



Universidad
Rey Juan Carlos

Facultad de Ciencias de la Salud

Departamento de Medicina y Cirugía, Psicología, Medicina Preventiva y
Salud Pública e Inmunología y Microbiología Médica y Enfermería y Estomatología

Tesis doctoral

Coberturas de vacunación de gripe estacional en los pacientes con
diabetes tipo 1 y tipo 2. Factores asociados.

Periodo 2006-2014.

Autora: Mercedes Rumayor Zarzuelo

Directoras:

D^a. Isabel del Cura González

D^a. Carmen de Burgos Lunar

2017



Universidad
Rey Juan Carlos

Facultad de Ciencias de la Salud

Departamento de Medicina y Cirugía, Psicología, Medicina Preventiva y
Salud Pública e Inmunología y Microbiología Médica y Enfermería y Estomatología

Tesis doctoral

Coberturas de vacunación de gripe estacional en los pacientes con
diabetes tipo 1 y tipo 2. Factores asociados.
Periodo 2006-2014.

Autora: Mercedes Rumayor Zarzuelo

Directoras:

D^a. Isabel del Cura González

D^a. Carmen de Burgos Lunar

2017

D^a Isabel del Cura González, profesora del Departamento de Medicina y Cirugía, Psicología, Medicina Preventiva y Salud Pública e Inmunología y Microbiología Médica y Enfermería y Estomatología de la Universidad Rey Juan Carlos

CERTIFICA

Que el proyecto de tesis doctoral titulado “Coberturas de vacunación de gripe estacional en los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. Factores asociados. Periodo 2006-2014.” ha sido realizado bajo mi dirección por Mercedes Rumayor Zarzuelo y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Madrid, a 27 de abril de dos mil diecisiete.

Fdo. Profa. Dra. Isabel del Cura González

D^a Carmen de Burgos Lunar, Subdirectora de la Subdirección General de Promoción, Prevención y Educación para la Salud de la Comunidad de Madrid

CERTIFICA

Que el proyecto de tesis doctoral titulado “Coberturas de vacunación de gripe estacional en los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. Factores asociados. Periodo 2006-2014.” ha sido realizado bajo mi dirección por Mercedes Rumayor Zarzuelo y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Madrid, a 27 de abril de dos mil diecisiete.

Fdo. Profa. Dra. Carmen de Burgos Lunar

A Juan Pedro,
Por estar siempre a mi lado y animarme
a cumplir mis sueños.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi familia, por ayudarme, por sostenerme, por animarme, por quererme, por aguantarme, por estar ahí cuando más les he necesitado.

Gracias a mis directoras de tesis, Isabel del Cura y Carmen de Burgos, por creer en mí, por apoyarme y no dejarme caer. Gracias Isa por tu tiempo, tu ilusión y tu motivación, que han sido imprescindibles para poder conseguirlo.

Gracias a la Unidad de Apoyo a la Investigación de Atención Primaria por hacerme ver que la investigación crea adicción y no tiene cura.

Gracias a mis compañeros de Salud Pública del Área 2, con los que comparto el trabajo cada día con ilusión y con los que paso muy buenos momentos.

Quiero dar las gracias y compartir este momento tan especial a todos los que han hecho posible que haya llegado hasta aquí.

Gracias

INDICE

Glosario de abreviaturas	17
Resumen	21
Introducción.....	31
Diabetes mellitus	33
Definición de diabetes.	33
Clasificación. Tipos de diabetes.....	33
Criterios diagnósticos de diabetes mellitus.....	43
Epidemiología de la diabetes mellitus: magnitud del problema.....	46
Complicaciones y comormilidades de la diabetes mellitus.	54
Evaluación integral y manejo del paciente con diabetes.	65
Gripe.....	67
Tipos de gripe, sintomatología y complicaciones.	67
Impacto de la gripe: mortalidad y costes económicos.	70
Diagnóstico, control y prevención de la gripe.	72
Vacunación.....	76
La gripe en los pacientes con diabetes.	89
Inmunidad, diabetes e infección respiratoria.	89
Guías de práctica clínica en diabetes	91
Justificación	97
Hipótesis.....	101
Hipótesis general.....	103
Hipótesis específica.....	103
Objetivos.....	105
Objetivo general.....	107
Objetivos específicos.....	107
Material y métodos	109
Diseño.....	111
Ámbito	112
Población a estudio	112
Muestra	113
Variables	114

Análisis estadístico.....	116
Fuentes de información.....	117
Aspectos éticos y legales	118
Resultados	119
Características sociodemográficas, clínicas y de vacunación en los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 en el 2014.....	121
Evolución durante un periodo de 8 años de los factores de riesgo cardiovascular y de las complicaciones micro y macrovasculares en la población con diabetes diagnosticada en el 2006.....	126
Factores que se han asociado a un aumento de coberturas de gripe estacional en el 2014. Modelos de regresión logística multivariante.....	144
Recomendaciones de vacunación antigripal en las guías de práctica clínica y en las guías clínicas.....	148
Discusión.....	155
Conclusiones.....	167
Bibliografía	171
Índice de tablas.....	195
Índice de figuras	199

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ADA: *American Diabetes Association*

AETS: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Ag: Antígeno

AHRQ: *Agency for Healthcare Research and Quality*

AIT: Accidente isquémico transitorio

AP: Atención Primaria

CGHCG: Casos Graves Hospitalizados Confirmados de Gripe

CIAP: Clasificación Internacional de Atención Primaria

CJD: *Canadian Journal of Diabetes*

CM: Comunidad de Madrid

CNE: Centro Nacional de Epidemiología

CNM: Centro Nacional de Microbiología

CS: Centros de Salud

DE: Desviación Estándar

DM: Diabetes Mellitus

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional

DP: Diferencia de Proporciones

ECDC: *European Centre for Disease Prevention and Control*

EEUU: Estados Unidos

EISN: *European Influenza Surveillance Network*

ERLI-Net: *European Reference Laboratory Network for Human Influenza*

EPOC: Enfermedad Obstructiva Crónica

EUROMOMO: *European Monitoring of Excess Mortality for Public Health Action*

FID: Federación Internacional de Diabetes

FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular

GAD. Anticuerpos antiglutamato descarboxilasa 65

GIP: *Global Influenza Programme*

GIN: *Guidelines International Network*

GISRS: *Global Influenza Surveillance and Response System*

GPC: Guías de Práctica Clínica

H: Hemaglutinina

HCI: Historia Clínica Informatizada

HR: *Hazard Ratio*

HTA: Hipertensión Arterial

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IC: Insuficiencia cardiaca

ICTUS: Accidente cerebrovascular

IMC: Índice de Masa Corporal

I-MOVE: *Influenza Monitoring Vaccine*

MBE: Medicina Basada en la Evidencia

N: Neuroaminidasa

NGC: *National Guideline Clearinghouse*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

MOMO: Sistema de Mortalidad de Monitorización diaria

OMS: Organización Mundial de la Salud

PA: Presión Arterial

ReLEG: Red de Laboratorios de Gripe en España.

ScVGE: Sistema Centinela de Vigilancia de Gripe en España

SIVFRENT-A: Sistema de Vigilancia de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles Adultos

SGB: Síndrome de *Guillain Barré*

SVGE: Sistema de Vigilancia de la Gripe en España

VVI: Vacuna de Virus Inactivados

VVA: Vacuna de virus atenuados

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas de múltiple etiología, caracterizadas por una hiperglucemia como resultado del déficit de secreción de insulina, de la acción de la insulina, o de ambas, que se acompaña, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas.

En 2012 se produjeron 1,5 millones de defunciones en el mundo como consecuencia directa de la diabetes, y otros 2,2 millones atribuibles a las enfermedades cardiovasculares, nefropatía crónica y tuberculosis, que guardan relación con elevaciones de la glucemia por encima de los valores ideales. En España, la mortalidad por diabetes mellitus supone el 3% del total, según los datos facilitados por la OMS.

La gripe es una enfermedad infecciosa común que puede afectar hasta un 20% de la población cada año, oscilando entre el 5 y el 15% en grandes poblaciones y superando el 50% en grupos de población cerrada.

Existen sistemas de vigilancia de la gripe que permiten una rápida detección e intervención. En España está formado por diferentes fuentes y sistemas de información; el Sistema Centinela de Vigilancia de Gripe en España, cuyo objetivo es ofrecer información sobre los casos que acuden a las consultas de atención primaria y el Sistema no Centinela, donde las informaciones provienen de otras fuentes como hospitales, laboratorios o centros institucionales, cuya función es ayudar a la caracterización del patrón de circulación de virus gripales en el territorio, sujeto a vigilancia de forma más completa.

La gripe en personas con diabetes aumenta el riesgo de complicaciones, pudiendo llegar a la hospitalización e incluso muerte del paciente.

A menudo la diabetes mellitus se identifica como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de las infecciones del tracto respiratorio inferior. Las infecciones originadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, bacterias gram-negativas y hongos, pueden aparecer con una mayor frecuencia, mientras que por *Streptococcus pneumoniae* o infecciones de virus de la gripe pueden estar asociadas con una mayor morbilidad y mortalidad.

Las vacunas actuales contra el virus de la gripe son la medida más eficaz para poder prevenir la aparición de la enfermedad y limitar su difusión entre grupos de población considerados de alto riesgo de padecer complicaciones asociadas.

En España los criterios de vacunación de gripe son similares a las de otros países de nuestro entorno, donde se incluye los criterios de enfermedad crónica (incluye la diabetes), la existencia de condiciones de vulnerabilidad, como puede ser el caso de las gestantes y los mayores de 60 o 65 años, según las diferentes comunidades autónomas.

Las recomendaciones para la atención a los pacientes diabéticos están recogidas en diferentes guías de práctica clínica y otras guías clínicas, que son utilizadas por los profesionales como herramientas de consulta y de ayuda a la toma de decisiones.

HIPÓTESIS

Hipótesis general

La cobertura vacunal de la gripe en pacientes con diabetes mellitus en Madrid es baja, existiendo diferencias en estas coberturas entre los pacientes con diabetes tipo 1 y 2.

Hipótesis específicas

La cobertura vacunal de la gripe en pacientes con diabetes es mayor en los pacientes con diabetes tipo 2 que en los tipo 1.

La evolución de la cobertura vacunal en pacientes con diabetes se ha mantenido estable en el periodo 2006-2014.

Presentar un mayor número de comorbilidad y/o complicaciones microvasculares o macrovasculares se asocia a mayores coberturas vacunales.

La incorporación de las recomendaciones de vacunación antigripal en las guías de práctica clínica para el abordaje de pacientes con diabetes es limitada y con gran variabilidad en función de los organismos elaboradores de guías.

OBJETIVOS

Objetivo general

Estimar la cobertura vacunal de la gripe en pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 en atención primaria en Madrid durante el periodo 2006-2014 y analizar los factores asociados a la vacunación.

Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas, clínicas y la cobertura vacunal de los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 mayores de 18 años atención primaria en el año 2014, y analizar los factores asociados a la vacunación de gripe estacional del 2014 en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.
2. Describir la evolución de los factores de riesgo cardiovascular y de las complicaciones micro y macrovasculares en pacientes diabéticos mayores de 18 años diagnosticados en el año 2006 y con seguimiento en atención primaria durante 8 años.
3. Estimar la cobertura vacunal de gripe estacional y analizar su evolución temporal del 2006 al 2014 en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.
4. Comparar las recomendaciones emitidas sobre vacunación antigripal en pacientes con diabetes en las diferentes guías de práctica clínica de diabetes de ámbito nacional e internacional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para dar respuesta al objetivo 1 se ha realizado un estudio observacional descriptivo transversal de la población con diabetes atendida en 21 CS con HCI en AP activa, a 31 de diciembre de 2014.

Para dar respuesta al objetivo 2 se ha realizado un estudio observacional analítico de cohorte histórica con los pacientes incluidos en la cohorte en 2006, atendidos en 21 CS de la ciudad de Madrid.

Para dar respuesta al objetivo 3 se ha realizado un estudio de cortes transversales seriados los años 2006 a 2014, de pacientes atendidos en 21 CS de la ciudad de Madrid.

Para dar respuesta al objetivo 4 se ha realizado un estudio descriptivo con una revisión de búsqueda sistemática de las GPC en las principales páginas web de los organismos elaboradores nacionales e internacionales.

RESULTADOS

Se identificaron en HCI de AP 30.941 pacientes con diagnóstico de DM, de los que 1.150 (3,7%) fueron pacientes con diabetes tipo 1. El 12,0% de los pacientes con diabetes tipo 1 y el 58,6% de los pacientes con diabetes tipo 2 tenían menos de 60 años en el momento que fueron diagnosticados.

El 67,9% de los pacientes con diabetes tipo 2 presentan algún FRCV frente al 32,1% de los pacientes con diabetes tipo 1. En un 13,8% de los pacientes con diabetes tipo 1 y un 12,4% de los pacientes con diabetes tipo 2, se identificó alguna complicación microvascular, siendo la retinopatía más frecuentemente identificada en los pacientes con diabetes tipo 1 y las enfermedades del sistema urinario en los pacientes con diabetes tipo 2.

La patología cardíaca fue la complicación macrovascular más frecuentemente identificada en los pacientes con ambos tipos de diabetes; el porcentaje de episodios de IAM fue el doble en los pacientes con diabetes tipo 2 que en los pacientes con diabetes tipo 1. En relación con las complicaciones macrovasculares, un 14,0% de los pacientes con diabetes tipo 1 y un 27,7 % de los pacientes con diabetes tipo 2 presentaban alguna complicación.

Durante los primeros 8 años desde el diagnóstico de DM, el número de pacientes que presentaba algún FRCV se incrementó en un 23,9% en los pacientes con diabetes tipo 1 y en un 21,3% en los pacientes con diabetes tipo 2.

En este periodo, el incremento de complicaciones microvasculares fue mayor en los pacientes con diabetes tipo 2 (8,7%) que en los pacientes con diabetes tipo 1 (5,3%).

Respecto a las complicaciones macrovasculares, también fue mayor en los pacientes con diabetes tipo 2 (10,3%) frente al 2,1% en los pacientes con diabetes tipo 1.

En las campañas de gripe estacional 2006-2014, los pacientes con diabetes tipo 1 presentaron coberturas entre el 37% y el 46,4%, mientras que los pacientes con diabetes tipo 2 fueron entre el 51,1% y el 58,3%. Los pacientes menores de 60 años presentaron coberturas de vacunación entre 31,8% y 40,7% en el caso de los pacientes con diabetes tipo 1 mientras que alcanzaron entre el 22,2% y 29,5% en el caso de los pacientes con diabetes tipo 2. Los pacientes de 60 años o más, presentaron coberturas de vacunación entre 55,7% y 62,8% y del 57,8% al 66,0% (para tipos 1 y 2 respectivamente). En 2009 se alcanzó la cobertura más alta de gripe estacional en los dos tipos de diabetes tanto en la población menor como en la mayor a 60 años.

En los pacientes con diabetes tipo 1, las variables que explicaron la vacunación fueron: estar vacunado en la temporada previa de gripe estacional (2013): OR=13,8 (IC95%: 9,9-19,2), estar vacunado de neumococo: OR=4,7 (IC95%: 3,3-6,5) y presentar algún FRCV.

En los pacientes con diabetes tipo 2, las variables que explicaron la vacunación fueron: estar vacunado en la temporada previa de gripe estacional (2013): OR=24,7 (IC95%: 23,2-26,4); estar vacunado de neumococo: OR=2,1 (IC95%: 1,9-2,2); ser ≥ 60 años: OR=2,1 (IC95%: 1,9-2,3) y presentar alguna complicación macrovascular, microvascular y/o algún FRCV.

En los pacientes <60 años, el estar vacunado de gripe estacional en la campaña previa, es la variable que mejor explica el estar o no vacunado de gripe en la siguiente

campaña: OR=14,8 (IC95%:12,6-17,4); seguida del neumococo: OR=5,2 (IC95%: 4,4-6,8) y presentar alguna complicación macrovascular.

En los pacientes ≥ 60 años, es el estar vacunado de gripe estacional en la campaña previa (2013) la variable que mejor explica el estar o no vacunado de gripe en la siguiente campaña: OR=25,4 (IC95%:23,7-23,2); seguida del neumococo: OR=1,9(IC95%: 1,7-2,0) y presentar alguna complicación macrovascular, microvascular y algún FRCV asociado.

De las 26 guías incluidas, 12 presentaban indicaciones de vacunación y 11 hacían referencia a la vacunación de la gripe estacional.

CONCLUSIONES

1. En la ciudad de Madrid, la población con diabetes que acude a las consultas de atención primaria presenta una cobertura vacunal de gripe estacional inferior al objetivo planteado por la Unión Europea, donde, siguiendo las recomendaciones de la OMS, alentaron a los Estados Miembros a alcanzar coberturas del 75% en los grupos de riesgo.
2. Las coberturas de vacunación de gripe estacional difieren según el tipo de diabetes que presenta el paciente. En los pacientes con diabetes tipo 2 existe entre un 12% y un 16% más de vacunados de gripe estacional que en los pacientes con diabetes tipo 1.
3. La edad es uno de los principales factores que condiciona el estar vacunado de gripe estacional. Las coberturas en pacientes menores de 60 años y con diabetes tipo 1 fueron inferiores al 35% en todo el período estudiado, excepto en el año 2009. En el caso de los pacientes menores de 60 años con diabetes tipo 2, estas coberturas son aún inferiores, no alcanzado el 25%. Los pacientes de 60 años o más, presentaron coberturas de vacunación de gripe estacional alrededor del 60%. En el caso de los pacientes tipo 1 se mantuvieron por debajo del 60%, salvo en el 2009. En el caso de los pacientes con diabetes tipo 2 se mantuvieron por encima del 60%, salvo en las últimas tres temporadas.

4. En el año 2009 se produjo un aumento significativo de las coberturas de vacunación de gripe estacional, sobre todo en menores de 60 años y en pacientes con diabetes tipo 1. Durante la gripe pandémica de 2009 hubo un mayor porcentaje de ingresos hospitalarios y complicaciones en gente joven, que pudo ser la causa que sensibilizara a la población más joven con diabetes para vacunarse de gripe estacional.
5. Los pacientes con diabetes presentan comorbilidades y complicaciones micro y macrovasculares asociadas, siendo éstas cada vez mayores a medida que aumenta el tiempo desde el diagnóstico de la diabetes, tanto en tipo 1 como en tipo 2. La existencia de comorbilidades y complicaciones micro y macrovasculares incrementan las posibilidades de sufrir una complicación frente la gripe, aumentando las tasas de hospitalización y muerte, por lo es importante la vacunación anual de gripe estacional en los pacientes con diabetes.
6. Los principales factores que se han asociado con el aumento de coberturas de gripe estacional en ambos tipos de diabetes son: edad mayor de 60 años, vacunación de gripe estacional en la temporada previa, vacunación de neumococo y presentar algún factor de riesgo cardiovascular. Solo en el caso de los pacientes con diabetes tipo 2, las complicaciones micro y macrovasculares también aumentan las coberturas de vacunación de gripe estacional.
7. La mayoría de las guías de práctica clínica que abordan el manejo y las recomendaciones de pacientes diabéticos, tanto nacionales como internacionales, no incorporan recomendaciones sobre la vacunación antigripal. Las guías canadienses son las que ofrecen mayor información y detallan estas recomendaciones. Teniendo en cuenta que las guías de práctica clínica son la referencia de calidad para la ayuda a la toma de decisiones de los profesionales, sería fundamental que recogieran de forma homogénea las actividades preventivas recomendadas en pacientes diabéticos, y en concreto las referidas a inmunización, ya que esto favorecería el aumento de la cobertura vacunal de gripe estacional, así como otras vacunas recomendadas en pacientes con diabetes.

INTRODUCCIÓN

Diabetes Mellitus

➤ **Definición de diabetes.**

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas de múltiple etiología, caracterizadas por una hiperglucemia como resultado del déficit de secreción de insulina, de la acción de la insulina o de ambas, que se acompaña, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas. La insulina es una hormona producida por el páncreas y su función es regular el nivel de glucosa en sangre. La falta o ineficacia, de la insulina en una persona con diabetes hace que permanezca la glucosa en sangre. Puede presentarse con síntomas característicos, como sed, poliuria, visión borrosa y pérdida de peso. Frecuentemente, los síntomas no son graves o no se aprecian, sin embargo con el tiempo puedan provocarse cambios funcionales y patológicos llegando a desarrollar patología incapacitante o complicaciones potencialmente mortales para la salud. Las complicaciones a largo plazo de la diabetes incluyen retinopatía con pérdida potencial de visión; nefropatía que conduce a insuficiencia renal; neuropatía periférica con el riesgo de úlceras en el pie, amputaciones, destrucción progresiva de la articulación (artropatía de *Charcot*); y neuropatía autonómica causando patología gastrointestinal, genitourinaria, cardiovascular y disfunción sexual. Los pacientes con diabetes tienen una mayor incidencia de patología cardiovascular aterosclerótica, arterial periférica y enfermedad cerebrovascular¹.

