 diabetes taking body weight into account. Asia Pac J Clin Nutr. 2016;25(1):78-84. DOI: 10.6133/apjcn.2016.25.1.11

402. Marquard J, Stahl A, Lerch C, Wolters M, Grotzke-Leweling M, Mayatepek E, et al. A prospective clinical pilot-trial comparing the effect of an optimized mixed diet versus a flexible low-glycemic index diet on nutrient intake and HbA1c levels in children with type 1 diabetes. J Pediatr Endocrinol Metab. 2011;24(7-8):441-7. DOI: 10.1515/jpem.2011.176

403. Duffus SH, Slaughter JC, Cooley W, Sharif N, Rainer K, Coate KC, et al. A pragmatic low carbohydrate diet intervention changes neither carbohydrate consumption nor glycemia in adolescents and young adults with type 1 diabetes in a randomized trial. Pediatr Diabetes. 2022;23(7):1088-100. DOI: 10.1111/pedi.13407

404. Neuman V, Plachy L, Drnkova L, Pruhova S, Kolouskova S, Obermannova B, et al. Low-carbohydrate diet in children and young people with type 1 diabetes: A randomized controlled trial with cross-over design. Diabetes Res Clin Pract. noviembre de 2024;217:111844. DOI: 10.1016/j.diabres.2024.111844

405. Ranjan A, Schmidt S, Damm-Frydenberg C, Holst JJ, Madsbad S, Nørgaard K. Short-term effects of a low carbohydrate diet on glycaemic variables and cardiovascular risk markers in patients with type 1 diabetes: A randomized open-label crossover trial. Diabetes Obes Metab. octubre de 2017;19(10):1479-84. DOI: 10.1111/dom.12953

406. Schmidt S, Christensen MB, Serifovski N, Damm-Frydenberg C, Jensen JB, Fløyel T, et al. Low versus high carbohydrate diet in type 1 diabetes: A 12-week randomized open-label crossover study. Diabetes Obes Metab. julio de 2019;21(7):1680-8. DOI: 10.1111/dom.13725

407. Sterner Isaksson S, Ólafsdóttir AF, Ivarsson S, Imberg H, Toft E, Hallström S, et al. The effect of carbohydrate intake on glycaemic control in individuals with type 1 diabetes: a

randomised, open-label, crossover trial. Lancet Reg Health - Eur. febrero de 2024;37:100799. DOI: 10.1016/j.lanepe.2023.100799

408. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. Kidney Int. julio de 2002;62(1):220-8. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00421.x

409. Hansen HP, Christensen PK, Tauber-Lassen E, Klausen A, Jensen BR, Parving HH. Low-protein diet and kidney function in insulin-dependent diabetic patients with diabetic nephropathy. Kidney Int. febrero de 1999;55(2):621-8. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.00274.x

410. Ciavarella A, Di Mizio G, Stefoni S, Borgnino LC, Vannini P. Reduced Albuminuria After Dietary Protein Restriction in Insulin-Dependent Diabetic Patients With Clinical Nephropathy. Diabetes Care. 1 de julio de 1987;10(4):407-13. DOI: 10.2337/diacare.10.4.407

411. Brouhard BH, Lagrone L. Effect of dietary protein restriction on functional renal reserve in diabetic nephropathy. Am J Med. octubre de 1990;89(4):427-31. DOI: 10.1016/0002-9343(90)90370-S

412. Raal F, Kalk W, Lawson M, Esser J, Buys R, Fourie L, et al. Effect of moderate dietary protein restriction on the progression of overt diabetic nephropathy: a 6-mo prospective study. Am J Clin Nutr. octubre de 1994;60(4):579-85. DOI: 10.1093/ajcn/60.4.579

413. Yan B, Su X, Xu B, Qiao X, Wang L. Effect of diet protein restriction on progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Cheungpasitporn W, editor. PLOS ONE. 7 de noviembre de 2018;13(11):e0206134. DOI: 10.1371/journal.pone.0206134

414. Venhaus A, Chantelau E. Self-selected unrefined and refined carbohydrate diets do not affect metabolic control in pump-treated diabetic patients. Diabetologia. marzo de 1988;31(3):153-7. DOI: 10.1007/BF00276848

415. Giacco R, Parillo M, Rivellese AA, Lasorella G, Giacco A, D'Episcopo L, et al. Long-term dietary treatment with increased amounts of fiber-rich low-glycemic index natural foods improves blood glucose control and reduces the number of hypoglycemic events in type 1 diabetic patients. Diabetes Care. octubre de 2000;23(10):1461-6. DOI: 10.2337/diacare.23.10.1461

416. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. The Lancet. febrero de 2019;393(10170):434-45. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31809-9

417. Aune D, Keum N, Giovannucci E, Fadnes LT, Boffetta P, Greenwood DC, et al. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. BMJ. 14 de junio de 2016;i2716. DOI: 10.1136/bmj.i2716

418. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Fadnes LT, Keum N, Norat T, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality—a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. Int J Epidemiol. 1 de junio de 2017;46(3):1029-56. DOI: 10.1093/ije/dyw319

419. Kawashima S, Sogi C, Kamimura M, Kikuchi A, Kanno J. Severe growth retardation during carbohydrate restriction in type 1 diabetes mellitus: A case report. Clin Pediatr Endocrinol

Case Rep Clin Investig Off J Jpn Soc Pediatr Endocrinol. 2024;33(3):181-6. DOI: 10.1297/cpe.2024-0003

420. Builes-Montaño CE, Ortiz-Cano NA, Ramirez-Rincón A, Rojas-Henao NA. Efficacy and safety of carbohydrate counting versus other forms of dietary advice in patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. J Hum Nutr Diet. diciembre de 2022;35(6):1030-42. DOI: 10.1111/jhn.13017

421. Scavone G, Manto A, Pitocco D, Gagliardi L, Caputo S, Mancini L, et al. Effect of carbohydrate counting and medical nutritional therapy on glycaemic control in Type 1 diabetic subjects: a pilot study. Diabet Med. 2010;27(4):477-9. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.02963.x

422. Laurenzi A, Bolla AM, Panigoni G, Doria V, Uccellatore A, Peretti E, et al. Effects of carbohydrate counting on glucose control and quality of life over 24 weeks in adult patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, prospective clinical trial (GIOCAR). Diabetes Care. 2011;34(4):823-7. DOI: 10.2337/dc10-1490

423. Gökşen D, Atik Altınok Y, Özen S, Demir G, Darcan Ş. Effects of Carbohydrate Counting Method on Metabolic Control in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 5 de junio de 2014;74-8. DOI: 10.4274/jcrpe.1191

424. Donzeau A, Bonnemaison E, Vautier V, Menut V, Houdon L, Bendelac N, et al. Effects of advanced carbohydrate counting on glucose control and quality of life in children with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. noviembre de 2020;21(7):1240-8. DOI: 10.1111/pedi.13076

425. Enander R, Gundevall C, Strömgren A, Chaplin J, Hanas R. Carbohydrate counting with a bolus calculator improves post-prandial blood glucose levels in children and adolescents with type 1 diabetes using insulin pumps: Carbohydrate counting in children. Pediatr Diabetes. noviembre de 2012;13(7):545-51. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2012.00883.x

426. Alfonsi JE, Choi EEY, Arshad T, Sammott SAS, Pais V, Nguyen C, et al. Carbohydrate Counting App Using Image Recognition for Youth With Type 1 Diabetes: Pilot Randomized Control Trial. J Med Internet Res MHealth UHealth. 28 de octubre de 2020;8(10):e22074. DOI: 10.2196/22074

427. Hommel E, Schmidt S, Vistisen D, Neergaard K, Gribhild M, Almdal T, et al. Effects of advanced carbohydrate counting guided by an automated bolus calculator in Type 1 diabetes mellitus (StenoABC): a 12-month, randomized clinical trial. Diabet Med. mayo de 2017;34(5):708-15. DOI: 10.1111/DME.13275

428. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 1 diabetes in adults : diagnosis and management (NG17) [Internet]. 2018 p. 1-87. Report No.: August 2015. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng17

429. Mendez CE, Umpierrez GE. Management of Type 1 Diabetes in the Hospital Setting. Curr Diab Rep. octubre de 2017;17(10):98. DOI: 10.1007/s11892-017-0919-7