➤ **Clasificación. Tipos de diabetes.**

La diabetes se clasifica en las siguientes categorías:

Diabetes tipo 1: donde la destrucción de las células β del páncreas conduce, por lo general, a una deficiencia absoluta de insulina. En función de su etiología se clasifica en dos tipos:

Tipo A o Autoinmune: forma de diabetes tipo 1 en la que existe una destrucción selectiva de las células β del páncreas mediada por linfocitos T activados en sujetos con haplotipos HLA de predisposición, vinculado con los genes DQA Y DQB.

Comúnmente, se produce anticuerpos anti células β (ICA), anticuerpos frente a la insulina, anticuerpos antiglutamato descarboxilasa 65 (GAD) y anticuerpos antitirosinafosfatasa (IA2). Los anticuerpos contra estos antígenos pueden ser detectados en el suero de pacientes con diabetes tipo 1, y esto ha sido utilizado como una ayuda en la predicción, diagnóstico y clasificación de la enfermedad². Los pacientes que presentan ICA suelen ser más delgados y progresan más rápidamente hacia la necesidad de insulina y tienen una secreción menor de péptido C.

Por otra parte, la presencia de anticuerpos GAD determina una diabetes autoinmune de progresión lenta en adultos. Por lo general, más de uno de estos anticuerpos está presente cuando se detecta inicialmente la hiperglicemia en ayunas. Este tipo de diabetes ocurre comúnmente en la infancia y la adolescencia, pero puede ocurrir en cualquier etapa de la vida, incluso en la 8ª y 9ª décadas de la vida^{2,3}.

Tipo B o Idiopática: formas de diabetes tipo 1 en las que se desconoce su etiología. Esta forma de diabetes presenta un componente hereditario muy fuerte, no se relaciona con ningún proceso autoinmune y no está asociada al HLA. Son pacientes con déficit de insulina y propensos a cetoacidosis, pero sin evidencia de autoinmunidad. Son pocos los pacientes con diabetes tipo 1 que entran en esta categoría, y en su mayoría son pacientes de origen africano o asiático.

Diabetes tipo 2: anteriormente denominada no insulino dependiente o diabetes del adulto. Es la forma más frecuente, la presentan el 90-95% de las personas con diabetes. Se debe a una pérdida progresiva de la secreción de insulina en el contexto de una resistencia previa a la insulina. A diferencia de la diabetes tipo 1 la deficiencia de insulina por lo general es relativa, al menos inicialmente, y generalmente no necesitan tratamiento con insulina para sobrevivir. La etiología específica de esta modalidad de diabetes no se conoce, descartándose el proceso autoinmune que produce la destrucción de las células β en la diabetes tipo 1. Probablemente la etiología es multifactorial y hay factores de riesgo, como la obesidad, que se asocian a este tipo de diabetes. Muchos pacientes con esta forma de diabetes son obesos, y la obesidad en sí causa un cierto grado de resistencia a la insulina. En otros casos aunque no se cumplan criterios de obesidad por Índice de Masa Corporal (IMC) $\geq 30\text{kg/m}^2$, los pacientes tienen un aumento del porcentaje de grasa corporal distribuido predominantemente en el abdomen. La cetoacidosis rara vez se produce espontáneamente en este tipo de

diabetes; cuando se ve, por lo general está asociado con la aparición de estrés asociado a otras enfermedades, como son las infecciones. Esta forma de diabetes con frecuencia se diagnostica en la edad adulta, o como un hallazgo casual, porque los niveles de glucosa aumentan gradualmente durante mucho tiempo, y en las etapas más tempranas no se presentan los síntomas clásicos de la diabetes. Sin embargo, estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares y microvasculares.

La resistencia a la insulina puede mejorar con la reducción de peso y / o el tratamiento farmacológico, pero rara vez vuelve a la normalidad.

El riesgo de desarrollar esta forma de diabetes aumenta con la edad, la obesidad, y la falta de actividad física. Este riesgo también está aumentado en las mujeres que presentaron diabetes gestacional, así como en los pacientes que tienen hipertensión o dislipemia, y su frecuencia varía en diferentes grupos étnicos. A menudo se asocia con una fuerte predisposición genética, mayor a la que asocia la forma autoinmune de la diabetes tipo 1. Sin embargo, el papel que desempeña la genética en esta forma de diabetes es compleja y no está bien definido^{3,4}.

Diabetes mellitus gestacional (DMG): diabetes diagnosticada generalmente en el segundo o tercer trimestre del embarazo y que nunca antes se había puesto de manifiesto. La DMG puede ponerse de manifiesto en más de un embarazo⁴.

En España la prevalencia de DMG oscila entre el 8 y el 12% y, aunque la mayoría se resuelven tras el parto, es frecuente que recurran en embarazos siguientes. Los factores de riesgo para DMG guardan relación con los de diabetes tipo 2: historia de diabetes familiar, especialmente de primer grado, $IMC \geq 30 \text{kg/m}^2$, antecedentes obstétricos de recién nacido con peso al nacer de más de 4Kg, antecedente de DMG en un embarazo previo, miembro de un grupo étnico con una prevalencia elevada de diabetes tipo 2.

Para el cribado de la DMG se realiza el test de *O'Sullivan* a todas las embarazadas en las semanas 24-28. Este test consiste en la administración de 50 g de glucosa vía oral y la medición de la glucemia plasmática una hora después. Si el cribado es positivo (140mg/dl), se realizará un test diagnóstico confirmatorio. Otras pruebas como la glucemia plasmática en ayunas, y la hemoglobina glicosilada (HbA1c) presentaron una sensibilidad menor⁵.

Otro tipo de diabetes debido a causas específicas.

1) Defecto genético de las células β .

Varias formas de diabetes se asocian con defectos monogénicos en la función de las células β . Esta forma de diabetes, con frecuencia se caracteriza por la aparición de hiperglucemia a una edad temprana (generalmente antes de los 25 años). Este tipo de diabetes se conoce como MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) y se caracteriza por alteración de la secreción de insulina, no existe destrucción de las células β del páncreas, los anticuerpos ICA, IA2 y GAD son negativos y no hay defectos en la acción de la insulina. La diabetes tipo MODY se considera una enfermedad monogénica, de herencia autosómica dominante, y actualmente hay identificados al menos siete genes diferentes responsables de la misma⁴.

La afectación de los diferentes genes da lugar a los distintos subtipos de diabetes tipo MODY, que presentan características variables, tanto en relación con la edad de aparición, como con la severidad de la hiperglucemia o las características clínicas asociadas. El fenotipo que presentan los distintos subtipos de diabetes tipo MODY pueden orientar el diagnóstico genético molecular y, en función del gen afectado, se puede predecir la evolución y adecuar los tratamientos. Los casos de diabetes con criterios de MODY, pero sin alteración en alguno de los genes conocidos, se llaman MODY X².

En la **tabla 1** se detallan los criterios de consenso que sugieren un diagnóstico de diabetes tipo MODY.

Tabla 1. Clasificación de los distintos tipos de diabetes tipo MODY².

Subtipo MODY	GEN	Fenotipo monogénico
MODY 1	HNF4A	Disfunción de células β progresiva y severa.
MODY 2	Glucocinasa (GCK)	Hiperglucemia de leve a moderada y estable; existe regulación de la glucemia.
MODY 3	HNF1A (TCF1)	Disfunción de células β progresiva y severa.
MODY 4	IPF-1 (PDX1)	Disfunción de células β progresiva y severa. Agenesia pancreática si la mutación es en homocigosis.
MODY 5	HNF1 B (TCF2)	Disfunción de células β progresiva y severa; alteraciones renales y genitales.
MODY 6	Neuro D1	Disfunción de células β progresiva y moderadamente severa.
MODY 7	CEL (Carboxi.éster-lipasa)	Diabetes variable. Insuficiencia pancreática exocrina.

Pacientes con una posible mutación del gen GCK:

- La hiperglucemia en ayunas es ≥ 100 mg/dL (98% de los pacientes), repitiéndose por lo menos en tres ocasiones de forma aislada y estable durante meses o años.
- La HbA1c se mantiene típicamente en valores por encima del límite superior de la normalidad y raramente supera el 7,5%.
- Un incremento de 83mg/(percentil 90) en la prueba oral de sobrecarga de glucosa (glucosa en ayunas-glucosa a las dos horas) se utiliza para priorizar las pruebas genéticas.
- Los padres pueden tener diabetes tipo 2 sin complicaciones o no tener diabetes. Generalmente, en las pruebas de laboratorio uno de los padres tendrá un incremento de la glucosa en ayunas (99-144mg/dL), a menos que la mutación haya surgido de novo.

Pacientes con una posible mutación del gen HFN1A:

- La diabetes de aparición temprana en algún miembro de la familia generalmente antes de los 25 años.
- No desarrollo de cetoacidosis en ausencia de insulina, buen control glucémico con dosis de insulina inferiores a las habituales, o péptido C detectable con glucosa >144mg/dL.
- Historia familiar de diabetes (al menos dos generaciones). Estos pueden estar tratados con insulina y considerarse con diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2. Al menos dos de los miembros habrán sido diagnosticados a los 20 o 30 años. La prueba oral de tolerancia a glucosa, en estadios iniciales, suele mostrar incrementos >90 mg/dl. Algunas personas pueden tener niveles normales en ayunas, pero niveles en rango de diabetes a las dos horas.
- La ausencia de anticuerpos contra islotes pancreáticos.
- Existencia de glucosuria con niveles en sangre <180mg/dL.
- Sensibilidad marcada a las sulfonilureas con hipoglucemias marcadas, a pesar del mal control glucémico antes del comienzo del tratamiento.
- Existe una serie de características que hacen pensar en una diabetes monogénica frente a una diabetes tipo 2 de inicio en jóvenes: no se observa obesidad acusada, ni evidencia de resistencia a la insulina en los miembros de

la familia con diabetes, ausencia de acantosis nígricans y antecedentes étnicos familiares con baja prevalencia de diabetes tipo 2.

Pacientes con una posible mutación del gen HFN4, mutación menos frecuente y con características similares que la mutación del gen HFN1A:

- No existe glucosuria con niveles de glucosa en sangre <180mg/dL y la edad de diagnóstico puede ser más tardía que cuando existe una mutación del gen HFN1A.
- Hay que pensar en este tipo de mutación cuando a pesar de que los estudios moleculares del gen HNF1A sean negativos no la detecten, y las características clínicas sean muy sugerentes.
- Presentan sensibilidad a las sulfonilureas.
- Existencia de miembros de la familia con diabetes y presentan una acusada macrosomía al nacimiento (>4,4 kg a término).
- Diagnóstico de hiperinsulinismo neonatal sensible a diazóxido en el contexto de diabetes familiar⁶.

2) Defectos genéticos en la acción de la insulina.

Conocido como síndrome tipo A resistencia a la insulina. Hace referencia a una serie de causas inusuales de diabetes, que son el resultado de determinadas anomalías genéticas y que impiden una correcta acción de la insulina. Las alteraciones metabólicas asociadas a un mal funcionamiento del receptor de insulina pueden ser la causa de una hiperinsulinemia con una modesta hiperglucemia hasta ocasionar una diabetes severa. Algunos de los individuos con estas mutaciones pueden tener acantosis nigricans, y en el caso de las mujeres pueden presentar signos de virilización y ovario poliquístico⁷.

3) Enfermedades del páncreas exocrino.

Cualquier proceso que dañe el páncreas puede causar diabetes: pancreatitis, trauma, infección, pancreatectomía, y carcinoma de páncreas. Con la excepción de la causada por el cáncer, la lesión del páncreas debe ser extensa para que se produzca diabetes³.

4) Endocrinopatías.

Existen distintas hormonas, por ejemplo, hormona de crecimiento, cortisol, glucagón, epinefrina, que antagonizan la acción de la insulina.

Las cantidades excesivas de estas hormonas en patologías como la acromegalia, síndrome de *Cushing*, glucagonoma, feocromocitoma, respectivamente, pueden causar diabetes. Esta forma generalmente se produce en individuos con defectos en la secreción de insulina preexistentes, y la hiperglucemia generalmente se resuelve, cuando el exceso de hormona se ha resuelto^{8,3}.

5) Medicamentos.

Muchos medicamentos pueden alterar la secreción de insulina, no causan la diabetes por sí mismos, pero pueden precipitar la diabetes en individuos que presentan resistencia a la insulina. Existen sustancias que pueden destruir permanentemente las células β pancreáticas como la pentamidina, otras que dificultan la acción de la insulina, como el ácido nicotínico y los corticoides.

Los pacientes que reciben tratamiento con interferón pueden desarrollar diabetes asociada a anticuerpos de células de los islotes y, en ciertos casos, producir un déficit de insulina severo⁹.

6) Infecciones

Ciertos virus se han asociado con la destrucción de células β . Pacientes con rubéola congénita han desarrollado diabetes, aunque la mayoría de estos pacientes tenían HLA y marcadores inmunológicos característicos de la diabetes tipo 1. El virus Coxsackie B, el citomegalovirus, adenovirus, y la parotiditis se han relacionado con la aparición de ciertos casos de la enfermedad⁷.

7) Otras formas poco comunes de diabetes autoinmune.

- El síndrome del hombre rígido, denominado anteriormente síndrome de resistencia a la insulina tipo B, es un trastorno autoinmune del sistema nervioso central caracterizado por rigidez de los músculos axiales con espasmos dolorosos. Estos pacientes suelen tener títulos altos de anticuerpos GAD y aproximadamente un tercio desarrolla diabetes¹⁰.

- Los anticuerpos anti-receptores de insulina: pueden causar diabetes mediante la unión al receptor de la insulina, bloqueando así la unión de la insulina a su receptor en destino. Sin embargo, en algunos casos, estos anticuerpos pueden actuar como un agonista de la insulina y causar hipoglucemia¹¹. Estos anticuerpos se pueden encontrar en pacientes con lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunes. Los pacientes con anticuerpos anti-receptor de la insulina tienen a menudo *acantosis nigricans*³.

8) Otros síndromes genéticos que se pueden asociar con una mayor incidencia de diabetes: Síndrome de *Down*, Síndrome de *Klinefelter*, Síndrome de *Turner*, síndrome de *Wolfram*. Este último es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por déficit de insulina, diabetes insípida, hipogonadismo, atrofia óptica y sordera neural. En la **tabla 2** se enumeran los principales síndromes asociados a diabetes³.

Tabla 2. Etiología de los distintos tipos de diabetes mellitus³.

I. Diabetes Tipo 1	
A. Inmune mediada	
B. Idiopática	
II. Diabetes Tipo 2	
III. Otros tipos específicos	
A. Defectos genéticos de la función de las células B	
1. MODY 3 (cromosoma 12, HNF-1a)	4. Diabetes neonatal transitoria
2. MODY 1 (cromosoma 20, HNF-4a)	5. Diabetes neonatal permanente
3. MODY 2 (cromosoma 7, glucoquinasa)	6. ADN mitocondrial
4. Otras formas muy raras de MODY	
B. Defectos genéticos de la acción de la insulina	
1. Tipo A resistencia a la insulina	3. El síndrome de <i>Rabson-Mendenhall</i>
2. Leprechaunismo	4. Diabetes lipoatrófica
C. Enfermedades del páncreas exocrino	
1. Pancreatitis	7. Fibrosis quística
2. Trauma / pancreatomelectomía	8. Hemocromatosis
3. Neoplasia	9. Pancreopatía fibrocalculosa
D. Endocrinopatías	
1. Acromegalia	5. Hipertiroidismo
2. Síndrome de Cushing	6. Somatostatinaoma
3. Glucagonoma	7. Aldosteronoma
4. Feocromocitoma	
E. Medicamentos	
1. Pentamidina	5. Diazóxido
2. Ácido nicotínico	6. Agonistas b-adrenérgicos
3. Glucocorticoides	7. Tiazidas
4. Hormona tiroidea	8. Fenitoína
F. Infecciones	
1. Rubéola congénita	
2. Citomegalovirus	
G. Formas poco frecuentes de la diabetes inmunomediada	
1. Síndrome del hombre rígido	
2. Anticuerpos anti-receptor de insulina	
H. Otros síndromes genéticos asociados a veces con diabetes	
1. Síndrome de <i>Down</i>	6. Corea de <i>Huntington</i>
2. Síndrome de <i>Klinefelter</i>	7. Síndrome de <i>Laurence-Moon-Biedl</i>
3. Síndrome de <i>Turner</i>	8. Distrofia miotónica
4. Síndrome de <i>Wolfram</i>	9. Porfiria
5. Ataxia de <i>Friedreich</i>	10. Síndrome de <i>Prader-Willi</i>
IV. Diabetes mellitus gestacional	

➤ **Criterios diagnósticos de diabetes mellitus.**

Los criterios diagnósticos se han ido modificando a lo largo de los años en función de los avances realizados en el conocimiento de la enfermedad. La primera propuesta para el diagnóstico de la DM fue dada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1965, donde el diagnóstico era sobre todo clínico y a partir de unos parámetros bioquímicos: glucemia venosa ≥ 130 mg/dl medida a las dos horas de una sobrecarga oral de glucosa de 50 o 100gramos o 140mg/dl en glucemia capilar¹².

Es en 1979 cuando la *National Diabetes Data Group* define por primera vez los criterios diagnósticos de la DM¹³, criterios que posteriormente los adoptaría la OMS^{14,15,16}. Los puntos de corte establecidos para el diagnóstico de DM fueron: valores de glucemia plasmática en ayunas ≥ 140 mg/dl o una glucemia plasmática de 200mg/dl medida a las dos horas de la sobrecarga oral de glucosa (Criterios diagnósticos OMS 1985).

En 1995 la *American Diabetes Association* (ADA) promovió la creación de un comité internacional de expertos con el fin de revisar la literatura científica publicada desde 1979, para valorar la necesidad de modificar los criterios diagnósticos y la clasificación de la DM. El informe fue publicado en 1997. Se modificó el umbral de la glucemia basal de 140 a 126mg/dl, umbral que sería asumido posteriormente, en 1999, por la OMS¹ y el Consejo Europeo¹⁷(Criterios diagnósticos ADA 1997).

En la **tabla 3** se describen las diferencias entre los criterios diagnósticos de la OMS de 1985 y los criterios diagnósticos de la ADA en 1997.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus(OMS 1985 y ADA 1997).

Criterios diagnósticos de la OMS de 1985
Glucemia basal* en plasma venoso igual o superior a 140 mg/dl. En ausencia de hiperglucemia inequívoca debe de ser confirmado repitiendo la prueba.
Glucemia al azar en plasma venoso igual o superior a 200 mg/dl en presencia de síndrome diabético (poliuria, polifagia, polidipsia, pérdida inexplicable de peso). . En ausencia de hiperglucemia inequívoca debe de ser confirmado repitiendo la prueba.
Glucemia en plasma venoso igual o superior a 200 mg/dl a las 2 horas tras sobrecarga oral de 75 gramos de glucosa.
Criterios diagnósticos de la ADA de 1997
Glucemia basal* en plasma venoso igual o superior a 126 mg/dl. En ausencia de hiperglucemia inequívoca debe de ser confirmado repitiendo la prueba.
Glucemia al azar en plasma venoso igual o superior a 200 mg/dl en presencia de síndrome diabético (poliuria, polifagia, polidipsia, pérdida inexplicable de peso). En ausencia de hiperglucemia inequívoca debe de ser confirmado repitiendo la prueba.
Glucemia en plasma venoso igual o superior a 200 mg/dl a las 2 horas tras sobrecarga oral de 75 gramos de glucosa.

*Glucemia basal: es la glucemia determinada en ayunas (no ingesta calórica durante al menos 8 horas previas).

No es hasta el 2010 cuando la ADA incluyó la HbA1c como prueba diagnóstica de DM¹⁷, estableciendo como punto de corte un valor $\geq 6,5\%$, recomendaciones que posteriormente son aceptadas por la OMS en el 2011¹⁸. Se ha demostrado que la prevalencia de retinopatía moderada es casi inexistente en personas con cifras de HbA1c $< 6,5\%$ ¹⁹.

Los estudios epidemiológicos en los que se basa la evidencia para recomendar HbA1c para el diagnóstico diabetes sólo incluían adultos; por lo que no está claro que se deba usar el mismo punto de corte de HbA1c para el diagnóstico en niños ^{18,20}. Los niveles de HbA1c pueden variar según raza, por ejemplo los afroamericanos pueden tener niveles más altos de HbA1c que los blancos no hispanos, a pesar que las pruebas de glucemia venosa basal en ayunas y tras sobrecarga de glucosa medida a las dos horas sean similares. Sin embargo la asociación de complicaciones cardiovasculares es similar^{21,22}.