430. Barajas-Galindo DE, Pintor-de La Maza B, Cano-Rodríguez I, Ballesteros-Pomar MD. Valoración de hospitalizaciones en pacientes con diabetes con herramientas de sistemas de información clínica. Endocrinol Diabetes Nutr. junio de 2021;68(6):444-6. DOI: 10.1016/j.endinu.2020.03.009

431. Giwa AM, Ahmed R, Omidian Z, Majety N, Karakus KE, Omer SM, et al. Current understandings of the pathogenesis of type 1 diabetes: Genetics to environment. World J Diabetes. 15 de enero de 2020;11(1):13-25. DOI: 10.4239/wjd.v11.i1.13

432. Piccolo G, De Rose EL, Bassi M, Napoli F, Minuto N, Maghnie M, et al. Infectious diseases associated with pediatric type 1 diabetes mellitus: A narrative review. Front Endocrinol. 24 de agosto de 2022;13:966344. DOI: 10.3389/fendo.2022.966344

433. Codina Marcet M, Minas Ribas. Complicaciones agudas de la diabetes mellitus.cetoacidosis diabética y estado hiperglucémico hiperosmolar en pacientes diabéticos adultos. Manual de Endocrinología y Nutrición. SEEN; 2018.

434. Lázaro Martínez JL, Almaraz MC, Álvarez Hermida Á, Blanes Mompó I, Escudero Rodríguez JR, García Morales EA, et al. Consensus document on actions to prevent and to improve the management of the diabetic foot in Spain. Endocrinol Diabetes Nutr. 2021;68(7):509-13. DOI: 10.1016/J.ENDINU.2020.08.001

435. Farrell K, Holmes-Walker DJ. Mobile phone support is associated with reduced ketoacidosis in young adults. Diabet Med. agosto de 2011;28(8):1001-4. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03302.x

436. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, et al. Care of Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: A statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 1 de enero de 2005;28(1):186-212. DOI: 10.2337/diacare.28.1.186

437. Grupo de trabajo de la Guia Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus Tipo 1 [Internet]. Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias del País Vasco. Vitoria-Gasteiz: Ministerio De Sanidad, Servicios Sociales E Igualdad. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco.; 2012. 345 p. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_513_Diabetes_1_Osteba_compl.pdf

438. Phelan H, Hanas R, Hofer SE, James S, Landry A, Lee W, et al. Sick day management in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. noviembre de 2022;23(7):912-25. DOI: 10.1111/pedi.13415

439. Vitale RJ, Card CE, Lichtman JH, Weyman K, Michaud C, Sikes K, et al. An Effective Diabetic Ketoacidosis Prevention Intervention in Children With Type 1 Diabetes. SAGE Open Nurs. 2018;4:2377960818804742. DOI: 10.1177/2377960818804742

440. Deeb A, Yousef H, Abdelrahman L, Tomy M, Suliman S, Attia S, et al. Implementation of a Diabetes Educator Care Model to Reduce Paediatric Admission for Diabetic Ketoacidosis. J Diabetes Res. 2016;2016:3917806. DOI: 10.1155/2016/3917806

441. Brink SJ. Paediatric and adolescent diabetic ketoacidosis. Pract Diabetes. 2014;31(8):342-347a. DOI: 10.1002/pdi.1899

442. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 1999;15(6):412-26. DOI: 10.1002/(sici)1520-7560(199911/12)15:6%3C412::aid-dmrr72%3E3.0.co;2-8

443. Laffel LMB, Wentzell K, Loughlin C, Tovar A, Moltz K, Brink S. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces

hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. Diabet Med J Br Diabet Assoc. marzo de 2006;23(3):278-84. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01771.x

444. Castellanos L, Tuffaha M, Koren D, Levitsky LL. Management of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. Pediatr Drugs. 1 de agosto de 2020;22(4):357-67. DOI: 10.1007/s40272-020-00397-0

445. Petitti DB, Klingensmith GJ, Bell RA, Andrews JS, Dabelea D, Imperatore G, et al. Glycemic Control in Youth with Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. J Pediatr. noviembre de 2009;155(5):668-672.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.05.025