La interpretación de la HbA1c también puede ser difícil cuando el paciente presenta ciertas anemias y hemoglobinopatías.

Existen otras situaciones asociadas a un aumento en la renovación de células rojas de la sangre, tales como el embarazo, pérdida de sangre, transfusiones, tratamiento con eritropoyetina, donde el criterio diagnóstico a utilizar debe ser la medida de glucosa en sangre⁴.

Actualmente se puede diagnosticar DM con cualquiera de los siguientes criterios y las cuatro pruebas son igual de válidas para el diagnóstico de DM y son utilizadas para el cribado⁴:

-Glucemia al azar ≥ 200 mg/dl en presencia de síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia o pérdida de peso inexplicada).

-Glucemia basal en plasma venoso ≥ 126 mg/dL al menos en ayunas durante 8 horas, medido en dos ocasiones.

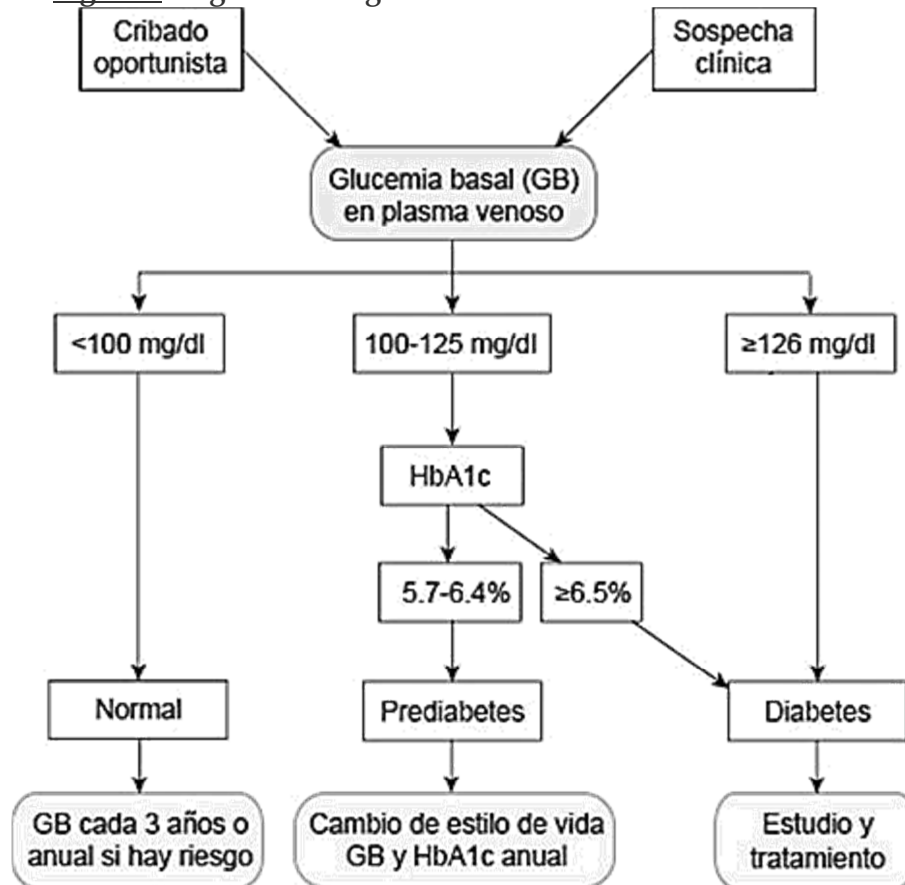
-Glucemia ≥ 200 mg/dl a las 2 horas tras la sobrecarga oral con 75 gr de glucosa disuelta en agua.

- HbA1c $\geq 6,5\%$. No es necesario estar en ayunas.

En ausencia de un diagnóstico claro, por ejemplo, crisis de hiperglucemia o con síntomas claros de hiperglucemia y una glucemia al azar mayor de 200mg/dl, se requiere una segunda prueba para confirmación, estando recomendado que sea el mismo tipo de prueba. Si ambas pruebas diagnósticas están por encima del umbral, se confirma el diagnóstico. Por otro lado, si un paciente tiene discordante los resultados de dos pruebas diferentes, entonces el resultado de la prueba que está por encima del punto de corte se debe repetir. El diagnóstico se hace sobre la base de la prueba confirmada. Se debe seguir de cerca al paciente y repetir la prueba en 3-6 meses⁴.

En la **figura 1** se describe el algoritmo diagnóstico de diabetes y las actuaciones a seguir ante los resultados obtenidos en las distintas pruebas.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de diabetes de la ADA 2017²³.



➤ **Epidemiología de la diabetes mellitus: Magnitud del problema**

Incidencia y Prevalencia

La mayor parte de estudios sobre incidencia de diabetes tipo 1 se basan en población infantil. El proyecto DIAMOND, financiado por la OMS, se puso en marcha para poder crear registros estandarizados de casos nuevos en el mundo²⁴. Partiendo de este registro se calculó la incidencia de diabetes tipo 1 durante el periodo 1990-1999 en 57 países identificándose un total de 43.013 casos entre 84 millones de niños menores de

14 años. Las tasas de incidencia ajustada por edad oscila desde 0,1/100.000 año en China y Venezuela a 40,9/100.000 en Finlandia. El incremento medio anual en la incidencia calculada a partir de 103 centros fue del 2,8% (IC 95%: 2,4-3,2)²⁵.

En el estudio EURODIABED, basado en población de 17 países europeos, se registraron 29.311 nuevos casos de diabetes tipo 1 en niños menores de 15 años durante un período de 15 años, 1989-2003. El aumento anual global fue del 3,9% (IC 95%: 3,6-4,2). Si se continuara con esta tendencia, en 2020, el número previsto de casos nuevos sería de 24.400, duplicándose el número de niños menores de 5 años²⁶.

La diabetes de tipo 2 a menudo pasa sin diagnosticarse y los estudios de incidencia para determinar el número de casos nuevos son complicados. La proporción de casos de diabetes sin diagnosticar puede oscilar entre 0% y 50%, incluso en los países de ingresos altos²⁷. En el estudio realizado por Gil et al, donde se utiliza la cohorte PREDIMERC, se calculó para la población madrileña de 30 a 74 años, una incidencia observada de diabetes tipo 2 de 3,5 casos/ 1000 personas-año. Sin embargo señalan como principal problema para compararlo con otros estudios realizados en España la variabilidad en la metodología utilizada y la población estudiada²⁸.

En el caso de la diabetes en el embarazo las estimaciones varían de una población a otra, pero se considera probable que del 10% al 25% de los embarazos se vean afectados. Se calcula que la mayor parte (del 75% al 90%) de los casos de hiperglucemia en el embarazo representan casos de DMG²⁴.

En términos de prevalencia la diabetes es un importante problema de salud pública y una de las cuatro enfermedades no transmisibles seleccionadas por los dirigentes mundiales para intervenir con carácter prioritario. En las últimas décadas han aumentado progresivamente el número de casos y la prevalencia de la enfermedad.

Se estima que en el 2015 unos 415 millones de personas en el mundo, o el 8,8% de adultos entre las edades de 20-79, tenían diabetes, siendo un 77% población activa (22-64años). Alrededor del 75% viven en países de renta media y baja. Si estas tendencias

continúan, en 2040 unos 642 millones de personas, o uno entre diez adultos, tendrá diabetes²⁹.

En cuanto a la distribución por género existe poca diferencia. Hay alrededor de 15,6 millones más de hombres que de mujeres con diabetes (215,2 vs 199,5 millones)²⁹.

En la **tabla 4** se describen las estimaciones de la prevalencia de personas con diabetes mayores 18 años en las distintas regiones de la OMS.

A nivel mundial, el número de enfermos con diabetes ha aumentado notablemente entre 1980 y 2014, de 108 a 422 millones, que supone un aumento de casi cuatro veces. De este aumento, se cree que cerca de un 40% se debe al crecimiento y envejecimiento de la población; un 28% al aumento de la prevalencia en los distintos grupos de edad; y un 32% a la interacción de estos dos factores³⁰.

En el último decenio, la prevalencia ha aumentado con mayor rapidez en los países de ingresos bajos y de ingresos medianos que en los países de ingresos altos. La región del Mediterráneo Oriental ha tenido el mayor aumento de prevalencia y es en este momento la región de la OMS con la prevalencia más alta (13,7%)²⁴.

Tabla 4. Estimaciones de la prevalencia de la diabetes y del número de personas con la enfermedad (mayores de 18 años)²⁴.

Regiones de la OMS	Prevalencia (%)		Número (millones)	
	1980	2014	1980	2014
Región de África	3,1	7,1	4	25
Región de las Américas	5,0	8,3	18	62
Región del Mediterráneo Oriental	5,9	13,7	6	43
Región de Europa	5,3	7,3	33	64
Región de Asia Sudoriental	4,1	8,6	17	96
Región del Pacífico Occidental	4,4	8,4	29	131
Total*	4,7	8,5	108	422

*Diversos Estados que no son miembros de la OMS están incluidos en los totales.

En España, en 2011, se ha publicado los resultados del estudio Di@betes, realizado con una muestra poblacional de ámbito nacional de 5.072 voluntarios mayores de 17 años,

encontrándose una prevalencia de diabetes tipo 2 ajustada por edad y sexo del 13,8%, de los que el 49,3% era diabetes tipo 2 desconocida³¹.

Los principales estudios sobre prevalencia de personas con diabetes en España desde 1992 se han recogido en la **tabla 5**.

Según los datos de SIVFRENT-A (Sistema de Vigilancia de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles Adultos), en población de 18 a 64 años de la Comunidad de Madrid, la prevalencia de DM autodeclarada en el periodo 2009-2010 fue de 3,9% duplicando la obtenida por la misma fuente en el período 1996-1997. Se observó también que las personas con diabetes tenían con mayor frecuencia: antecedentes familiares de diabetes, hipertensión arterial (HTA), hipercolesterolemia, sobrepeso y obesidad³².

Los resultados del estudio PREDIMERC para la Comunidad de Madrid obtienen una prevalencia de DM observada en población de 30-74 años, de 8,1%(IC95%: 7-8,9%) en el 2007 siendo mayor en los hombres a partir de los 45 años y aumentando con la edad en ambos sexos³³. Este mismo estudio en el corte de 2015 estima esta prevalencia en el 9,3%, siendo para los hombres de 12,3% casi el doble que en las mujeres que fue de 6,4%, y concluye que el 2,6% de los madrileños adultos desconoce que sufren esa enfermedad³⁴.

Tabla 5. Estudios de prevalencia de diabetes en España desde 1992.

Referencia	Año publicación	Población	Edad	Criterio	N	Prevalencia DM (%)		
						DM C*	DM NC**	Total
Franch et al ¹⁹	1992	León	>18	OMS 85	572	3,9	1,7	5,6
Bayo et al ²⁰	1993	Lejona (Vizcaya)	>30	OMS 85	862	2,8	3,6	6,4
Vila et al ²¹	1994	Cerdanya (Gerona)	>6	OMS 85	492	4,3	1,2	5,5
Muñiz et al ²²	1995	Galicia	40-69	OMS 85	1.275	5,9	1,6	7,5
Tamayo et al ²³	1997	Aragón	oct-74	OMS 85	569	3,1	3	6,1
Castell et al ²⁴	1999	Cataluña	30-89	OMS 85	3.839	6,8	3,5	10,3
Rodríguez Paños et al ²⁵	2000	Albacete	>18	ADA 97	2.121	6,5	3,3	9,8
De Pablos et al ²⁶	2001	Canarias (guía)	>30	OMS 85	691	12,2	6,5	18,7
Soriguer et al ²⁷	2002	Pizarra (Málaga)	>18	ADA 97	1.226	5,9	8,8	10,9
Botas et al ²⁸	2003	Asturias	30-75	OMS 85	1.034	4	5,9	9,9
Martínez Candela et al ²⁹	2004	Yecla (Murcia)	25-74	ADA 97	393	5,9	6,7	12,6
REGICOR ³⁰	2004	Gerona	25-74	ADA 97	1.748	10	3	13
Boronat et al ³¹	2005	Teide (GC)	30-82	OMS 99	1.030			13,2
Catalá Bauset et al ³²	2006	Valencia	18-88	ADA 97	668	8,1	6,7	14,8
DINO ³³	2006	Murcia	>19	ADA 97	1.556	7,8	3,2	11
PREDIMERC ³⁴	2007	Madrid	30-74	ADA 97	2268	6,3	1,8	8,1
Giralt Muiña et al ³⁵	2007	Castilla La Mancha	≥30	ADA 97	1.181	10,7	7,2	17,9
Di@betes ¹⁵	2011	España	≥18	ADA 97	5.072	7	6,8	13,8

*DM-C: DM conocida; ***DM-NC: DM no conocida; GC: Gran Canaria

Mortalidad

La OMS estima que el aumento de glucosa es el tercer factor de riesgo mundial para aumentar la probabilidad de que un individuo sufra una muerte prematura, tras la hipertensión arterial y el consumo de tabaco. La diabetes y sus complicaciones se encuentran entre las causas principales de muerte temprana en muchos países, siendo la enfermedad cardiovascular una de las causas principales de muerte entre personas con diabetes pudiendo representar un 50% o más de muertes debido a la diabetes en algunas poblaciones²⁹.

En 2012 se produjeron 1,5 millones de defunciones en el mundo como consecuencia directa de la diabetes, y otros 2,2 millones atribuibles a las enfermedades cardiovasculares, nefropatía crónica y tuberculosis, que guardan relación con elevaciones de la glucemia por encima de los valores ideales²⁴.

La Federación Internacional de Diabetes en la 7ª edición del Atlas de la Diabetes concluye que aproximadamente 5 millones de personas entre los 20 y 79 años murieron a causa de la diabetes en 2015, el equivalente a una muerte cada seis segundos. La diabetes representó el 14,5% de todas las causas de mortalidad entre las personas de esta edad en el mundo. Esto es mayor que el número combinado de muertes por enfermedades contagiosas (1,5 millones de muertes por VIH/SIDA, 1,5 millones por tuberculosis, y 0,6 millones por malaria en 2013). Cerca de la mitad (46,6%) de las muertes por diabetes se dan en personas menores de 60 años. A pesar de la magnitud de estos datos, se considera que la carga de mortalidad de la diabetes está infraestimada porque la diabetes es con frecuencia omitida en los certificados de defunción como causa de muerte²⁹.

Existen diferencias importantes en las tasas de mortalidad entre una región y otra. En las regiones de Europa, Asia Sudoriental y las Américas, las tasas de mortalidad atribuibles a la hiperglucemia son mucho más altas en los hombres que en las mujeres. En el periodo de 2000 a 2012, la proporción de muertes prematuras (en personas entre las edades de 20 y 60 años) atribuible a la hiperglucemia aumentó en ambos sexos en todas las regiones de la OMS, salvo en las mujeres en la región de Europa²⁴.

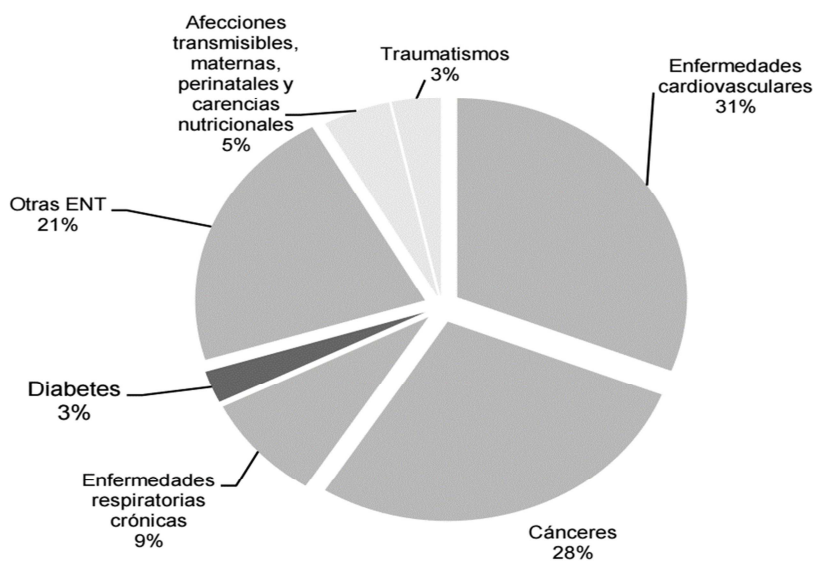
El porcentaje de las defunciones atribuible a la hiperglucemia en adultos de 20 a 69 años de edad, por regiones de la OMS y sexo, para los años 2000 y 2012 se describen en la **tabla 6**²⁴.

Tabla 6. Tasas de mortalidad atribuibles a la hiperglucemia en mayores de 20 años por 100.000 habitantes por regiones de la OMS 2012, ajustada por edad²⁴.

	Ambos sexos	Mujeres	Hombres
Región de África	111.3	110.9	111.1
Región de las Américas	72.6	63.9	82.8
Región del Mediterráneo Oriental	139.6	140.2	138.3
Región de Europa	55.7	46.5	64.5
Región de Asia Sudoriental	115.3	101.8	129.1
Región del Pacífico Occidental	67	65.8	67.8

En España, la mortalidad por DM supone el 3% de la mortalidad total según los datos facilitados por la OMS (Figura 2).

Figura 2. Mortalidad de España proporcional (porcentaje del total de muertes, todas las edades) 2016³⁵.



La mortalidad total por diabetes y por hiperglucemia de España, declarado por la OMS en el 2016 se describe en la **tabla 7** y **tabla 8**, respectivamente.

Tabla 7. Mortalidad en España por diabetes. 2016³⁵.

	Hombres	Mujeres
30-69 años	730	350
70 años o más	3.730	5.610

Tabla 8. Mortalidad en España por hiperglucemia. 2016³⁵.

	Hombres	Mujeres
30-69 años	2.090	630
70 años o más	8.590	11.100

En nuestro entorno , el Informe del Estado de Salud de la Población de la Comunidad de Madrid, cuyo objetivo principal es reflejar el estado de salud de los madrileños con los datos más recientes disponibles, define la DM como enfermedad crónica, de alta prevalencia y elevado coste individual y social, asociada a una elevada morbilidad y mortalidad, siendo la enfermedad cardiovascular la causa fundamental de su morbimortalidad³⁶.

En la **tabla 9** se recogen los datos de mortalidad de diabetes de la Comunidad de Madrid que aparecen en el Informe del Estado de Salud publicado en 2014³⁶.

Tabla 9. Tasas de mortalidad por diabetes por 100.000 habitantes en la Comunidad de Madrid. 2012³⁶.

	Hombres	Mujeres	Total
Nº Muertes.	339	462	801
Tasa Bruta de Mortalidad	10,9	13,8	12,4
Tasa Truncada (35-64) de Mortalidad	1,8	0,4	1,1
Tasa Ajustada de Mortalidad	7,9	5,4	6,4
Tasa de Morbilidad Hospitalaria	88,9	62,4	75,1
Contribución a la Esperanza de Vida, en años. (2007 - 2012)	-0,02	0	-0,01
Carga de Enfermedad. Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD).	2.585	2.833	5.418
Años de Vida Perdidos.	1.272	1.279	2.551
Años Vividos con Discapacidad.	1.313	1.554	2.867

➤ **Complicaciones y comorbilidades de la diabetes mellitus.**

Factores de riesgo cardiovascular

Los sujetos con diabetes tienen un riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular 2–4 veces superior al observado en la población general de similar edad y sexo, riesgo que se mantiene después de ajustar por otros factores clásicos de riesgo cardiovascular. Las características de las lesiones arteriosclerosas en los pacientes con diabetes son de desarrollo más rápido, precoz, más generalizada y grave, con una incidencia similar en ambos sexos y mayor presencia de isquemia silente. La diabetes, fundamentalmente la de tipo 2, debe considerarse como una situación de alto riesgo cardiovascular, sobre todo tras 10 años del diagnóstico de diabetes³⁷.

Los principales factores de riesgo cardiovascular (FRCV) son:

Dislipemia: existen evidencias para poder relacionar de forma directa la hipercolesterolemia y aumento del cLDL, con la enfermedad arteriosclerosa en la población general y en los pacientes con diabetes. La prevalencia de dislipemia es 2–3 veces más frecuente en las personas con diabetes que en las que no tienen diabetes, aproximadamente 40–60%. Si bien la elevación de cLDL es el principal factor predictor de riesgo vascular en la diabetes, el cHDL y los triglicéridos son también FRCV que contribuyen de forma decisiva al elevado riesgo cardiovascular de la diabetes³⁷.

Hipertensión arterial: los pacientes con diabetes pueden presentar una prevalencia de HTA superior al 60%³⁷. El control de la HTA es necesario para prevenir la enfermedad cardiovascular (ECV) y disminuir la progresión de la patología renal y de la retinopatía diabética²³. El descenso de la presión arterial (PA) ha constatado claros beneficios en la disminución del riesgo cardiovascular y de la nefropatía diabética³⁷. El objetivo es mantener las cifras de PA por debajo de 140/90 mm de Hg^{38,39,40}. Cifras de PA sistólica por debajo de 130 podría estar indicado en jóvenes y en pacientes con microalbuminuria. En el caso de la PAD en función de la edad y las comorbilidades que presente el paciente el límite podría situarse entre 80-90mmHg^{41,40}.

Hiper glucemia: es responsable de modificaciones lipoproteicas que resultan en un mayor riesgo aterogénico. La glicosilación de las apoproteínas es proporcional a la concentración de glucosa en plasma, existiendo una buena correlación entre glucemia y LDL glicosilada³⁷. La HbA_{1c} es un buen marcador de riesgo de ECV. Existe una relación directa entre el descenso de la HbA_{1c} y la incidencia y evolución de las complicaciones vasculares. El tiempo de exposición a la hiper glucemia está relacionado con el riesgo cardiovascular, considerándose de alto riesgo tras 10 años del diagnóstico de diabetes³⁷. El riesgo cardiovascular aumenta conforme aumenta la glucemia en ayunas, incluso antes de que esta llegue a los valores prescritos para el diagnóstico de diabetes²⁴.

Síndrome metabólico: entre los criterios que definen el síndrome metabólico se encuentran: la obesidad viscer abdominal, alteraciones de la glucosa (en ayunas o tras sobrecarga oral de hidrocarbonados), diabetes tipo 2, HTA, hiperuricemia, microalbuminuria, inflamación crónica y otras alteraciones como el aumento de

cisteína plasmática, aumento del estrés oxidativo o hígado graso no alcohólico. El síndrome metabólico se convierte en un marcador de riesgo para la ECV prematura y muy especialmente en los pacientes con diabetes^{37,42}.

Hipercoagulabilidad y estado proinflamatorio: la diabetes conlleva un estado de hipercoagulabilidad, con aumento de fibrinógeno y haptoglobina, y alteraciones de la función plaquetaria con aumento de la agregabilidad y adhesividad relacionada con factores plasmáticos, como el aumento del tromboxano A2. El estado proinflamatorio está relacionado con la insulinoresistencia³⁷.

Insuficiencia cardíaca

En los adultos con diabetes, la frecuencia de insuficiencia cardíaca (IC) suele ser de dos a tres veces más alta que en los adultos que no tienen diabetes. La IC es un problema importante de salud pública, se estima una prevalencia global entre 2 y 5 %⁴³.

Aunque la HTA y la enfermedad coronaria son las causas fundamentales de la IC, en nuestro medio, la DM también se asocia a un mayor riesgo de desarrollarla, y tiene peor pronóstico. No se conocen bien las bases patológicas de las anomalías de la estructura y la función cardíacas en la diabetes. Se considera que es multifactorial, donde se produce un daño directo en el miocardio por efecto de la diabetes, además del importante papel que desempeña la isquemia cardíaca y la HTA⁴⁴.

En la **tabla 10** se resumen las modificaciones metabólicas adaptativas y maladaptativas cardíacas que se producen en respuesta a la diabetes, con o sin isquemia o hipertrofia superpuestas.

En el estudio de Framingham⁴⁵ señalan que los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de desarrollar IC que los no diabéticos, riesgo de 2 y 5 veces mayor en varones y mujeres. Este exceso de riesgo se mantiene una vez ajustados los casos por edad, presencia de HTA, obesidad, hipercolesterolemia y enfermedad coronaria. Estas alteraciones se pueden producir tanto en diabetes tipo 1 como en la de tipo 2⁴⁶.

Tabla 10. Procesos fisiopatológicos asociados a la disfunción cardíaca, la insuficiencia cardíaca congestiva y los resultados adversos en la diabetes⁴⁷.

- Activación del sistema nervioso simpático
- Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona
- Aumento de la retención de sodio y de agua libre
- Disminución de la adaptabilidad vascular
- Concentraciones elevadas de endotelina
- Pérdida del patrón de descenso nocturno de la presión arterial
- Aumento de las concentraciones de ácidos grasos libres
- Alteración de la regulación del metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos en el miocardio
- Aumento de la hipertrofia ventricular izquierda o hipertrofia de los miocitos a través de la masa
- Depósito de productos finales de la glicación avanzada en la matriz extracelular
- Aumento de la fibrosis cardíaca
- Aumento de la esteatosis cardíaca

Complicaciones macrovasculares:

Enfermedad coronaria

La DM se ha asociado con una mayor extensión de la enfermedad coronaria, con una evolución más agresiva y con una morbimortalidad aumentada a diferencia de los pacientes con patología coronaria pero si DM. Existen distintos mecanismos a través de los cuales la DM acelera el proceso de aterogénesis, como: anomalías en las concentraciones y la composición de las lipoproteínas, su asociación con la HTA, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, glucosilación de las proteínas en el plasma y la pared arterial⁴⁸. Las enfermedades arterioscleróticas son la causa del 80% del total de las muertes y del 75% de todas las hospitalizaciones en pacientes con DM⁴⁹.

La DM es la causa más común de enfermedad coronaria en personas jóvenes, y en los pacientes con diabetes tipo 1 se presenta en edad más temprana que en los pacientes

con diabetes tipo 2⁵⁰. En las mujeres con diabetes las hormonas no aparecen como un factor protector frente a la enfermedad coronaria, como sucede en las mujeres sin diabetes⁴⁹.

En las personas con DM existe un riesgo relativo de infarto agudo de miocardio (IAM) superior al 50% en varones y un 150% de mujeres con diabetes. La muerte súbita por enfermedad coronaria es un 150 y un 300% más frecuente en varones y mujeres con DM, respectivamente, cuando se compara con la población⁵⁰.

La microalbuniburia no solo es un marcador de la afectación renal sino también se considera un potente marcador de riesgo de enfermedad coronaria y de mortalidad de la misma. Los mecanismos que vinculan la microalbuminuria con la mortalidad cardiovascular parecen estar relacionados con la potenciación de los mecanismos aterogénicos existentes en la DM⁵⁰.

El estudio Framingham⁴⁵ demostró que los pacientes diabéticos presentaban una mayor proporción de IAM silentes y, por tanto, no diagnosticados. La presencia de síntomas atípicos (confusión, disnea, fatiga, síncope, náuseas y vómitos) en pacientes con DM debe alertar sobre la posibilidad de un síndrome coronario agudo ⁴⁹.

Enfermedad cerebrovascular

La diabetes también aumenta el riesgo de una persona de sufrir un accidente cerebrovascular(ICTUS). Las personas con diabetes tienen tres veces el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular que las personas sin diabetes. El riesgo relativo de accidente cerebrovascular de la diabetes alcanza el punto más elevado en los cincuenta y sesenta años de edad y disminuye después⁵¹.

Arteriopatía periférica

La enfermedad arterial periférica se produce cuando hay un estrechamiento significativo de las arterias distales. Este estrechamiento puede surgir por la formación de ateroma, arteritis, formación de trombos locales, o embolización del corazón, o grandes arterias. Los síntomas van desde dolor tras la realización del ejercicio (claudicación intermitente) hasta dolor de reposo, ulceración de la piel o síntomas de necrosis isquémica⁵².

Los factores asociados con el desarrollo de la enfermedad arterial periférica incluyen: edad, sexo, tabaquismo, DM, HTA, hiperlipidemia, obesidad e inactividad física. Los pacientes con diabetes tienen una probabilidad 2,6 veces más de presentar artropatía periférica que los pacientes sin diabetes⁵³.

La enfermedad arterial periférica es más común en personas mayores de 50 años y en hombres. La prevalencia (medido con técnicas no invasivas) de enfermedad arterial periférica es del 14% al 17% en hombres y del 11 al 21% en mujeres, medido en pacientes por encima de los 55 años^{53,54}. La incidencia anual de claudicación intermitente es de 4,1 a 12,9 personas por 1.000 en hombres y 3,3 a 8,2 por 1.000 en mujeres⁵².

En el estudio de *Framingham*⁵⁵ se observó que los enfermos con claudicación intermitente presentaban un riesgo de mortalidad cardiovascular 2 veces superior que los pacientes sin claudicación de igual sexo y edad. Estudios posteriores han relacionado también que la arteriosclerosis asintomática conlleva un incremento del riesgo de presentar eventos cardiovasculares y es un factor etiológico y de mal pronóstico del pie diabético⁵⁶.

La mortalidad general después del diagnóstico de enfermedad arterial periférica es de aproximadamente el 30% después de 5 años y el 70% después de 15 años⁵².

Complicaciones microvasculares

Retinopatía

Se estima que la prevalencia de cualquier retinopatía en personas con diabetes es del 35%, y de la retinopatía proliferativa del 7%, siendo estas tasas más altas en personas con diabetes tipo1, a mayor tiempo de diagnóstico de DM, en poblaciones caucásicas, y en personas con un nivel socioeconómico bajo. Un 2,9 % de la discapacidad visual global y un 2,6% de la ceguera en el 2010 fueron consecuencia de una retinopatía diabética²⁴.

.En el momento del diagnóstico se debe realizar el cribado de la retinopatía diabética mediante el estudio del fondo de ojo. Posteriormente se recomienda un seguimiento con una cámara de retina no midriática de 45° y con una única foto, si está disponible (si no mediante lámpara de hendidura), cada tres años en pacientes sin retinopatía, dos

años para pacientes con retinopatía leve no proliferativa con buen control metabólico y anual en pacientes con retinopatía leve no proliferativa con mal control metabólico. Esta técnica no permite excluir un edema macular en ausencia de otros signos, como exudados duros o hemorragias. Para detectar edemas maculares precoces puede ser necesario un examen estereoscópico con lámpara de hendidura⁵⁷.

Nefropatía diabética

El informe de 2014 sobre patología renal que realiza anualmente EEUU, y donde aparece información de 54 países, revela que el 80% de los casos de enfermedad renal terminal son causados por diabetes, HTA o ambos. La proporción atribuible solo a diabetes oscila entre el 12-55% dependiendo de los diferentes estudios. La incidencia de enfermedad renal terminal es hasta 10 veces más alta en los adultos con diabetes y su prevalencia depende del acceso a la terapia renal sustitutiva (hemodiálisis, diálisis peritoneal, hemofiltración, hemodiafiltración y trasplante renal)²⁴.

Se recomienda realizar el cribado de la microalbuminuria mediante la determinación del cociente albúmina/creatinina en orina matinal, en el momento del diagnóstico y posteriormente con una periodicidad anual.⁵⁸ (**Tabla 11**)

Tabla 11. Clasificación de la nefropatía.

Orina de 24 horas (mg)	Orina de 24 horas (mg)	Cociente albúmina/creatinina (mg/g)
Normal	<30	<30
Microalbuminuria	30-299	30-299
Proteinuria	>=300	>=300

–

–

– **Neuropatía diabética**

La neuropatía diabética se define como la existencia de signos y síntomas de disfunción de los nervios periféricos en personas con diabetes después de excluir otras etiologías⁵⁹. Es la complicación más frecuente de los pacientes con diabetes tipo 2 y se estima que

alrededor del 40% de los diabéticos presentan algún tipo de alteración neuropática en el momento del diagnóstico⁶⁰.

El 40-50% de las personas con diabetes desarrollara una polineuropatía detectable antes de las 10 años del diagnóstico de diabetes. A diferencia de los pacientes con diabetes tipo 2 donde la neuropatía diabética puede estar presente en el momento del diagnóstico, en las personas con diabetes tipo 1 es poco frecuente y no suele aparecer antes de trascurrido 5 años desde el diagnóstico⁶¹. En el caso de los niños más de un 50% pueden tener una polineuropatía subclínica⁶².

En el estudio realizado por Cabeza-Cerrato, en 1988, que tenía como objetivo identificar la prevalencia de polineuropatía en España, con una muestra de 2644 pacientes, entre 15-74 años, de los cuales el 86,9% tenían diabetes tipo 2, la media de tiempo de evolución de la diabetes cuando se diagnosticó la polineuropatía fue de 10,2 años. La prevalencia de polineuropatía fue del 12,9% en los pacientes con diabetes tipo 1 y un 24,1% entre los pacientes con diabetes tipo 2. No hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres y la prevalencia aumentó con la edad y con la duración de la diabetes⁶².

Las neuropatías más comunes en los pacientes con diabetes son la polineuropatía sensitivomotora distal simétrica y la neuropatía autonómica. Los pacientes con diabetes no suelen manifestar un solo tipo de neuropatía diabética, sino un conjunto de síntomas neuropáticos, donde suele predominar uno u otro subtipo⁵⁹.

La polineuropatía sensitivomotora distal simétrica afecta sobre todo a pies y tobillos y se caracteriza por síntomas como quemazón, dolor punzante, sensación de hormigueo y alodinia⁶³. Entre los factores de riesgo para su aparición están la edad, los años de evolución, el mal control de la diabetes, la presencia de otras complicaciones microvasculares, la dislipemia, la HTA y el tabaquismo⁶⁴.

Las principales manifestaciones clínicas de la neuropatía autonómica diabética incluyen la taquicardia en reposo, la intolerancia al ejercicio, la hipotensión ortostática, el estreñimiento, la gastroparesia, la disfunción eréctil, la disfunción sudomotora, y el fallo autonómico en respuesta a la hipoglucemia⁶⁵. Las formas clínicas de la neuropatía diabética. se describen en la **tabla 12**.

En la neuropatía craneal se afecta con mayor frecuencia el III par y puede ser la manifestación inicial en ancianos. Se suele resolver en 2-3 meses⁶². En la neuropatía por atrapamiento la más frecuente es el síndrome del túnel carpiano⁶⁶.

Tabla 12. Formas clínicas de la neuropatía diabética⁵⁹.

Neuropatía somática
Neuropatía craneal
Neuropatía por atrapamiento
Neuropatía proximal (amiotrofia)
Polineuritis distal simétrica
Neuropatía diabética autónoma
Afectación gastrointestinal
Sintomatología genitourinaria
Afectación cardiovascular
Anomalías pupilares
Alteración de la sudoración
Hipoglucemias inadvertidas

El diagnóstico y tratamiento precoz de la neuropatía en pacientes con diabetes es importante por cuatro razones⁶⁷:

- En los pacientes con diabetes pueden presentar neuropatías de origen no diabético que requieran un tratamiento específico.
- Existen distintas opciones para tratar los síntomas de la neuropatía diabética.
- Hasta el 50% de los pacientes con polineuropatías distal puede ser asintomática y estos pacientes corren el riesgo de presentar úlceras en los pies.
- La neuropatía autonómica, y en particular la neuropatía autonómica cardiovascular está asociada con un aumento de morbi-mortalidad importante⁶⁷.

Aunque no existe tratamiento específico para el daño del nervio, el control de la glucemia podría retardar la progresión de la enfermedad⁶⁸.

Pie diabético

El pie diabético engloba un conjunto de síndromes en los que la presencia de neuropatía, isquemia e infección producen lesiones tisulares o úlceras, debido a pequeños traumatismos, produciendo una importante morbilidad que puede llegar incluso a amputaciones. Los factores de riesgo para la aparición del pie diabético son: enfermedad vascular periférica, neuropatía periférica, deformidades en el pie, presión plantar elevada, hiperqueratosis plantar, tiempo de evolución de la diabetes, mal control glucémico, úlcera previa en el pie, hábito tabáquico y mala visión, entre otros^{63,69}. Entre las personas con diagnóstico de DM la prevalencia de amputaciones es del 0,8 al 1,4%⁷⁰, y la prevalencia de úlceras en los pies es del 4 al 10%⁷¹. En la **tabla 13** se describe los puntos clave que se deben de incluir en la exploración del pie diabético⁷².

Tabla 13. Puntos clave para la evaluación del pie diabético⁷².

Exploración dermatológica
Estado de la piel: color, grosor, sequedad, agrietamiento
Transpiración
Infección
Ulceración
Hiperqueratosis/Ampollas
Exploración musculoesquelética
Deformidades: articulación de <i>Charcot</i>
Miastenia
Exploración neurológica
Sensibilidad (utilización del monofilamento 10g)
Reflejos osteotendinosos
Vibración(utilización diapasón, biotensómetro)
Sensación de pinchazos
Exploración vascular
Pulsos del pie(tibial posterior, pedial)
Medición de Índice tobillo/brazo* mediante un eco doppler

*El índice tobillo brazo es el cociente entre la presión arterial sistólica maleolar y la presión arterial sistólica en el brazo. Se utiliza para valorar isquemia de miembros inferiores. El índice tobillo brazo es una exploración no invasiva útil para valorar la existencia de isquemia en miembros inferiores. En algunos pacientes con diabetes, este índice puede estar falsamente elevado por la existencia de calcificaciones en la capa media de las arterias⁷³.

Se recomienda una evaluación del riesgo de desarrollar un pie diabético en los siguientes momentos:

- Para los jóvenes con diabetes de 12 a 17 años, se debe evaluar los pies del joven como parte de su evaluación anual y proporcionar información sobre el cuidado de los pies.
- Para los adultos:
Cuando se diagnostica la diabetes, y por lo menos una vez al año.
Si surgen problemas en los pies.
En cualquier admisión al hospital y si hay algún cambio en su estado mientras están en el hospital⁷⁴.

Una persona que presenta un pie diabético puede tener un mayor riesgo de presentar ECV no diagnosticada que pueda precisar tratamiento⁷⁴.

Las úlceras del pie diabético pueden ser prevenibles con una adecuada estrategia que comprenda cribado, clasificación del riesgo y medidas efectivas de prevención y tratamiento. La educación del cuidado de los pies, la detección temprana, el calzado correctivo prescriptivo o acomodativo, la intervención activa y el seguimiento regular pueden prevenir las úlceras en los pies⁶⁹. La prevención, cuidado y tratamiento del pie diabético requiere la actuación de diferentes profesionales: endocrino, enfermería, podología, cirugía vascular, microbiología, cirugía ortopédica, rehabilitación, cirugía plástica, servicios psicológicos y nutricionales⁷⁴.

Otras comorbilidades asociadas con la diabetes

Depresión

La depresión clínicamente significativa está presente en una de cada cuatro personas con diabetes tipo 2. La interacción de la depresión y la diabetes es bidireccional. La depresión aumenta el riesgo del desarrollo de diabetes y los subsiguientes riesgos de hiperglucemia y complicaciones micro y macrovascular; por el contrario un diagnóstico de diabetes puede aumentar el riesgo de depresión. Existen múltiples interacciones bidireccionales complejas donde pueden intervenir múltiples variables como alteraciones neuro-hormonales, aumento de peso, inflamación y alteraciones estructurales del hipocampo⁷⁵.

En 1989, *Weyerer et al.*⁷⁶ encontraron que en una muestra de 15536 individuos donde se identificó un total de 250 personas con diabetes, la enfermedad mental era significativamente mayor en individuos con diabetes (43,1%) que en controles sanos (26,2%). Estas diferencias fueron principalmente por depresión y patología psiquiátrica leve. En un meta-análisis realizado por *Anderson et al*⁷⁷ las tasas de depresión se duplicaron en personas con diabetes en comparación con las que no presentaban diabetes. En un nuevo meta-análisis donde se incluyeron 10 estudios transversales, los sujetos con diabetes tipo 2 tenían tasas significativamente más altas de depresión:

17,6-9,8%, (OR= 1,6;IC95%:1,2-2,0)⁷⁸.

➤ **Evaluación integral y manejo del paciente con diabetes.**

Las diferentes guías que abordan el manejo del paciente con DM recomiendan en la primera consulta:

1. Clasificar el tipo de DM
2. Detectar las complicaciones de la DM (evaluación física, PA, IMC, retina, bioquímica,...)
3. Revisar el tratamiento previo y los factores de riesgo en pacientes con DM, así como considerar la evaluación de la comorbilidad acompañante (p. ej., depresión, apnea obstructiva del sueño) que pueden complicar el tratamiento de la DM.
4. Plantear un plan de tratamiento, en el que se incluya la educación diabetológica, autocontrol, consejos sobre actividad física, nutrición, tabaquismo, inmunizaciones.
5. Proporcionar una programación para establecer una atención continuada de por vida.
- 6.