446. Modern-Day Clinical Course of Type 1 Diabetes Mellitus After 30 Years' Duration: The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Experience (1983-2005). Arch Intern Med. 27 de julio de 2009;169(14):1307. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.193

447. Bryden KS, Dunger DB, Mayou RA, Peveler RC, Neil HAW. Poor Prognosis of Young Adults With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 1 de abril de 2003;26(4):1052-7. DOI: 10.2337/diacare.26.4.1052

448. Daneman D, Nakhlay M. Moving on: transition of teens with type 1 diabetes to adult care. Diabetes Spectr. 2011;24:14-8. DOI: 10.2337/diaspect.24.1.14

449. Peters A, Laffel L, the American Diabetes Association Transitions Working Group. Diabetes Care for Emerging Adults: Recommendations for Transition From Pediatric to Adult Diabetes Care Systems. Diabetes Care. 1 de noviembre de 2011;34(11):2477-85. DOI: 10.2337/dc11-1723

450. Martín-Frías M, Álvarez MA, Yelmo R, Alonso M, Barrio R. Evaluación de la transición desde la Unidad de Diabetes Pediátrica a la de Adultos en adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. An Pediatría. diciembre de 2014;81(6):389-92. DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.10.048

451. Cadario F, Prodam F, Bellone S, Trada M, Binotti M, Trada M, et al. Transition process of patients with type 1 diabetes (T1DM) from paediatric to the adult health care service: a hospital-based approach. Clin Endocrinol (Oxf). septiembre de 2009;71(3):346-50. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03467.x

452. Iversen E, Kolltveit BCH, Hernar I, Mårtensson J, Haugstvedt A. Transition from paediatric to adult care: a qualitative study of the experiences of young adults with type 1 diabetes. Scand J Caring Sci. septiembre de 2019;33(3):723-30. DOI: 10.1111/scs.12668

453. Spaic T, Robinson T, Goldbloom E, Gallego P, Hramiak I, Lawson ML, et al. Closing the Gap: Results of the Multicenter Canadian Randomized Controlled Trial of Structured Transition in Young Adults With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. junio de 2019;42(6):1018-26. DOI: 10.2337/dc18-2187

454. Steinbeck KS, Shrewsbury VA, Harvey V, Mikler K, Donaghue KC, Craig ME, et al. A pilot randomized controlled trial of a post-discharge program to support emerging adults with type 1 diabetes mellitus transition from pediatric to adult care. Pediatr Diabetes. diciembre de 2015;16(8):634-9. DOI: 10.1111/pedi.12229

455. Sequeira PA, Pyatak EA, Weigensberg MJ, Vigen CP, Wood JR, Ruelas V, et al. Let's Empower and Prepare (LEAP): Evaluation of a Structured Transition Program for Young Adults With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. agosto de 2015;38(8):1412-9. DOI: 10.2337/dc14-2577

456. Schmidt S, Herrmann-Garitz C, Bomba F, Thyen U. A multicenter prospective quasi-experimental study on the impact of a transition-oriented generic patient education program on health service participation and quality of life in adolescents and young adults. Patient Educ Couns. marzo de 2016;99(3):421-8. DOI: 10.1016/j.pec.2015.10.024

457. Vidal Flor M, Jansà I Morató M, Roca Espino D, Viñals Domenech C, Quirós López C, Mesa Pineda Á, et al. Resultados de un programa específico y estructurado en la transición de pacientes jóvenes con diabetes tipo 1 desde pediatría a un hospital de adultos. La experiencia de una década. Endocrinol Diabetes Nutr. febrero de 2021;68(2):82-91. DOI: 10.1016/j.endinu.2020.06.001

458. Walsh Ó, Wynne M, O' Donnell M, O'Hara MC, Geoghegan R. The Perceptions of Patients, their Parents and Healthcare Providers on the Transition of Young Adults with Type 1 Diabetes to Adult Services in the West of Ireland. Ir Med J. agosto de 2018;111(7):787.