La educación de la diabetes en el autocuidado y el apoyo proporcionan la base para ayudar a las personas con diabetes a que mejoren los resultados en salud. La educación y el apoyo para el autocontrol de la diabetes tiene cuatro momentos críticos:

- En el momento del diagnóstico.
- Anualmente para la evaluación de la educación, la nutrición y las necesidades.
- Cuando surgen nuevas complicaciones que influyen en la autogestión.
- Cuando se producen cambios en el tratamiento.

Las personas con DM deberían adquirir los conocimientos, las habilidades y las aptitudes necesarios para el autocuidado y la autogestión permanente de la DM. Las decisiones clínicas deben estar guiadas por las preferencias, necesidades y valores de cada paciente. Para poder conseguir buenos resultados es importante integrar la evaluación clínica, el compromiso del paciente, y el seguimiento posterior, dando especial importancia a la modificación de los estilos de vida y de la actitud personal^{4,79,80}.

Gripe

➤ Tipos de gripe, sintomatología y complicaciones.

Gripe estacional

Es una infección vírica aguda causada por un virus gripal. Los virus de la gripe pertenecen a la familia de los *Orthomyxoviridae* y se caracterizan por tener un genoma de ARN monocatenario. En función del tipo de nucleoproteínas que prestan los virus de la gripe se clasifican en: A, B, y C⁸¹.

Los virus de la gripe A se dividen en función de dos glicoproteínas presentes en su superficie: la hemaglutinina (H) y la neuroaminidasa (N). Existen 16 subtipos diferentes de hemaglutinina y 9 subtipos diferentes de neuroaminidasa.

Los subtipos de gripe A que actualmente circulan entre los seres humanos son el A(H1N1) y el A (H3N2). Las aves acuáticas son el reservorio principal de los virus de la gripe A, aunque también circulan en otros animales como: caballos, cerdos, focas.

Los virus de la gripe B no se dividen en subtipos, aunque actualmente existen dos estirpes antigénicamente distintas del virus que circulan entre los seres humanos, principal reservorio de la gripe. Se ha registrado la co-circulación de dos linajes antigénicamente distintos de virus B de la gripe (Victoria y Yamagata) en distintas partes del mundo^{82,83}.

La capacidad de los virus de la gripe para producir epidemias deriva de su facilidad para sufrir variaciones en las proteínas H y N. Estas variaciones pueden ser de dos tipos:

Deriva antigénica: son variaciones menores que se producen por la acumulación de mutaciones puntuales en los genes que codifican las proteínas H y N. Afectan a los virus gripales A y B, siendo la causa de la deriva antigénica y la razón principal de que las personas puedan enfermarse de gripe más de una vez en la vida, ya que los anticuerpos generados en una infección previa no son totalmente eficaces para dar protección ante una nueva infección por un virus que ha sufrido estas desviaciones.

Cambios antigénicos: donde aparece un nuevo virus de gripe humano formado por proteínas H y N inmunológicamente distintos a los que han circulado en años anteriores. En determinadas circunstancias puede producirse un intercambio genético entre los virus humanos y animales, que puede hacer que estos virus nuevos para el hombre sean capaces además de transmitirse de una persona a otra. Estas situaciones pueden dar lugar a las denominadas pandemias, que se caracterizan por afectar a población de todo el mundo. Puede ocurrir después de una recombinación genética entre humanos y virus de la gripe de origen animal, o por medio de una transmisión directa de la cepa de los animales a las personas. En los últimos años han causado epidemias y pandemias 4 virus de la gripe A combinándose la proteína H (H1, H2 y H3) y las proteína N (N1 y N2).

El virus A es el principal causante de las epidemias que se producen cada año, mientras que el virus gripal B se presenta generalmente en brotes más localizados. El virus gripal C sólo provoca infecciones sin síntomas o cuadros clínicos banales y de forma aislada^{84,85}.

Gripe pandémica

Una gripe pandémica ocurre cuando se pone en circulación un virus de la gripe que no estaba circulando hasta ese momento entre los seres humanos y al que la mayoría de la gente no tiene inmunidad, pudiéndose transmitir a un porcentaje muy elevado de la población. Estos virus pueden surgir, circular y causar grandes brotes fuera de la temporada normal de gripe⁸⁶.

La pandemia más notoria para la que se dispone de datos es la "Gripe española" en 1918-1919 (subtipo H1N1), que se estima que causó entre 20 y 50 millones de muertes en todo el mundo. El número de muertes en las pandemias siguientes, en 1957 (subtipo H2N2) y 1968 (subtipo H3N2), fue mucho menor, a pesar de que la mayor parte de la población mundial era susceptible a la infección. En 2009, emergió una nueva cepa del virus de la gripe A (subtipo H1N1pdm) extendiéndose por todo el mundo, circulando actualmente de forma estacional^{84,86,87}.

Gripe zoonótica

Los seres humanos también se pueden infectar con virus de la gripe que circulan normalmente en los animales, como los subtipos A (H5N1) y A (H9N2) del virus de la gripe aviar y los virus de la gripe porcina A (H1N1) y (H3N2). Otras especies, incluyendo caballos y perros, también tienen sus propias variedades de virus de la gripe. Generalmente, estas infecciones se adquieren por contacto directo con animales o material contaminado y no se suele transmitir entre los seres humanos. Las enfermedades que originan van desde una conjuntivitis leve hasta una neumonía grave e incluso la muerte. A pesar de que estos virus pueden ser nombrados como el mismo subtipo que los virus humanos, todos estos virus animales son distintos de los virus de la gripe humana y no se transmiten fácilmente. Si ese virus adquiere la capacidad de propagarse fácilmente entre las personas, ya sea mediante la adaptación o la adquisición de ciertos genes de virus humanos, podría comenzar una epidemia o una pandemia^{84,88}.

La gripe es una enfermedad aguda de las vías respiratorias que se caracteriza por fiebre, tos, cefalea, mialgias, postración, coriza y dolor de garganta. En los niños, las manifestaciones digestivas pueden acompañar a la fase respiratoria. En los ancianos puede presentarse por un empeoramiento de su patología. La clínica suele desaparecer al cabo de 5 a 7 días. La gripe puede ser indistinguible de otras patologías causadas por otros virus que afectan a las vías respiratorias, como los rinovirus, el virus respiratorio sincitial, los adenovirus y otros agentes patógenos^{82,89}.

Algunas personas son infectadas por el virus de la gripe pero no desarrollan síntomas de la enfermedad, sin embargo, estas personas sí que pueden transmitir la enfermedad a otros⁹⁰.

La mayor parte de las personas se recuperan en una o dos semanas, sin embargo en algunos casos se pueden aparecer complicaciones. Las complicaciones más frecuentes de la gripe son respiratorias: neumonía, bronquitis, sinusitis u otitis. Puede haber también deshidratación y empeoramiento de enfermedades crónicas preexistentes como diabetes, asma o problemas cardiacos. La gripe puede ser la causa de la reagudización de su patología en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) o fibrosis quística y también provocar la exacerbación aguda de su

enfermedad en asmáticos. Las complicaciones como el síndrome de *Reye* y el síndrome de *Guillain-Barréson* son raras en la gripe^{91,92,90}.

Los virus de la gripe estacional pueden causar una enfermedad leve a grave e incluso la muerte, sobre todo en algunos individuos de alto riesgo, donde la gripe se asocia con una mayor morbi-mortalidad y con un aumento de hospitalizaciones. Las personas con mayor riesgo de enfermedad grave son las mujeres embarazadas, los niños menores de 5 años, especialmente los menores de 2 años, los adultos mayores de 65 años, inmunocomprometidos y personas con condiciones médicas crónicas subyacentes, como la diabetes. En los países de ingresos bajos y medios, los grupos de riesgo están peor definidos^{91,93}.

➤ **Impacto de la gripe: mortalidad y costes económicos.**

La gripe es una enfermedad infecciosa común que puede afectar hasta un 20% de la población cada año oscilando entre el 5 y 15% en grandes poblaciones y superior al 50% en grupos de población cerrados como internados escolares o residencias de ancianos^{90,94}. Es un importante problema de salud, tanto por la mortalidad que puede provocar, directa o indirectamente, como por las complicaciones que puede ocasionar y los costes económicos y sociales que origina, el absentismo laboral que provoca y otros debidos a los gastos que ocasiona su asistencia⁹⁵.

La mortalidad de la gripe epidémica oscila entre el 0,1-5% de las personas infectadas, aunque depende de la cepa gripal causante del proceso epidémico. La mortalidad causada por la infección es difícil de estimar, debido principalmente a que las infecciones no son confirmadas virológicamente, y la causa final de la muerte puede deberse a un gran número de complicaciones circulatorias y respiratorias, pudiendo ocurrir semanas después de la infección por gripe. Sin embargo, en EEUU por métodos indirectos se estima que fallecen al año más de 40.000 personas⁹⁶.

En las zonas tropicales y subtropicales es probable que la morbimortalidad atribuida a la gripe esté subestimada. Una revisión sistemática de la epidemiología de la gripe estacional en el África subsahariana, que cubre un período de 30 años, reveló que, en promedio, la gripe fue el motivo de alrededor del 10% (IC95: 1%–25%) de todas las consultas ambulatorias y de cerca del 6,5% (IC95%: 0,6%–15,6%) de los ingresos en

hospitales por infecciones respiratorias agudas en los niños. No obstante, para la mayoría de los países de la zona, se consideró que los datos no eran suficientes para dar prioridad a las estrategias destinadas a la prevención y el control de la gripe⁹⁷.

En el Reino Unido, durante el período de 1999–2010, se estima que un 2,5%–8,1% de las defunciones de mayores de 75 años se debieron a la gripe⁹⁸.

En el estudio realizado por León Gómez et al. se describe el exceso de mortalidad en España detectado por el Sistema de Monitorización de la Mortalidad diaria (MOMO) y por el proyecto de colaboración europeo, *European Monitoring of Excess Mortality for Public Health Action* (EUROMOMO), y se analizó el papel de la gripe como factor contribuyente de dicho exceso de mortalidad desde el 2006 al 2012 (**Tabla 14**).

La tasa de exceso de defunciones por gripe en mayores de 64 años fue máxima en la temporada 2011-2012 con 169,31 defunciones/100.000 habitantes⁹⁹.

Tabla 14. Defunciones y tasas de exceso de mortalidad atribuibles a la gripe en España desde el 2006 al 2012, en toda la población y en mayores de 65 años⁹⁹.

Temporada	Tipo de virus de la gripe dominante	Grupo de edad	Nº defunciones	Excesos de defunciones atribuibles a la gripe	Excesos de defunciones atribuibles a la gripe/100.000 habitantes
2006-2007	A(H3N2)	Todas las edades	217.392	3.739	8,45
		> 64 años	180.852	3.145	42,12
2007-2008	B/A(H1N1)	Todas las edades	195.552	0	0
		> 64 años	162.201	0	0
2008-2009	A(H3N2)	Todas las edades	187.749	5.959	13,21
		> 64 años	156.557	4.771	61,82
2009-2010	A(H1N1)pdm09	Todas las edades	311.379	1.487	3,27
		> 64 años	258.509	128	1,63
2010-2011	A(H1N1)pdm09	Todas las edades	218.887	3.696	8,06
		> 64 años	183.527	2.834	35,39
2011-2012	A(H3N2)	Todas las edades	226.693	14.241	30,8
		> 64 años	193.412	13.822	169,31

➤ **Diagnóstico, control y prevención de la gripe.**

El diagnóstico de la gripe suele ser clínico, al detectarse un caso con signos y síntomas compatibles con gripe dentro de un contexto adecuado (temporada gripal, casos de gripe cercanos al paciente...).

La confirmación en el laboratorio de la infección gripal puede hacerse mediante:

-el aislamiento de los virus de muestras de secreciones respiratorias tomada mediante frotis nasal o faríngeo o del material de aspiración o lavado traqueal, utilizando cultivos celulares o huevos embrionarios;

-por identificación directa de los antígenos víricos de las células y líquidos rinofaríngeos (prueba de inmunofluorescencia o ELISA);

-por pruebas de diagnóstico rápido; o por ampliación del ARN vírico;

-por detección de anticuerpos específicos durante la fase aguda y convaleciente de la enfermedad.

La excreción de los virus comienza a disminuir a partir del tercer día de la aparición de los síntomas y en la mayor parte de las veces no se detecta al cabo de los cinco días en el adulto, pudiendo ser en los niños mayor el tiempo de excreción vírica^{82,90}.

Entre las características más importantes de la gripe está su elevada capacidad de transmisión de una persona a otra. Los virus de la gripe estacional circulan y causan enfermedades en los seres humanos cada año. En climas templados, la enfermedad tiende a ocurrir estacionalmente en los meses de invierno.

La transmisión se produce fundamentalmente por vía aérea mediante gotitas que son originadas al hablar, toser o estornudar por la persona enferma y que alcanzan a una persona sin gripe pero capaz de padecerla. El virus entra en la nariz, garganta o pulmones de una persona y comienza a multiplicarse causando los síntomas de la gripe. También se puede transmitir por fómites^{90,92}.

El reservorio de la gripe en las infecciones humanas es fundamentalmente el hombre; sin embargo, los virus gripales infectan frecuentemente a animales como aves, caballos o cerdos, que pueden ser fuente de nuevos subtipos para el hombre. Esta capacidad demostrada de los virus gripales de los animales de saltar la barrera interespecie y

afectar a los seres humanos, hace que la gripe no pueda ser considerada como una enfermedad erradicable⁹⁰.

El periodo de incubación de la gripe estacional es de 2 días con un intervalo de 1 a 4 días. Las personas enfermas son capaces de transmitir la enfermedad desde un día antes del comienzo de la clínica, hasta unos 3 a 7 días después del comienzo de la enfermedad. Los niños pueden transmitir la gripe incluso durante más de 7 días tras el comienzo de la clínica. La alta capacidad de los virus de la gripe de producir epidemias y de presentarse de forma simultanea varios episodios de gripe en una misma comunidad sugieren que una sola persona infectada pueden transmitir el virus de la gripe a gran número de susceptibles^{86,90}.

Sistemas de vigilancia de la gripe

Existen sistemas de vigilancia de la gripe que permiten una rápida detección e intervención frente a la gripe. El objetivo es facilitar que los sistemas de salud estén mejor preparados para hacer frente las gripe epidémica, pandémica y zoonótica¹⁰⁰.

La OMS ofrece a sus Estados Miembros un programa internacional de vigilancia epidemiológica de la gripe: *Global Influenza Programme* (GIP). El GIP está formado por 112 centros nacionales de gripe distribuidos por 83 países que recogen e identifican cepas gripales.

Los objetivos del GIP consisten en:

- Monitorizar y rastrear los brotes de gripe, generar y transferir conocimientos y orientaciones técnicas sobre todas las formas de gripe.
- Orientar y apoyar a los países en la creación y fortalecimiento de programas de control de la gripe.
- Identificar las deficiencias en los conocimientos sobre la enfermedad y estimular la investigación para subsanarlas.
- Acelerar el acceso a las vacunas y a los medicamentos antivíricos.
- Proporcionar liderazgo y colaboración mundiales para prevenir y controlar la gripe.

El GIP recopila y analiza datos virológicos y epidemiológicos de vigilancia de la gripe en todo el mundo. Estos virus son comparados entre sí a nivel mundial en cuatro

centros colaboradores de investigación en gripe (Atlanta, Londres, Melbourne y Tokio), a fin de evaluar la importancia de las nuevas variantes detectadas. Teniendo en cuenta estos datos, cada año la OMS establece la composición de la vacuna para la siguiente temporada, que incluye las cepas que con más probabilidad van a circular. Los datos del virus de la gripe y el acceso a la información generada se realiza a través de Internet mediante un sistema denominado Flunet^{90,101}.

En Europa, el Centro Europeo para el Control de Enfermedades (sus siglas en inglés: ECDC) coordina, desde 2008, la Red de Vigilancia Europea de Gripe: *European Influenza Surveillance Network* (EISN). En la actualidad, la mayoría de los países europeos están integrados en la EISN, con el objetivo principal de proporcionar información epidemiológica y virológica útil para la vigilancia de gripe estacional o pandémica en Europa, contribuyendo así a la formulación de recomendaciones y la adopción de medidas para el control de la enfermedad. La EISN agrupa también a numerosos laboratorios que se encuentran integrados en la Red Europea de Laboratorios de Referencia para la Gripe Humana: *European Reference Laboratory Network* (ERLI-Net) ¹⁰².

El Sistema de Vigilancia de la Gripe en España (SVGE) está coordinado por el Centro Nacional de Epidemiología (CNM) y el Centro Nacional de Microbiología (CNM). Este sistema se encuentra integrado en la EISN y permite conocer de forma más amplia el comportamiento de la enfermedad y los virus de la gripe que han circulado en cada temporada, tanto de España como por comunidades autónomas¹⁰².

Los principales objetivos del SVGE son:

- Estimar la incidencia de gripe a nivel nacional y por Comunidad Autónoma a lo largo de cada temporada de gripe estacional.
- Caracterizar los virus de la gripe circulantes en cada temporada gripal, vigilando los cambios antigénicos virales, la concordancia con la composición de la vacuna antigripal de la temporada y la susceptibilidad a antivirales.
- Caracterizar la gravedad de las epidemias estacionales e identificar los grupos de riesgo para la presentación de formas graves de la enfermedad y comparar con otras epidemias y pandemias.
- Detectar precozmente la aparición de nuevos subtipos de virus de la gripe A y conocer su impacto en salud para, si fuera necesario, implementar rápidamente

las medidas de control dirigidas a detener su propagación y activar el Plan de Respuesta frente a una pandemia¹⁰³.

El SVGE está formado por diferentes fuentes y sistemas de información:

El Sistema Centinela de Vigilancia de Gripe en España (ScVGE): su función es ofrecer información sobre los casos que acuden a las consultas de Atención Primaria (AP). Está formado por:

- 17 redes de médicos y pediatras centinela de vigilancia, una por Comunidad Autónoma; excepto Galicia y Murcia, y las dos ciudades autónomas, coordinadas a nivel nacional por el CNE. Estas redes proporcionan información sobre incidencia de gripe y localización geográfica.
- 20 laboratorios de microbiología: con capacidad para detectar y aislar los virus de la gripe. Tres de ellos son centros nacionales de gripe de la OMS (CNM, Hospital Clínico de Barcelona y el Hospital Clínico Universitario de Valladolid).
- Unidades administrativas y Servicios de Salud Pública pertenecientes a todas las comunidades.

El Sistema no Centinela: donde las informaciones provienen de otras fuentes como hospitales, laboratorios, centros institucionales. Su función es ayudar a la caracterización del patrón de circulación de virus gripales en el territorio, sujeto a vigilancia de forma más completa. Se recoge información de:

- Casos Graves Hospitalizados Confirmados de Gripe (CGHCG): donde participan los hospitales designados por cada comunidad autónoma para esta vigilancia y proporcionan información sobre la gravedad de la epidemia gripal.
- Brotes de gripe declarados en la temporada.
- Evolución de la actividad del virus respiratorio sincitial.
- Mortalidad por todas las causas y relacionada con gripe^{102,104}.

En la vigilancia de CGHCG participan aquellos hospitales designados por las comunidades autónomas en cada temporada estacional de gripe. Su objetivo es conocer oportunamente las características clínicas, epidemiológicas y virológicas de los CGHCG producidos por los virus de la gripe circulantes en cada temporada y caracterizar los grupos de riesgo para la presentación de las formas graves de la enfermedad. Asimismo, evaluar la gravedad de la epidemia y comparar, en lo posible, con epidemias de gripe previas, ofreciendo una información adecuada para el control de la enfermedad a las autoridades sanitarias.

En la temporada 2015-2016 se registraron 3101 CGHCG, en 19 comunidades autónomas, el 35% ingresó en UCI y un 11% fallecieron. En cuanto a la presencia de factores de riesgo de complicaciones de gripe, 2.225 casos (75%) presentaron alguno de estos factores, variando en función de la edad; el 81% de los pacientes mayores de 14 años frente al 31% de los menores de 15 años. Los factores de riesgo más frecuentes en mayores de 14 años fueron la enfermedad cardiovascular crónica (32%), la enfermedad pulmonar crónica (26%) y la diabetes (26%). En relación al estado de vacunación, de los 1.866 pacientes pertenecientes a grupos donde estaba recomendada, el 64,5% no había recibido la vacuna antigripal de esta temporada¹⁰⁵.

➤ **Vacunación**

La gripe es una enfermedad prevenible con la vacunación y se ha dispuesto de vacunas en Europa desde la década de los 60¹⁰⁶.

Las vacunas actuales contra el virus de la gripe son la medida más eficaz para poder prevenir la aparición de la enfermedad y limitar su difusión entre grupos de población considerados de alto riesgo de padecer complicaciones asociadas a la gripe¹⁰⁷. Debido a la elevada capacidad del virus de la gripe de sufrir variaciones antigénicas (deriva antigénica), la composición de las vacunas debe revisarse cada año a fin de asegurar que se ajustan a las propiedades antigénicas de los virus circulantes. los componentes de las vacunas contra la gripe estacional se revisan con frecuencia (actualmente dos veces al año) y se actualizan periódicamente para asegurar la continua eficacia de las vacunas^{102,90,92}.

Un gran número de países desarrollados cuentan con programas de vacunación de gripe estacional similares. En EEUU existen recomendaciones oficiales de vacunación universal de gripe a partir de los 6 meses de edad y en Canadá prácticamente abarca toda la población. En Europa los documentos de recomendaciones sobre vacunación gripal que se elaboran periódicamente utilizan 2 criterios principales para las poblaciones diana: la existencia de enfermedad crónica o de afecciones o estados que hagan más vulnerable al individuo ante una gripe y el criterio de edad^{108,109,110}.

En España los criterios de vacunación de gripe son similares a las de otros países de nuestro entorno, donde se incluye los criterios de enfermedad crónica, la existencia de condiciones de vulnerabilidad como puede ser el caso de las gestantes, y los mayores de 60 o 65 años, según las diferentes comunidades autónomas¹¹⁰.

Grupos de riesgo que se recomienda la vacunación

Los grupos en los que se recomienda la vacunación antigripal, aprobados por la Comisión Nacional de Salud Pública, comisión que forma parte del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS)¹¹¹, son:

1. Personas de edad mayor o igual a 65 años: haciendo especial hincapié en aquellas personas que conviven en instituciones cerradas.

2. Personas menores de 65 años que presentan un alto riesgo de complicaciones derivadas de la gripe:

- Niños/as mayores de 6 meses y adultos con enfermedades crónicas cardiovasculares (excluyendo HTA aislada) o pulmonares, incluyendo displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma.
- Niños/as (mayores de 6 meses) y adultos con:
 - Enfermedades metabólicas, **incluida DM.**
 - Obesidad mórbida (IMC ≥ 40 en adultos, ≥ 35 en adolescentes o ≥ 3 DE en la infancia.
 - Insuficiencia renal.
 - Hemoglobinopatías y anemias.

- Asplenia.
 - Enfermedad hepática crónica.
 - Enfermedades neuromusculares graves.
 - Inmunosupresión, incluida la originada por la infección de VIH o por fármacos o en los receptores de trasplantes.
 - Implante coclear o en espera del mismo.
 - Trastornos y enfermedades que conllevan disfunción cognitiva: Síndrome de *Down*, demencias y otras.
- Residentes en instituciones cerradas, a partir de los 6 meses de edad, y que padezcan procesos crónicos.
 - Niños/as mayores de 6 meses y adolescentes hasta los 18 años, que reciben tratamiento prolongado con ácido acetyl salicílico, por la posibilidad de desarrollar un Síndrome de *Reye* tras la gripe.
 - Mujeres embarazadas en cualquier trimestre de gestación.

3. Personas que pueden transmitir la gripe a aquellas que tienen un alto riesgo de presentar complicaciones:

- Trabajadores de los centros sanitarios, haciendo especial énfasis en aquellos profesionales que atienden a pacientes de algunos de los grupos de alto riesgo anteriormente descritos.
- Personas que por su ocupación trabajan en residencias de ancianos o en centros de atención a enfermos crónicos, especialmente los que tengan contacto continuo con personas vulnerables.
- Personas que proporcionen cuidados domiciliarios a pacientes de alto riesgo o ancianos.
- Personas que conviven en el hogar, incluidos niños/as, con otras que pertenecen a algunos de los grupos de alto riesgo.

4. Otros grupos en los que se recomienda la vacunación:

- Personas que trabajan en servicios públicos esenciales, con especial énfasis en los siguientes subgrupos:
 - Fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado, con dependencia nacional, autonómica o local.
 - Bomberos.
 - Servicios de protección civil.
 - Personas que trabajan en los servicios de emergencia sanitarias.
- Trabajadores de instituciones penitenciarias y de otros centros de internamiento por resolución judicial.
- Personas que, por su ocupación, pueden estar en contacto con aves con sospecha o confirmación de infección por virus de gripe aviar altamente patogénico, especialmente:
 - Las personas que están directamente involucradas en las tareas de control y erradicación de los brotes (destrucción de los animales muertos, limpieza y desinfección de las áreas infectadas).
 - Las personas que viven y/o trabajan en granjas de aves donde se han notificado brotes, o se sospecha su existencia. Esta recomendación deberá actualizarse en función de las evidencias epidemiológicas sobre el patrón de presentación y difusión de la infección por virus de gripe aviar⁹⁰.

La Comunidad de Madrid dispone de un calendario de vacunación del adulto desde el año 2005. Periódicamente se ha ido revisando con el objetivo de mantenerlo actualizado. El calendario de vacunación del adulto contempla, por un lado, recomendaciones para toda la población de un grupo de edad definido según la vacuna y, por otro, recomendaciones de vacunación dirigidas a aquellas personas que constituyen los llamados grupos de riesgo para una enfermedad determinada.

En el calendario de vacunación del adulto de la Comunidad de Madrid se recogen la vacunación de la gripe estacional y los grupos en los que se recomienda su administración (**Tabla 15**).

Tabla 15. Calendario de vacunación del adulto de la Comunidad de Madrid.

CALENDARIO DE VACUNACIONES PARA ADULTOS
Recomendaciones por vacuna e indicación médica o de otra índole

Vacuna	• Inmuno-compromiso (excluida infección VIH)	• Diabetes • Cardiopatía • Enf. pulmonar crónica	• Asplenia (incluyendo esplenectomía selectiva) y deficiencias de los componentes finales del complemento.	• Enf. hepática crónica, receptores de concentrados de factores de coagulación. • Alcoholismo.	• Insuficiencia renal • Enf. renal terminal, receptores de hemodiálisis.	• Infección VIH	• Personas con múltiples parejas sexuales • Usuarios de drogas por vía parenteral	• Profesionales sanitarios	• Contactos familiares y cuidadores de inmunodeprimidos.	• Embarazo	Viajeros**	• Mujeres hasta 45 años conizadas por neoplasia cervical intraepitelial de alto grado CIN 2 o superior
TÉTANOS Y DIFTERIA DE ADULTO (a)	Personas vacunadas en la infancia (6 dosis) 1 dosis de recuerdo en torno a los 60 años. Personas primovacuadas en la edad adulta (3 dosis: 0, 1, 6-12 meses), 2 dosis de recuerdo con un intervalo de 10 años											
TÉTANOS, DIFTERIA Y TOS FERINA DE ADULTO (a*)	-						1 dosis	-	1 dosis	-		
SARAMPIÓN, PAPERAS Y RUBÉOLA (b)	1 ó 2 dosis*											
HEPATITIS B (c)	3 dosis (0, 1, 6 meses)		3 dosis (0, 1, 6 meses)				3 dosis (0, 1, 6 meses)					
MENINGOCOCO C (d)	1 dosis	1 dosis	1 dosis									
MENINGOCOCO B (e)	2 dosis	2 dosis	2 dosis									
GRIPE (f)	1 dosis anual						1 dosis anual	1 dosis anual		1 dosis anual		
NEUMOCÓCICA CONJUGADA 13v (g)	1 dosis	1 dosis	1 dosis			1 dosis						
NEUMOCÓCICA POLISACÁRIDA 23v (h)	1 dosis											
HEPATITIS A (i)	2 dosis (0, 6 meses-5 años)		2 dosis (0, 6 meses-5 años)				2 dosis (0, 6 meses-5 años)		2 dosis (0, 6 meses-5 años)	2 dosis (0, 6 meses-5 años)		
VARICELA (j)	2 dosis (0, 4-8 semanas)*											
H. influenzae tipo b (k)	1 dosis	1 dosis	1 dosis									
VIRUS PAPILOMA HUMANO (l)	-											
												3 dosis (0, 1-2, 6 meses)

*No administrar la vacuna TV (ni otras vacunas que contengan el virus del sarampión) ni la vacuna frente a varicela a personas infectadas por el VIH con inmunosupresión grave (CD4<200/μl). Los pacientes con cáncer y tratamiento inmunosupresor pueden recibir la vacuna triple vírica y la varicela, cuando estén indicadas, a partir de 6 meses después de finalizar el tratamiento.
** Otras vacunas que pueden estar indicadas en vacunación del viajero: fiebre amarilla, Vacuna frente a meningococo tetravalente conjugada ACYW, polio, fiebre tifoidea, encefalitis japonesa, encefalitis centroeuropea, cólera, rabia.

CALENDARIO DE VACUNACIONES PARA ADULTOS Recomendaciones por vacuna y grupo de edad						
Vacuna	Grupo de edad					
	Nacidos desde 1994	Nacidos desde 1985	Nacidos desde 1966 hasta 1984	Nacidos antes 1966 menores de 60 años	60 años	≥ 60 años
TÉTANOS Y DIFTERIA DE ADULTO (a)	1 dosis en torno a los			5 dosis si primovacuna de adulto. 60 años si se documenta calendario infantil con 6 dosis.		
SARAMPIÓN, PAPERAS Y RUBÉOLA (b)	2 dosis		1 dosis	-		
HEPATITIS B (c)	3 dosis (0, 1, 6 meses)		3 dosis (0, 1, 6 meses)			
MENINGOCOCO C (d)	1 dosis		1 dosis			
GRIPE (f)	1 dosis anual				1 dosis anual	
NEUMOCÓCICA CONJUGADA 13v (g)	1 dosis				1 dosis	1 dosis
NEUMOCÓCICA POLISACÁRIDA 23v (h)	1 dosis				1 dosis	
VARICELA (j)	2 dosis (0, 4-8 semanas)			-		
VIRUS PAPILOMA HUMANO (l)	3 dosis (0, 1-2, 6 meses)	3 dosis (0, 1-2, 6 meses) mujeres hasta 45 años			-	

Para todas las personas de esta categoría y de las edades indicadas, si no hay constancia de la inmunización/inmunidad.
 Contraindicada
 Recomendada si existe otro factor de riesgo (Ver "Recomendaciones por vacuna e indicación médica o de otra índole).
 - No indicada

Tipos de vacunas.

Desde 1973, la OMS ha recomendado formalmente la composición de las vacunas contra la gripe basándose en la información suministrada por el Sistema Mundial de Vigilancia y Respuesta de la Gripe conocido por sus siglas en inglés como GISRS (*Global Influenza Surveillance and Response System*).

GISRS supervisa la evolución de los virus de la gripe y proporciona recomendaciones en áreas como diagnóstico de laboratorio, vacunas, susceptibilidad antiviral y evaluación del riesgo¹¹².

GISRS también sirve como un mecanismo de alerta global para la aparición de virus de la gripe con potencial pandémico. La composición de la vacuna para esta o para pasadas temporadas se puede consultar en su página web¹¹³.

Recientemente se han hecho modificaciones para mejorar la protección inmunitaria inducida por vacunas estacionales y pandémicas, y para acelerar la producción en caso de una pandemia. Las construcciones de vacunas que inducen una protección amplia o incluso universal contra el virus de la gripe se encuentran actualmente en desarrollo preclínico y clínico¹⁰⁷.

Las vacunas de la gripe se clasifican en dos tipos: Vacunas de Virus Atenuados(VVA) y Vacunas de Virus Inactivados (VVI), que son las que se usan con mayor frecuencia.

-Las **VVI** se clasifican en función de su composición antigénica. La mayoría de las vacunas inactivadas de gripe son trivalentes y están formadas por 15 µg de cada uno de los dos subtipos del serotipo A (H3N2 y H1N1) que lo forman y 15 µg de una cepa del serotipo B (linaje Victoria o linaje Yamagata)^{115,116}.

Según el sistema de preparación empleado para obtener esta vacuna podemos obtener:

- Vacunas con virus enteros compuestas por suspensiones purificadas de viriones completos inactivados. Fueron las primeras en desarrollarse.
- Vacuna de virus fraccionados, donde los viriones se disocian por acción de un detergente. Son vacunas que contienen H, N, parte de la nucleoproteína y proteína M.
- Vacunas de subunidades o vacunas de antígeno de superficie. Son vacunas obtenidas por fraccionamiento y purificación, conteniendo los antígenos de

superficie unidos por su extremo lipofílico. Estas vacunas se consideran las menos reactógenas¹¹⁴.

Existen factores que favorecen la inmunogenicidad de la vacuna como:

- Vacuna de gripe adyuvada: a los antígenos gripales de la formulación vacunal se incorpora una sustancia que incrementa la respuesta inmunitaria. El más experimentado y de seguridad probada en vacunas de gripe es el MF5916. La vacuna adyuvada induce una respuesta inmune de larga duración de las células de memoria, niveles elevados de anticuerpos protectores y un mayor grado de inmunización cruzada^{117,110}.
- Vacuna de gripe virosomal: se utilizan compuestos de fosfolípidos para formar vesículas bilaminares donde se localizan la H y la N. De esta forma se obtiene una estructura que imita a la de los virus enteros, pero sin el componente reactógeno de las proteínas internas de los virus y simulando a viriones completos, favoreciendo la inmunogenicidad¹¹⁰.
- Vacuna de gripe intradérmica: consiste en una microinyección capaz de suministrar un tipo de vacuna de subunidades por medio de una microaguja permitiendo de esta forma que el antígeno del virus entre en contacto directo con las células dendríticas de la piel y las de Langerhans, lo que se traduce en una inmunogenicidad reforzada, ya que son responsables del procesamiento y presentación del Ag al sistema inmune. Presentan una mayor proporción de reacciones eritematosas y fiebre mayor de 24 horas^{118,110}.

Existen factores que favorecen la antigenicidad de la vacuna:

- Vacuna tetravalente

Se conoce como discordancia o *mismatch* antigénico cuando la cepa estacional B dominante no coincide con la incluida en la vacuna. Para poder disminuir este fenómeno se ha desarrollado una vacuna tetravalente con 2 cepas B y 2 cepas A (una del subtipo H1 pospandémico y otra del subtipo H3) A partir de la temporada 2014/2015 están apareciendo gradualmente nuevas vacunas cuatrivalentes en la Unión

Europea. La vacuna de la gripe cuadrivalente podría llegar a reducir la carga de enfermedad de la gripe y sería coste efectiva comparada con la vacuna trivalente en personas mayores y pacientes con grupos de riesgo^{119,110,106}.

En las **VVA**, los virus de la gripe utilizados para su elaboración tiene las siguientes características fenotípicas:

- A diferencia de los virus salvajes son virus gripales capaces de multiplicarse a 25°C.
- Son virus que por su características no se multiplican a temperaturas entre 38º-39º.
- Son virus atenuados, es decir, presentan la replicación restringida en el tracto respiratorio inferior de animales de experimentación^{110,120}.

En España, al igual que la mayoría de los países europeos se utiliza **VVI** en cualquiera de sus formulaciones. En **la tabla 16** se describen las vacunas de gripe estacional comercializadas en España en la temporada 2016-2017¹²¹.

Tabla 16. Vacunas de gripe estacional comercializadas en la temporada de gripe 2016-2017.

Cepas que incluye	Edad	VA	Trazas o residuos	Nombre Comercial
H1N1, H3N2, Linaje B*	≥6 m	IM/SC	trazas de huevo, neomicina, formaldehído, octoxinol-9	MUTAGRIP
H1N1, H3N2, Linaje B*	≥6 m	IM/SC	trazas de huevo, neomicina, formaldehído, octoxinol-9	VAXIGRIP
H1N1, H3N2, Linaje B*	≥60 años	ID	huevos, neomicina, formaldehído, octoxinol-9	INTANZA 15
H1N1, H3N2, B linaje Yamagata, B linaje Victoria	≥3 años	IM	trazas de huevos, formaldehído, sulfato de gentamicina, desoxicolato de sodio	Fluarix Tetra
H1N1, H3N2, Linaje B*	≥6m	IM/SC	trazas de huevos, kanamicina, sulfato de neomicina, formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio, polisorbato 80, sulfato de bario	Chiroflu
H1N1, H3N2, Linaje B*	≥6m	IM/SC	trazas de huevo, formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio, polisorbato 80, gentamicina,	Influvac
H1N1, H3N2, Linaje B*	≥65 años	IM/SC	trazas de huevos, kanamicina, sulfato de neomicina, formaldehído, sulfato de bario	Chiromas
H1N1, H3N2, B linaje Yamagata, B linaje Victoria	≥24 m y ≤18 años	Nasal	proteínas del huevo, gentamicina.	Fluenz Tetra

*Linaje B según indicación OMS; VA: Vía de administración; IM: Intramuscular;
SC: Subcutánea profunda; ID: Intradérmica

Fuente: Agencia Española del medicamento y productos sanitarios. (CIMA-AEMPS).

<https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

Efectividad y seguridad de las vacunas de gripe

La efectividad global de la vacunación es del 65%. Sin embargo esta puede variar del 10 al 90%, dependiendo de muchos factores como la edad, el sistema inmunitario del receptor, el grado de concordancia entre el virus de la vacuna y la del virus que está circulando, el diseño del estudio, las medidas de diagnóstico y el objetivo que se persigue^{108,82}. Por ejemplo en la temporada 2014-2015 la vacunación fue menos efectiva que en temporadas anteriores y esto fue debido al desajuste de la cepa vacunal y el virus circulante como consecuencia de la deriva antigénica. Sin embargo, incluso en años donde la concordancia es baja, la vacunación de gripe estacional sigue siendo coste efectiva reduciendo la infección y las complicaciones por gripe, ofreciendo una protección directa contra las cepas circulantes contenidas en la vacuna y potencialmente alguna protección cruzada contra las cepas circulantes no contenidas en la vacuna.¹²²

Los estudios de eficacia de la vacunación gripe fueron iniciados por ECDC en el 2007 y se han ido llevando a cabo por la red I-MOVE¹²³ (*Influenza -Monitoring Vaccine Effectiveness*), grupo de trabajo formado por investigadores y especialistas en salud pública y financiado por el ECDC, WHO-EURO (*World Health Organization for Europa*) y los países participantes. Por lo general en los resultado no se puede distinguir los distintos tipos de vacunas. Los resultados si se presentan por edad y tipo de cepa (**Tabla 17**)¹⁰⁶.

Tabla 17. Efectividad de la vacuna de la gripe estacional. Estudio I-MOVE¹²³.

Temporada	Tipo de virus de la gripe dominante	Grupo de edad	N	EVA	(IC 95%)
2008-2009 ¹²⁴	Subtipo A	Todas las edades	292	59.1%	(15,30-80,30)
		65-74 años	196	65.4%	(15,60-85,80)
		>75 años	96	59.6%	(-72,60-90,60)
2009-2010 ¹²⁵	A(H3) (H1N1)pdm09	Todas las edades	259	56,4%	(-0,2-81,3)
		Todas las edades	1502	9,9%	(-65,2-50,9)
		< 65 años	1367	31,4%	(-34,4-65,0)
2010-2011 ¹²⁶	Todos subtipos	Todas las edades	4410	51,9%	(30,0-66,9)
		0-14 años	1422	65,7%	(15,4-86,1)
		15-59 años	2509	41,3%	(-2.60-66,4)
		≥60	464	59.9%	(16,7-80,7)
		(H1N1)pdm09		3344	55,5%
2012-2013 ¹²⁷	Gripe B	Gripe B	2944	49,8%	(13,8-70,8)
		Todas las edades	4344	49,3%	(32,4-62,0)
		0-14 años	1969	22,3%	(-37,0-55,9)
		15-59 años	1994	63,6%	(42,1-77,1)
		(H1N1)pdm09		3196	50,4%
2013-2014 ¹²⁸	gripe A (H3N2)	0-14 años	1210	36,5%	(-44,1-72,0)
		15-59 años	1709	55,6%	(28,3-72,5)
		Todas las edades	3012	42,2%	(14,9-60,7)
		0-14 años	1252	36,1%	(-41,1-71,0)
		15-59 años	1357	43,6%	(-3,8-69,4)
2016-2017 ¹²⁹	A(H1N1)pdm09	Todas las edades	2113	47,5%	(16,4-67,0)
		0-14 años	698	64,4%	(-85,8-93,2)
		15-59 años	1189	38,8%	(-14,2-67,2)
2016-2017 ¹²⁹	H3N2 en AP	Todas las edades	4937	38,0%	(21,3-51,2)
		0-14	1816	44,1%	(-12,3-72,2)
		15-64	2574	46,9%	(25,2-62,3)
		≥65	540	23,4%	(-15,4-49,1)
		H3N2 en Hospital		635	2,5%
2016-2017 ¹²⁹	H3N2 en Hospital	≥65	635	2,5%	(-43,6-33,8)
		65-79	295	7,9%	(-67,3-49,3)
		≥80	282	2,4%	(-81,3-47,5)

EVA: Efectividad de la vacuna de gripe estacional ajustada por edad, sexo, patología crónica, fecha.
AP: Atención Primaria; IC: Intervalo de Confianza

En relación a la seguridad de la vacuna de gripe estacional en niños y adultos, se informa con frecuencia que, tras la vacunación de gripe inactivada, puede aparecer dolor y otras reacciones en el sitio de aplicación. También puede causar fiebre, malestar, mialgia y otros síntomas, que con mayor frecuencia afectan a personas que no han estado expuestas anteriormente a antígenos del virus de la gripe de una vacuna, como puede ser el caso de los niños. En los adultos, el índice de presentación de estos síntomas es similar después de la inyección de la vacuna inactivada o de un placebo^{90,120,130131}.