459. Hanna KM, Woodward J. The transition from pediatric to adult diabetes care services. Clin Nurse Spec. 2013;27(3):132-45. DOI: 10.1097/NUR.0b013e31828c8372

460. Williams S, Shulman R, Allwood Newhook LA, Power H, Guttmann A, Smith S, et al. A province wide review of transition practices for young adult patients with type 1 diabetes. J Eval Clin Pract. febrero de 2021;27(1):111-8. DOI: 10.1111/jep.13399

461. Perry L, Lowe JM, Steinbeck KS, Dunbabin JS. Services doing the best they can: service experiences of young adults with type 1 diabetes mellitus in rural Australia. J Clin Nurs. julio de 2012;21(13-14):1955-63. DOI: 10.1111/j.1365-2702.2011.04012.x

462. Garvey KC, Beste MG, Luff D, Atakov-Castillo A, Wolpert HA, Ritholz MD. Experiences of health care transition voiced by young adults with type 1 diabetes: a qualitative study. Adolesc Health Med Ther. 2014;5:191-8. DOI: 10.2147/AHMT.S67943

463. Butalia S, McGuire KA, Dyjur D, Mercer J, Pacaud D. Youth with diabetes and their parents' perspectives on transition care from pediatric to adult diabetes care services: A qualitative study. Health Sci Rep. septiembre de 2020;3(3):e181. DOI: 10.1002/hsr2.181

464. Pierce JS, Aroian K, Schifano E, Milkes A, Schwindt T, Gannon A, et al. Health Care Transition for Young Adults With Type 1 Diabetes: Stakeholder Engagement for Defining Optimal Outcomes. J Pediatr Psychol. octubre de 2017;42(9):970-82. DOI: 10.1093/jpepsy/jsx076

465. Hilliard ME, Perlus JG, Clark LM, Haynie DL, Plotnick LP, Guttmann-Bauman I, et al. Perspectives from before and after the pediatric to adult care transition: a mixed-methods study in type 1 diabetes. Diabetes Care. febrero de 2014;37(2):346-54. DOI: 10.2337/dc13-1346

466. Leung JMWS, Tang TS, Lim CE, Laffel LM, Amed S. The four I's of adolescent transition in type 1 diabetes care: A qualitative study. Diabet Med. julio de 2021;38(7):e14443. DOI: 10.1111/dme.14443

467. Lundin CS, Danielson E, Ohrn I. Handling the transition of adolescents with diabetes: participant observations and interviews with care providers in paediatric and adult diabetes outpatient clinics. Int J Integr Care. febrero de 2007;7:e05. DOI: 10.5334/ijic.178

468. Nakhla M, Bell LE, Wafa S, Dasgupta K. Improving the transition from pediatric to adult diabetes care: the pediatric care provider's perspective in Quebec, Canada. BMJ Open Diabetes Res Care. 2017;5(1):e000390. DOI: 10.1136/bmjdrc-2017-000390

469. Tremblay ES, Ruiz J, Buccigrosso T, Dean T, Garvey K. Health Care Transition in Youth With Type 1 Diabetes and an A1C >9%: Qualitative Analysis of Pre-Transition Perspectives. Diabetes Spectr. noviembre de 2020;33(4):331-8. DOI: 10.2337/ds20-0011

470. Price CS, Corbett S, Lewis-Barned N, Morgan J, Oliver LE, Dovey-Pearce G. Implementing a transition pathway in diabetes: a qualitative study of the experiences and suggestions of young people with diabetes. Child Care Health Dev. noviembre de 2011;37(6):852-60. DOI: 10.1111/j.1365-2214.2011.01241.x

471. Harris M, James S, Perry L, Lowe J, Dunbabin J, Steinbeck K. Health care professionals talking: Are services for young adults with type 1 diabetes fit for purpose? J Eval Clin Pract. febrero de 2020;26(1):335-42. DOI: 10.1111/jep.13210

472. Rasmussen B, Ward G, Jenkins A, King SJ, Dunning T. Young adults' management of Type 1 diabetes during life transitions. J Clin Nurs. julio de 2011;20(13-14):1981-92. DOI: 10.1111/j.1365-2702.2010.03657.x

473. Ng AH, Crowe TC, Ball K, Rasmussen B. Transitional Needs of Australian Young Adults With Type 1 Diabetes: Mixed Methods Study. J Med Internet Res Diabetes. noviembre de 2017;2(2):e29. DOI: 10.2196/diabetes.8315

474. Holtz BE, Mitchell KM, Holmstrom AJ, Cotten SR, Hershey DD, Dunneback JK, et al. Teen and Parental Perspectives Regarding Transition of Care in Type 1 Diabetes. Child Youth Serv Rev [Internet]. 2020;110(104800). Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190740919309314DOI: https://doi.org/10.1016/j.childyouth.2020.104800

475. Pyatak EA, Sequeira PA, Whittemore R, Vigen CP, Peters AL, Weigensberg MJ. Challenges contributing to disrupted transition from paediatric to adult diabetes care in young adults with type 1 diabetes. Diabet Med. diciembre de 2014;31(12):1615-24. DOI: 10.1111/dme.12485

476. White M, O'Connell MA, Cameron FJ. Clinic attendance and disengagement of young adults with type 1 diabetes after transition of care from paediatric to adult services (TrACeD): a randomised, open-label, controlled trial. Lancet Child Adolesc Health. diciembre de 2017;1(4):274-83. DOI: 10.1016/S2352-4642(17)30089-5

477. Balsells M, García-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab. noviembre de 2009;94(11):4284-91. DOI: 10.1210/jc.2009-1231

478. Semertzidou A, Grout-Smith H, Kalliala I, Garg A, Terzidou V, Marchesi J, et al. Diabetes and anti-diabetic interventions and the risk of gynaecological and obstetric morbidity: an umbrella review of the literature. BMC Med. 18 de abril de 2023;21(1):152. DOI: 10.1186/s12916-023-02758-1

479. Widyaputri F, Rogers SL, Kandasamy R, Shub A, Symons RCA, Lim LL. Global Estimates of Diabetic Retinopathy Prevalence and Progression in Pregnant Women With Preexisting Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Ophthalmol. 1 de mayo de 2022;140(5):486-94. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2022.0050

480. Rasmussen B, Hendrieckx C, Clarke B, Botti M, Dunning T, Jenkins A, et al. Psychosocial issues of women with type 1 diabetes transitioning to motherhood: a structured literature review. BMC Pregnancy Childbirth. diciembre de 2013;13(1):218. DOI: 10.1186/1471-2393-13-218

481. Wahabi HA, Fayed A, Esmaeil S, Elmorshedy H, Titi MA, Amer YS, et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of pre-pregnancy care for women with diabetes for improving maternal and perinatal outcomes. PLOS ONE. 2020;15(8):e0237571. DOI: 10.1371/journal.pone.0237571

482. Nakshine VS, Jogdand SD. A Comprehensive Review of Gestational Diabetes Mellitus: Impacts on Maternal Health, Fetal Development, Childhood Outcomes, and Long-Term Treatment Strategies. Cureus [Internet]. 23 de octubre de 2023 [citado 23 de enero de 2025]; Disponible en: https://www.cureus.com/articles/176328-a-comprehensive-review-of-gestational-diabetes-mellitus-impacts-on-maternal-health-fetal-development-childhood-outcomes-and-long-term-treatment-strategiesDOI: 10.7759/cureus.47500

483. The Diabetes Control Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. Am J Obstet Gynecol. abril de 1996;174(4):1343-53. DOI: 10.1016/S0002-9378(96)70683-X

484. Earle S, Tariq A, Komaromy C, Lloyd CE, Karamat MA, Webb J, et al. Preconception care for women with type 1 or type 2 diabetes mellitus: a mixed-methods study exploring uptake of preconception care. Health Technol Assess. marzo de 2017;21(14):1-130. DOI: 10.3310/hta21140

485. Griffiths F, Lowe P, Boardman F, Ayre C, Gadsby R. Becoming pregnant: exploring the perspectives of women living with diabetes. Br J Gen Pract. marzo de 2008;58(548):184-90. DOI: 10.3399/bjgp08X277294

486. Berg M, Sparud-Lundin C. Experiences of professional support during pregnancy and childbirth - a qualitative study of women with type 1 diabetes. BMC Pregnancy Childbirth. julio de 2009;9:27. DOI: 10.1186/1471-2393-9-27

487. Adolfsson A, Jansson M. Prototype for Internet support of pregnant women and mothers with type 1 diabetes: focus group testing. Psychol Res Behav Manag. 2012;5:97-103. DOI: 10.2147/PRBM.S32799