Los componentes de la vacuna pueden, en raras ocasiones, causar reacciones alérgicas. Estas reacciones van desde urticaria leve y angioedema hasta anafilaxis. En algunas temporadas, la vacuna de VVI se relacionó con convulsiones febriles en niños pequeños, en especial cuando se administraba junto con la vacuna conjugada neumocócica 13-valente y las vacunas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. La composición de la vacuna contra la gripe a menudo cambia de un año al otro y en cada temporada se monitoriza la seguridad de la vacunación¹³². Temporalmente, se ha asociado casos de Síndrome de *Guillain-Barré* (SGB) tras la vacunación de virus inactivo de gripe, sin embargo y tras el seguimiento durante muchos años no se ha logrado establecer un vínculo claro. Un estudio publicado en el 2013 y donde hubo un seguimiento durante 13 años (33 millones de pacientes-años) no ha demostrado la asociación entre el SGB y la vacunación de gripe estacional¹³³. Cada año, alrededor de 3.000 a 6.000 personas en los EEUU. desarrollan un SGB, hayan recibido o no vacunación alguna, lo que equivale a 1 a 2 personas por cada 100.000¹²². Entre las contraindicaciones de las VVI se encuentran las situaciones: presentar antecedentes de reacción alérgica severa a los principios activos, o a cualquiera de los excipientes o a los residuos de la vacuna; o haber presentado una reacción anafiláctica a una dosis anterior de vacuna¹³¹.

Las reacciones que se asocian con mayor frecuencia a la vacunación con VVA son: la congestión nasal, rinorrea y febrícula. Sin embargo se constató un aumento de silbilancias clínicamente significativas en niños de 6 a 23 meses, por lo que no está recomendada en este grupo de edad en los EEUU¹³⁴. No se han observado acontecimientos adversos significativos ni una excreción vírica prolongada en personas pertenecientes a grupos con riesgo de padecer complicaciones gripales que se expusieron involuntariamente a este tipo de vacunación. Entre las contraindicaciones

de las VVA se encuentran: el asma, las reacciones anafilácticas al huevo, los antecedentes de SGB, el tratamiento prolongado con aspirina en pacientes menores de 18 años y la inmunodepresión avanzada¹¹⁴.

La gripe en los pacientes con diabetes.

➤ **Inmunidad, diabetes e infección respiratoria.**

Las primeras descripciones de los grandes brotes de gripe datan de 1847-1848¹³⁵, pero no es hasta el siglo XX cuando se describió por primera vez los posibles riesgos de gripe sobre los pacientes con DM. *Stocks y Camb*¹³⁶ fueron dos de los primeros investigadores que informaron de un aumento de la tasa de mortalidad (6-14%) por gripe en personas con diabetes (1921-1931). *Eickhoff et al*¹³⁷. informaron 20 años después, que las personas con DM tenía un aumento moderado de la mortalidad durante una epidemia de gripe. El riesgo relativo estimado de morir a causa de la gripe en personas hospitalizadas con diabetes ha variado de 481 por 100.000 pacientes durante la epidemia de 1978 a 5,26- 6,2 por 100.000 pacientes en las epidemias posteriores de 1985-1986 y 1989-1990. Estas diferencias pueden explicarse, en parte, debido a la mayor edad de la cohorte en 1978 (75 años) y su mayor incidencia de muertes por enfermedad respiratoria, cardiovascular, y renal^{138,139,140,141}. En abril de 2009, la OMS declaró la última pandemia de gripe y confirmó a 1 de junio de 2009, 30.000 casos declarados por 74 países. El nuevo virus A(H1N1) afectaba preferentemente a los más jóvenes. En algunos de los países, un 2% de los casos desarrolló una enfermedad grave. Muchos de los casos graves ocurrieron en personas con patología crónica, como la DM. Sin embargo mas de un tercio de las infecciones graves y mortales se produjeron en personas jóvenes y de mediana edad previamente sanas. ¹⁴². El estudio realizado por *Allard et al.* en 2010, con una muestra de 239 pacientes ingresados, concluye que el riesgo de hospitalización por gripe A(H1N1) en pacientes con DM se duplica y se cuadruplica la posibilidad de requerir cuidados intensivos¹⁴³.

La DM se ha asociado con una reducción en la respuesta de las células T, de los neutrófilos y desórdenes de la inmunidad humoral, presentando como consecuencia de ello, una mayor susceptibilidad de sufrir infecciones, tanto las más comunes como

aquellas que con mayor frecuencia afectan a las personas con DM (ej. mucormicosis rinocerebral). Además de las consecuencias que pueden producirse asociadas a la infectividad de la enfermedad, también se pueden desencadenar complicaciones como hipoglucemia y cetoacidosis¹⁴⁴.

En los pacientes con DM se ha detectado un déficit de C4, probablemente como consecuencia de una disfunción de los polimorfonucleares y una respuesta disminuida de las citoquinas¹⁴⁵. Las células mononucleares y los monocitos en personas con DM segregan menos interleuquinas en respuesta a la estimulación por lipopolisacáridos, no estando claro el sistema por el que se produce, pudiéndose deber a un defecto intrínseco de las células en los pacientes con DM o como consecuencia de un incremento de la glicosilación que podría inhibir la producción de interleuquinas^{146,147}.

Se ha demostrado que cuando existe una HbA1c <8%, la función proliferativa de los linfocitos T CD4⁺ y su respuesta a los antígenos no se encuentra disminuida. La glicosilación de los anticuerpos aumenta proporcionalmente al aumento de la HbA1c. Sin embargo, la relevancia clínica de estas observaciones no están claras, ya que la respuesta de anticuerpos después de la vacunación es adecuada para evitar las infecciones comunes en personas con diabetes¹⁴⁸.

Las personas con DM puede presentar una menor respuesta a los antibióticos, por ejemplo cuando existe una concentración reducida en el lugar de la infección como consecuencia de una vasculopatía diabética¹⁴⁹.

A menudo la DM se identifica como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de las infecciones del tracto respiratorio inferior. Tal vez las infecciones originadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, bacterias gram-negativas y hongos, pueden ocurrir con una mayor frecuencia, mientras que por *Streptococcus pneumoniae* o infecciones de virus de la gripe pueden estar asociadas con una mayor morbilidad y mortalidad¹⁵⁰.

La incidencia de la tuberculosis entre los pacientes con DM es 4-5 veces mayor que en la población sin DM. La hospitalización de los pacientes con diabetes debido a la gripe o infecciones por virus gripales, es hasta seis veces más probable que ocurra en comparación con individuos sanos. Las personas con diabetes son más susceptibles de desarrollar una neumonía neumocócica y tienen una mayor probabilidad de desarrollar infecciones invasivas tanto en niños como adultos¹⁵¹.

La vacunación contra la gripe y el *Streptococcus pneumoniae* previene la morbilidad y la mortalidad relacionadas con estas enfermedades; y disminuye el número de ingresos hospitalarios^{152,153,154}.

Entre los pacientes con DM las VVI se han asociado con una reducción del 56% de cualquier complicación, una reducción del 54% en las hospitalizaciones y una reducción del 58% en las muertes¹⁵⁵.

Guías de práctica clínica en diabetes

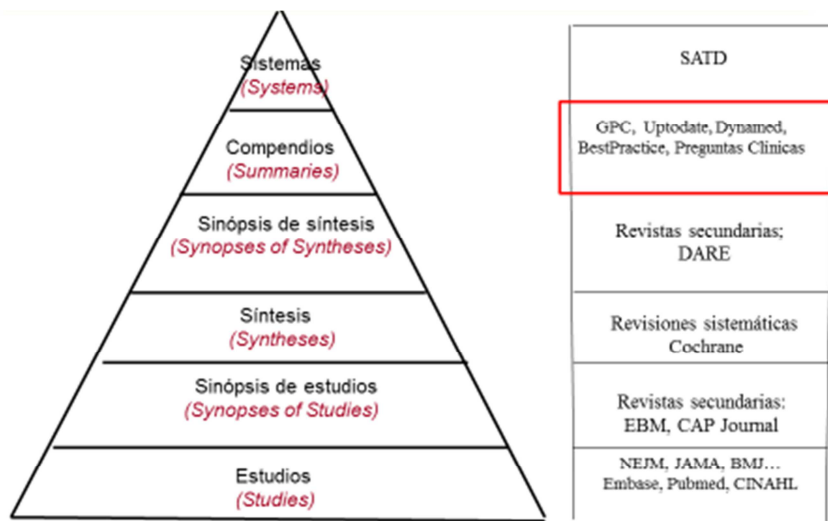
Las recomendaciones para la atención a los pacientes con DM están recogidas en diferentes Guías de práctica clínica (GPC) y guías clínicas como Uptodate o Fisterra que son utilizadas por los profesionales como herramientas de consulta y de ayuda a la toma de decisiones.

En la estrategia de búsqueda de la información las GPC y las preguntas clínicas están situadas en la parte superior de la denominada pirámide de las fuentes de información. Esta pirámide conocida como "La pirámide de las "4S"^{156,157} se propuso como una estrategia de búsqueda por pasos en la que se avanza de manera progresiva hasta que se consigue dar respuesta a la pregunta clínica específica. Incluía los Sistemas, las Sinopsis, las Síntesis y los eEstudios originales, dando prioridad a las fuentes secundarias, como los resúmenes basados en la evidencia, frente a las revisiones sistemáticas y a los artículos originales que pueden encontrarse en bases de datos como MEDLINE, ya que asume que el clínico está demasiado ocupado y lo que desea es una respuesta rápida y cómoda de obtener. Posteriormente, se añadió una quinta "S", incorporando los Sumarios entre los Sistemas y las Sinopsis¹⁵⁸ y una sexta "S" añadiendo las Sinopsis de los eEstudios originales entre estos y las Síntesis¹⁵⁹ y renombrando las Sinopsis como Sinopsis de las Síntesis.

Conocer los recursos disponibles para responder una pregunta específica puede dar lugar a una estrategia de búsqueda más eficiente y, por lo tanto, a una respuesta más

aplicable sobre la base de los niveles de evidencia¹⁶⁰. El modelo 6S publicado por *DiCenso* y colaboradores (**Figura 3**) denota de forma piramidal los seis niveles de la evidencia disponible en la toma de decisiones clínicas¹⁵⁹.

Figura 3. Las “6S” de la pirámide de las fuentes de información¹⁵⁹.



Una GPC es “un 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”¹⁶¹. Aunque esta denominación se ha extendido a diferentes productos, las GPC de buena calidad son documentos donde se plantean preguntas específicas y se organizan las mejores evidencias científicas disponibles para que, en forma de recomendaciones flexibles, sean utilizadas en la toma de decisiones clínicas. Diferentes estudios han demostrado cómo el seguimiento de las recomendaciones de determinadas GPC mejoran los resultados en salud de los pacientes^{162,163}.

Pero disponer de guías no lleva implícito su uso ni la aplicación de sus recomendaciones. Tras la elaboración de una GPC, su implementación requiere una planificación en la que hay que prestar especial atención al contexto, tanto institucional

como social, y a identificar las barreras y facilitadores que dificultarán o favorecerán el cambio en la práctica¹⁶⁴. Existen diferentes clasificaciones de las barreras y elementos facilitadores^{165,166}, siendo la propuesta realizada por *Grol et al.* una de las más aceptadas, clasificándolas en aquellas relacionadas con el profesional, el contexto organizativo y el contexto social¹⁶⁷.

Como barreras relacionadas con los profesionales se han identificado, entre otras, el desacuerdo con las recomendaciones o la falta de formación para aplicarlas^{165,168}; relacionadas con la organización, la falta de tiempo o de apoyo por parte de las instituciones¹⁶⁹; y con el contexto social, destacan la falta de adherencia de los pacientes o la demanda de tratamientos concretos^{170,156}. El estudio de estas barreras y elementos facilitadores es oportuno para cada entorno social, pero también para diferentes momentos del desarrollo profesional. Sola et al, que analizan la percepción y actitud hacia las GPC del colectivo médico en España, concluyen que lo que más condicionó sus actitudes fueron el conocimiento y la utilidad, destacando categorías como la confianza, la usabilidad, la accesibilidad, la difusión y los formatos de las guías¹⁷¹.

La mayoría de estudios que han analizado qué factores pueden interferir en el proceso de implementación de la evidencia y en la elección de las mejores estrategias para hacerlo se han realizado con metodología cualitativa, siendo las técnicas más utilizadas las entrevistas y los grupos de discusión^{172,173,174}. El grupo de discusión es una excelente herramienta, que permite explorar las interacciones dinámicas entre los miembros del grupo a la luz de ciertas características culturales y sociales que nos ayudan a comprender sus prácticas cotidianas^{175,176}.

Existen diferentes organismos elaboradores de GPC (**tabla 18**) y diferentes repositorios donde pueden localizarse GPC sobre el manejo de la diabetes entre las que destacan:

Tabla 18. Registro de los principales organismos elaboradores de Guías de Práctica Clínica.

Nombre	Organismo, país	Portal web
National Guideline Clearinghouse	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), EEUU	http://www.guideline.gov/
Canadian Medical Association	Canadian Medical Association, Canadá	https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx
Australia's Clinical Practice Guidelines	National Health and Medical Research Council, Australia	https://www.clinicalguidelines.gov.au/
NICE Guidance	National Institute for Health and Care Excellence(NICE), Inglaterra	https://www.nice.org.uk/guidance
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	National Health Service (NHS), Escocia	http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html
Knowledge Network Collection	National Library of Guidelines, Gran Bretaña	http://www.knowledge.scot.nhs.uk/home.aspx
GuíaSalud	Sistema Nacional de Salud, España	http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica

*National Guideline Clearinghouse (NGCH)*¹⁷⁷: es una extensa base de datos de GPC basadas en la evidencia y documentos relacionados, creada por la AHRQ (*Agency for Healthcare Research and Quality*) de EEUU. Su misión es proporcionar a los médicos, a los profesionales de enfermería y otros profesionales sanitarios, un mecanismo accesible para la obtención objetiva y detallada sobre la difusión, aplicación y uso de GPC. Desde esta página se pueden consultar guías en formato html, o acceder al resto de formatos y versiones desarrolladas. Es de acceso gratuito y suele ofrecer un enlace al texto completo "*Availability of companion documents*".

*Canadian Medical Association (CMA)*¹⁷⁸: dispone de un portal de GPC que incluye, aproximadamente, 1.200 guías desarrolladas o aprobadas por organizaciones médicas o sanitarias en Canadá.

La web *Australia's Clinical Practice Guidelines (ACPG)*¹⁷⁹, incluye más de 2.400 documentos que han sido evaluados para su inclusión en este portal.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) cuenta con un portal de síntesis de evidencia <http://www.evidence.nhs.uk> y dentro del mismo da acceso a un portal de GPC <http://www.nice.org.uk/guidance>.

Las guías NICE son recomendaciones basadas en la evidencia para la salud y la atención en Inglaterra; formulan recomendaciones sobre una amplia gama de temas, desde la prevención y la gestión de condiciones específicas, hasta la planificación de servicios e intervenciones más amplios para mejorar la salud de las comunidades. Estas directrices ayudan a los profesionales sanitarios y del ámbito social a prevenir, promover y proteger la salud, mejorando la calidad y la atención y los servicios.

*Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*¹⁸⁰ desarrolla guías basadas en la evidencia por el *National Health Service (NHS)*, el Servicio Nacional de Salud en Escocia. EL NHS ha elaborado un portal de consulta con la colección de guías de ambas instituciones: NICE, SIGN y presenta un enlace al **NGCH** y a a **CKS**(NICE Clinical Knowledge Summaries), resúmenes de las guías a los que únicamente se puede acceder desde Reino Unido¹⁸¹.

GuíaSalud¹⁸² es un organismo del SNS en el que participan las 17 comunidades autónomas y el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Fue creado en el 2002 y adoptado en 2003 por el Consejo Interterritorial como instrumento para mejorar la calidad de la atención sanitaria en el SNS. GuíaSalud tiene por misión 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, así como impulsar la creación de redes de colaboradores y la cooperación entre entidades relacionadas con las GPC y la Medicina Basada en la Evidencia (MBE).

Junto a los portales de acceso anteriormente desarrollados, disponemos de metabuscadores que aglutinan varios de ellos, el más utilizado en la práctica clínica es

el **Tripdatabase**; disponible online <https://www.tripdatabase.com/> desde 1997, se ha convertido en una de las principales fuentes en internet para encontrar información basada en la evidencia.

Otros recursos ampliamente utilizados son las guías clínicas entre las que el **UpToDate** y las guías **clínicas de Fisterra** son dos de los recursos más utilizados.

UpToDate¹⁷⁸ es el primer recurso de ayuda para la toma de decisiones clínicas basado en evidencia en el que confían los profesionales de la salud de todo el mundo para tomar las mejores decisiones de atención centrada en el paciente. Contiene información de distintas especialidades médicas en un solo recurso. Contiene un apartado donde se destaca nuevas recomendaciones y/o actuaciones específicas que se prevee que cambiarán la práctica médica habitual. Estos cambios, se presentan de manera cronológica y se comentan con mayor detalle en las evaluaciones sobre el tema que se identifica.

Fisterra¹⁸³ es un portal sanitario de reconocido prestigio en el ámbito estatal, que cuenta con acceso a recursos variados y con un apartado específico de guías clínicas, enlaces tanto a guías en sí como a organismos elaboradores, compiladores y recursos metodológicos en el ámbito de las GPC y la MBE. Cuenta con un repositorio de protocolos o guías clínicas de elaboración propia sobre diferentes patologías con un claro ámbito de aplicación en la AP, además de información para pacientes.

Todas ellas son de fácil acceso, en su mayoría de uso libre en otros casos con acceso desde bibliotecas corporativas o con suscripción institucional como el Uptodate o Fisterra y están al alcance de todos los profesionales.

JUSTIFICACIÓN

Según datos de la OMS, se calcula que 422 millones de personas tenían DM en el 2014, en torno a un 8,5% de la población adulta, siendo responsable de 1,5 millones de muertes en 2012. Las estimaciones actuales indican que cada año la gripe estacional afecta entre el 5 y el 10% de la población mundial, produciéndose entre 250.000 y 500.000 muertes.

La vacunación contra la gripe previene la morbilidad y la mortalidad relacionadas con esta enfermedad, particularmente en la población con diabetes, y disminuye el número de ingresos hospitalarios estando especialmente recomendada para sujetos que presentan diabetes. A pesar de ello las coberturas vacunales son bajas, y están estudiadas fundamentalmente en los pacientes con diabetes tipo 2, que son más del 95% de la población con diabetes. En los pacientes con diabetes tipo 1 con características sociodemográficas y fisiopatológicas distintas de los pacientes con diabetes tipo 2, las coberturas de vacunación podrían ser distintas.

Disponemos de fuentes de información como la historia clínica de AP que nos permite hacer un seguimiento de las coberturas de vacunación de los pacientes con diabetes; asimismo, nos ayuda a identificar distintas causas que puedan expliquen el porqué de esas coberturas.

Otro enfoque para acercarse a esa distancia entre las recomendaciones de vacunación antigripal en pacientes con DM y la baja cobertura puede estudiarse analizando como se recogen estas recomendaciones en las guías de práctica clínica y guías clínicas para el abordaje de los pacientes diabéticos más usadas por los profesionales sanitarios, teniendo en cuenta que son un instrumento para reducir la variabilidad y mejorar la práctica clínica, basándose en la mejor evidencia disponible.

Para planificar cualquier medida preventiva es importante conocer el porcentaje de pacientes con diabetes vacunados en Madrid y cuáles son los posibles factores que se asocian a una incorrecta vacunación; paso previo para conseguir un aumento de la cobertura vacunal en estos pacientes.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS GENERAL

La cobertura vacunal de la gripe en pacientes con diabetes mellitus en Madrid es baja, existiendo diferencias en estas coberturas entre los pacientes con diabetes tipo 1 y 2.