488. King R, Wellard S. Juggling type 1 diabetes and pregnancy in rural Australia. Midwifery. abril de 2009;25(2):126-33. DOI: 10.1016/j.midw.2007.01.016

489. Meaghan McGrath, Chrisler JC. A lot of hard work, but doable: Pregnancy experiences of women with type-1 diabetes. Health Care Women Int. junio de 2017;38(6):571-92. DOI: 10.1080/07399332.2016.1267183

490. McCorry NK, Hughes C, Spence D, Holmes VA, Harper R. Pregnancy planning and diabetes: a qualitative exploration of women's attitudes toward preconception care. J Midwifery Womens Health. 2012;57(4):396-402. DOI: 10.1111/j.1542-2011.2011.00143.x

491. American Diabetes Association. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. enero de 2024;47(Supplement_1):S282-94. DOI: 10.2337/dc24-S015

492. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, et al. Metabolic Control and Progression of Retinopathy: The Diabetes in Early Pregnancy Study. Diabetes Care. 1 de mayo de 1995;18(5):631-7. DOI: 10.2337/diacare.18.5.631

493. Sunness JS, Schechet SA. Diabetic Retinopathy in Pregnancy. JAMA Ophthalmol. 1 de mayo de 2022;140(5):495. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2022.0051

494. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Diabetes Care. 1 de agosto de 2000;23(8):1084-91. DOI: 10.2337/diacare.23.8.1084

495. Cundy T, Slee F, Gamble G, Neale L. Hypertensive disorders of pregnancy in women with Type 1 and Type 2 diabetes. Diabet Med. junio de 2002;19(6):482-9. DOI: 10.1046/j.1464-5491.2002.00729.x

496. Lövestam-Adrian M, Agardh CD, Åberg A, Agardh E. Pre-eclampsia is a potent risk factor for deterioration of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetic patients. Diabet Med. diciembre de 1997;14(12):1059-65. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199712)14:12%3C1059::AID-DIA505%3E3.0.CO;2-8

497. Tulek F, Kahraman A, Taskin S, Ozkavukcu E, Soylemez F. The effects of isolated single umbilical artery on first and second trimester aneuploidy screening test parameters. J Matern Fetal Neonatal Med. 13 de abril de 2015;28(6):690-4. DOI: 10.3109/14767058.2014.928856

498. Mathiesen ER, Ringholm L, Feldt-Rasmussen B, Clausen P, Damm P. Obstetric Nephrology: Pregnancy in Women with Diabetic Nephropathy—The Role of Antihypertensive Treatment. Clin J Am Soc Nephrol. diciembre de 2012;7(12):2081-8. DOI: 10.2215/CJN.00920112

499. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. Diabetes Care. 1 de mayo de 2013;36(5):1384-95. DOI: 10.2337/dc12-2480

500. Mills JL, Knopp RH, Simpson JL, Jovanovic-Peterson L, Metzger BE, Holmes LB, et al. Lack of Relation of Increased Malformation Rates in Infants of Diabetic Mothers to Glycemic Control during Organogenesis. N Engl J Med. 17 de marzo de 1988;318(11):671-6. DOI: 10.1056/NEJM198803173181104

501. Rosenn BM, Miodovnik M, Khoury JC, Siddiqi TA. Deficient Counterregulation: A Possible Risk Factor for Excessive Fetal Growth in IDDM Pregnancies. Diabetes Care. 1 de mayo de 1997;20(5):872-4. DOI: 10.2337/diacare.20.5.872

502. Bagg W, Henley PG, Macpherson P, Cundy TF. Pregnancy in Women With Diabetes and Ischaemic Heart Disease. Aust N Z J Obstet Gynaecol. febrero de 1999;39(1):99-102. DOI: 10.1111/j.1479-828X.1999.tb03454.x

503. Grupo de trabajo sobre implementación de GPC. Implementación de guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS). Disponible en: [www.guiasalud.es]; 2009. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/manual_implementacion.pdf DOI: 9788461344291

504. Donabedian A. Explorations in Quality Assessment and Monitoring. In: Ann Arbor M (ed). The Definition of Quality and Approaches to Its Assessment. Vol 1. Health Adm. 1980.

MINISTERIO
DE SANIDAD