HIPÓTESIS ESPECÍFICA

La cobertura vacunal de la gripe en pacientes con diabetes es mayor en los pacientes con diabetes tipo 2 que en los tipo 1.

La evolución de la cobertura vacunal en pacientes con diabetes se ha mantenido estable en el periodo 2006-2014.

Presentar un mayor número de comorbilidad y/o complicaciones microvasculares o macrovasculares se asocia a mayores coberturas vacunales.

La incorporación de las recomendaciones de vacunación antigripal en las guías de práctica clínica para el abordaje de pacientes con diabetes es limitada y con gran variabilidad en función de los organismos elaboradores de guías.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Estimar la cobertura vacunal de la gripe en pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 en atención primaria en Madrid durante el periodo 2006-2014 y analizar los factores asociados a la vacunación.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características sociodemográficas, clínicas y la cobertura vacunal de los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 mayores de 18 años atención primaria en el año 2014, y analizar los factores asociados a la vacunación de gripe estacional del 2014 en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.
2. Describir la evolución de los factores de riesgo cardiovascular y de las complicaciones micro y macrovasculares en pacientes diabéticos mayores de 18 años diagnosticados en el año 2006 y con seguimiento en atención primaria durante 8 años.
3. Estimar la cobertura vacunal de gripe estacional y analizar su evolución temporal del 2006 al 2014 en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.
4. Comparar las recomendaciones emitidas sobre vacunación antigripal en pacientes con diabetes en las diferentes guías de práctica clínica de diabetes de ámbito nacional e internacional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Para poder responder a los objetivos del estudio se han llevado a cabo los siguientes diseños:

- Para dar respuesta al objetivo 1 se ha realizado un estudio observacional descriptivo transversal de la población con diabetes atendida en 21 CS con HCI en AP activa, a 31 de diciembre de 2014.
 - Para dar respuesta al objetivo 2 se ha realizado un estudio observacional analítico de cohorte histórica con los pacientes incluidos en la cohorte en 2006, atendidos en 21 CS de la ciudad de Madrid.
 - Para dar respuesta al objetivo 3 se ha realizado un estudio de cortes transversales seriados los años 2006 a 2014, de pacientes atendidos en 21 CS de la ciudad de Madrid.
 - Para dar respuesta al objetivo 4 se ha realizado un estudio descriptivo con una revisión de búsqueda sistemática de las GPC en las principales páginas web de los organismos elaboradores nacionales e internacionales.
-

Ámbito

El estudio se realizó en 21 CS de AP de la zona este de la ciudad de Madrid que ofrecen asistencia a una población de 602.293 habitantes, que configuran hasta el año 2010 el área sanitaria 4 de la Comunidad de Madrid.

Población a estudio

La población de estudio comprende a los pacientes con diagnóstico de DM en la HCI de AP hasta el año 2014.

Criterios de inclusión:

- Población igual o mayor a 18 años.
- Pacientes con HCI activa en el periodo y CS seleccionado.
- Estar presente en su HCI el diagnóstico de DM registrado con el código según la Clasificación Internacional de Atención Primaria(CIAP) T90.

Criterios de exclusión:

- Si el descriptor asociado al T90 no se corresponde con el diagnóstico de DM.
- Tener los registros donde las etiquetas solo hace referencia al diagnóstico de DM, sin posibilidad de diferenciar tipo 1 de tipo2.
- Diabetes secundaria a proceso orgánico.
- Pacientes con diagnóstico de DMG.

Selección de las guías

Para identificar las diferentes GPC se ha realizado una búsqueda sistemática en los diferentes buscadores de ámbito nacional (GuíaSalud) e internacional (NGCH, CMA, ACPG, NICE SIGN) utilizando las siguientes palabras clave:

- En castellano: diabetes, gripe, vacunación, inmunización, vacunación y diabetes, inmunización y diabetes.

- En inglés: diabetes, influenza and diabetes, immunizations, vaccine and diabetes, immunizations and diabetes.

Criterios de inclusión:

- Guías elaboradas o actualizadas en los últimos 5 años que aborden el manejo de la diabetes y las actividades preventivas.
- Guías elaboradas en castellano, inglés, francés y alemán.

Criterios de exclusión:

- Guías dirigidas a la diabetes en el embarazo.
- Guías que abarquen un tema monográfico relacionado con la diabetes (como por ejemplo complicaciones y/o tratamientos farmacológicos).
-

Se completó la información con la búsqueda de guías clínicas en Fistera (nacional) y en *Uptodate* (internacional)

Muestra

Este estudio parte de una cohorte dinámica retrospectiva de pacientes diabéticos en seguimiento en los 21 CS de AP. Su seguimiento se inició en 2003 hasta 2009, y ha sido objetivo de diferentes análisis desde su inicio^{184,185,186}. Para los objetivos abordados en esta tesis se ha prolongado el seguimiento hasta 2014.

Se han incluido todos los pacientes con registro en HCI que cumplían criterios hasta el 31 de diciembre de 2014. Se ha tomado como fecha de inicio del seguimiento el año 2006 por considerar válida la incorporación del registro vacunal en la HCI a partir de dicha fecha. Siendo el total de pacientes con diabetes en 2006 de 19.940 y en 2014 de 30.941.

Variables

Las variables que se han recogido de la HCI de AP-Madrid han sido las siguientes:

- Registro de vacunación de gripe en la HCI desde el 2006 al 2014.
- Registro de vacunación de neumococo a fecha de 31 de diciembre de 2014.
- Variables socio-demográficas:
 - Sexo: varón/mujer, (%)
 - Edad: en años. Para valorar la indicación según calendario de vacunación del adulto de la Comunidad de Madrid¹⁸⁷ del adulto se ha segmentado la edad en dos tramos: <60años / ≥60años , (%)
- Tipo de diabetes: Tipo 1, Tipo 2 .

A 31 de diciembre de 2014 había en la HCI de AP de 21 CS un total de 40.814 registros de DM con CIAP T90. El código T90 de la CIAP-1 no permite identificar el tipo de DM que presenta el paciente.

Se descartaron un total de 1.969 registros: 1.605 por no poder diferenciar el tipo de diabetes que presentaba el paciente y 364 por presentar información que pudiera dar lugar a confusión en cuanto al diagnóstico de diabetes tipo 1 y tipo 2. Con la información que disponíamos de los pacientes se ha conseguido clasificar 7.346 registros de DM en: 286 diagnósticos de diabetes tipo 1 y 7.060 en diabetes tipo2. Los criterios utilizados para su clasificación han sido los siguientes:

 - Los pacientes que están sin tratamiento se han clasificado como diabetes tipo 2.
 - Los pacientes que están en tratamiento con antidiabéticos orales o dieta se han clasificado como diabetes tipo 2.
 - Los pacientes que presentaban ≤ 40años en el momento del diagnóstico, y están en tratamiento con insulina, se han clasificado como diabetes tipo 1.

- Los pacientes que a 31 de diciembre de 2014 tienen ≤ 50 años y que llevan ≤ 5 años diagnosticados de DM, y están solo en tratamiento con insulina, se han clasificado como diabetes tipo 1.

- Situación basal del paciente:
 - Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes. Medido en: mediana, Rango Intercuartílico (RIC), mínimo y máximo; <9 años/ ≥ 9 años(%).
 - HTA diagnosticada: Código K86 o K87.
 - Abuso del tabaco: Código P17.
 - Abuso del Alcohol: Código P15 y P16 .
 - Dislipemia: Código P15 y P16 .
 - Obesidad (IMC >30): Código T82 .
 - Sobrepeso: Código T83 .

- Morbilidad asociada a los pacientes con DM:
 - Retinopatía: Código F83.
 - Angina de pecho: Código K74.
 - Infarto agudo de miocardio (IAM): Código K75.
 - Otras enfermedades isquémicas crónicas del corazón (sin angina): Código K76.
 - IC: Código K77.
 - Isquemia cerebral transitoria (AIT): Código K89.
 - Accidente cerebrovascular (ICTUS): Código K90.
 - Enfermedad arterial periférica: Código K92.
 - Estado de ansiedad: Código P74.
 - Alteraciones depresivas: Código P76.
 - Glomerulonefritis: Código U88.
 - Hallazgos anormales en pruebas urinarias: microalbuminuria: Código U98.
 - Otras enfermedades del aparato urinario: Código U99.

- GPC y guías clínicas de pacient diabetes:

Título.

Organización.

Año publicación /actualización.

Información sobre medidas preventivas: si/no.

Información sobre vacunación: si/no.

Incorpora recomendaciones sobre la vacunación de la gripe estacional.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la población de estudio. Se describió las características sociodemográficas, los antecedentes de vacunación, FRCV, la existencia de comorbilidades y las complicaciones macro y microvasculares en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. La edad en el momento del diagnóstico se expresó mediante media y desviación estándar; mediana y rango intercuartílico (RIC); y se realizó un diagrama de cajas para ver las diferencias entre el los pacientes con diabetes por tipo. Las variables cualitativas se resumieron con su frecuencia relativa y se calculó el estadístico de contraste χ^2

Para la descripción de la cohorte de pacientes diagnosticados en 2006 se expresó mediante frecuencias y gráficamente.

Se calcularon las coberturas vacunales anuales de gripe estacional en el periodo 2006-2014, para cada tipo de diabetes, de forma global y estratificada por grupos de edad (<60 años y de ≥ 60 años). Los resultados se han resumido en frecuencias relativas con su intervalo de confianza al 95%(IC95%) correspondiente.

Se realizó un análisis univariado de los factores que se asocian al estado vacunal, se calculó la diferencia de proporciones (DP) con su IC95% entre los distintos tipo de DM,

se calculó el estadístico de contraste χ^2 y aquellas variables con un nivel de significación menor del 0,15 fueron incluidas en el análisis multivariante.

Para poder analizar los factores asociados a la vacunación de gripe estacional se realizaron cuatro modelos de regresión logística, uno por cada tipo de diabetes y los otros dos estratificados por edad. Se utilizó como punto de corte a <60 años y a ≥ 60 años. En el calendario del adulto de la Comunidad de Madrid, la vacunación de gripe estacional está recomendada en pacientes con diabetes y en toda la población ≥ 60 años. El modelo final se construyó mediante el método de máxima verosimilitud, utilizando una estrategia de selección de variables paso a paso hacia atrás. Se calculó la OR con su IC95%.

Para el análisis estadístico y la representación gráfica se ha utilizado el programa SPSS, versión 21; Epidat, versión 3.1; y *Microsoft Excel* 2010.

Fuentes de Información

Se han recogido datos secundarios individualizados procedentes de las HCI de los pacientes, a través del software de AP-Madrid.

SQL(*Structurer Query Language*) es el lenguaje informático estándar utilizado para la migración de datos desde la HCI al software *Microsoft Access 2003*, que permite gestionar la información.

La secuencia utilizada para la extracción de los datos fue cotejada y validada por dos médicos de familia con amplia experiencia en el manejo de datos procedentes de la HCI. Ambos evaluadores coincidieron en que el 100% de los registros evaluados en la exportación se correspondía con los de la HCI de AP¹⁸⁴. En la HCI de los pacientes está incluida información socio-demográfica, procedimientos asistenciales, resultados de laboratorio y tratamientos pautados.

Todos los CS están trabajando con HCI desde hace 12 años como mínimo.

Para la identificación de las principales GPC dirigidas a la población con diabetes tipo 1 y tipo 2 , a nivel nacional e internacional se ha partido desde la Biblioteca Virtual de La Comunidad de Madrid identificándose los principales accesos a estas guías.

Aspectos éticos y legales

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Carlos III de Madrid.

RESULTADOS

➤ **Características sociodemográficas, clínicas y de vacunación en los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 en el 2014.**

En el 2014 estaban registrados en 21 CS de AP un total de 30.941 pacientes con el diagnóstico de DM de los que 1.150 (3,7%) fueron pacientes con diabetes tipo 1. La edad media al diagnóstico de DM fue de 60,70 años (DE:17), con una mediana de 62 (RIC:52;70), un mínimo de 18 y un máximo de 97 años. En la **tabla 19** y **la figura 4** se describe la edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico según tipo de diabetes.

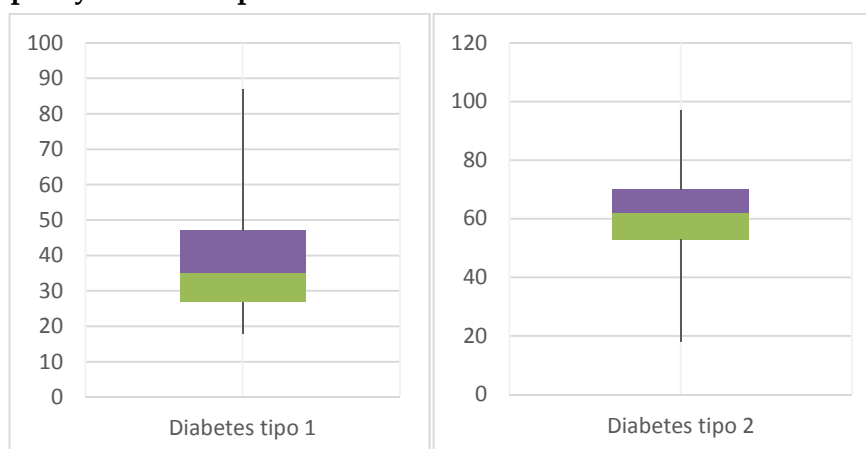
El 12,0% de los pacientes con diabetes tipo 1 y el 58,6% de los pacientes con diabetes tipo 2 tenían menos de 60 años en el momento que fueron diagnosticados de DM.

Tabla 19. Descripción de la edad al diagnóstico de DM en los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

Edad	Media (años)	DE	Percentiles		
			25	50	75
Diabetes tipo 1	38,53	14,76	27	35	47
Diabetes tipo2	61,55	12,16	53	62	70

DE: desviación estándar

Figura 4. Diagrama de cajas de la edad al diagnóstico de DM en los pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2.



El porcentaje de personas con DM ≥ 60 años en relación a los < 60 años se invierte en función del tipo de DM. Así, mientras que en los pacientes con diabetes tipo 1 la relación es de 20-80, en los pacientes con diabetes tipo 2 es de 80-20. La prevalencia de diabetes es mayor en varones en ambos tipos de DM.

Los pacientes con diabetes tipo 2 se han vacunado un 10% más que los pacientes con diabetes tipo 1 en la campaña de vacunación de gripe estacional previa (2013) y del neumococo.

La mediana del tiempo de evolución de diabetes en el 2014 es de 10 años, con un RIC (6;13) y un mínimo de 0 y un máximo de 49 para los pacientes con diabetes tipo 1 y de 8 con un RIC (5;12) con un mínimo de 0 y un máximo de 64 para los pacientes con diabetes tipo 2 (Tabla 20).

Tabla 20. Características sociodemográficas y de vacunación de gripe de la temporada previa (2013) en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo2.

Variables/Categorías	Total (N)	Diabetes tipo 1 n(%)	Diabetes tipo 2 n(%)	P valor
Edad				
<60 años	6.722	905(78,7)	5.817(19,5)	<0,001
≥ 60 años	24.219	245(21,3)	23.974(80,5)	
Sexo				
Varón	12.368	566(59,5)	11.802(52,8)	<0,001
Mujer	10.954	385(40,5)	10.569(47,2)	
Tiempo diagnosticado DM (años)				
≤ 9	18.035	558(48,5)	17.477(58,7)	<0,001
> 9	12.906	592(51,5)	12.314(41,3)	
Vacunación previa gripe (2013)				
Sí	15.380	419(36,4)	14.961(50,2)	<0,001
No	15.561	731(63,6)	14.830(49,8)	
Vacunación de neumococo				
Sí	13.946	393(34,2)	13.553(45,5)	<0,001
No	16.995	757(65,8)	16.238(54,5)	

DM: diabetes mellitus

El 35,7% de los pacientes con diabetes tipo 2 tenían sobrepeso u obesidad, dato muy superior al registrado en los pacientes con diabetes tipo 1.

El registro de fumador en la HCI de pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 fue aproximadamente del 10%, siendo ligeramente inferior en los pacientes con diabetes tipo 2.

En relación con el abuso del alcohol crónico o agudo, el porcentaje aproximado de pacientes que presentaron en su HCI un episodio de estas características es de 2%, siendo el porcentaje similar en pacientes con diabetes tipo 1 y en pacientes con diabetes tipo 2 (Tabla 21).

Tabla 21. FRCV de los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo2.

Variables/Categorías	Total N	Diabetes tipo 1 n (%)	Diabetes tipo 2 n (%)	P valor
Sobrepeso(IMC<30)				
Sí	2.206	34 (3,0)	2.172 (7,3)	<0,001
No	28.735	1.116(97,0)	27.619 (92,7)	
Obesidad (IMC≥30)				
Sí	8.555	86 (7,5)	8.469 (28,4)	<0,001
No	22.386	1.064(92,5)	21.322 (71,6)	
Fumador				
Sí	2.650	121 (10,5)	2.529 (8,5)	0,017
No	28.291	1.029(89,5)	27.262 (91,5)	
Abuso del alcohol				
Sí	745	20 (1,7)	725 (2,4)	0,146
No	30.196	1.130(98,3)	29.066 (97,6)	
HTA				
Sí	20.403	312 (27,1)	20.091 (67,4)	<0,001
No	10.538	838 (72,9)	9.700 (32,6)	
Dislipemia				
Sí	16.314	294 (25,6)	16.020 (53,8)	<0,001
No	14.627	856 (74,4)	13.771 (46,2)	

IMC: Índice de masa corporal; HTA: Hipertensión arterial

El 67,9% de los pacientes con diabetes tipo 2 presentan algún FRCV frente al 32,1% de los pacientes con diabetes tipo 1.

En la **tabla 22** se describen comorbilidades como IC, ansiedad y depresión, que según estudios previos¹⁸⁸ se asocian con una mayor frecuencia en pacientes con DM que en población general. El 2,5% de los pacientes con diabetes tipo 1 y el 5,3% de los pacientes con diabetes tipo 2 presentaban IC.

En relación con la ansiedad, son los pacientes con diabetes tipo 1 los que presentan una mayor probabilidad de presentar esta patología en lugar de los pacientes con diabetes tipo 2.

Tabla 22. Comorbilidades de los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo2.

Comorbilidades	Total N	Diabetes tipo 1 n(%)	Diabetes tipo 2 n (%)	P valor
IC				
Sí	1.601	29 (2,5)	1572 (5,3)	<0,001
No	29.340	1.121 (97,5)	28.219 (94,7)	
Ansiedad				
Sí	512	29 (2,5)	483 (1,6)	0,020
No	30.429	1.121 (97,5)	29.308 (98,4)	
Depresión				
Sí	47	2 (0,2)	45 (0,2)	0,694
No	30.894	1.148 (99,8)	29.746 (99,8)	

El porcentaje de pacientes con complicaciones microvasculares (retinopatía, glomerulonefritis, microalbuminuria, y otras enfermedades del aparato urinario) que presentaron los pacientes con diabetes tipo 1 y los pacientes con diabetes tipo 2, se describen en la **tabla 23**.

En un 13,8% de los pacientes con diabetes tipo 1 y un 12,4% de los pacientes con diabetes tipo 2, se identificó alguna complicación microvascular. La retinopatía fue la complicación microvascular más frecuentemente identificada en los pacientes con diabetes tipo 1 y en los pacientes con diabetes tipo 2 fueron las enfermedades del sistema urinario

Tabla 23. Descripción de las complicaciones microvasculares de los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo2.

Complicaciones Microvasculares	Total N	Diabetes tipo 1 n (%)	Diabetes tipo 2 n (%)	P valor
Retinopatía				
Sí	1.133	100 (8,7)	1.033 (3,5)	<0,001
No	29.808	1.050 (91,3)	28.758 (96,5)	
Glomerulonefritis				
Sí	92	1 (0,1)	91 (0,3)	0,267
No	30.849	1.149 (99,9)	29.700 (99,7)	
Microalbuminuria				
Sí	1109	18 (1,6)	1.091 (3,7)	<0,001
No	29.832	1.132 (98,4)	28.700 (96,3)	
Otras enfermedades urinarias				
Sí	1.891	52 (4,5)	1.839 (6,2)	0,022
No	29.050	1.098 (95,5)	27.952 (93,8)	

En relación con las complicaciones macrovasculares un 14,0 % de los pacientes con diabetes tipo 1 y un 27,7 % de los pacientes con diabetes tipo 2, presentaban alguna complicación macrovascular.

La patología cardíaca fue la complicación macrovascular más frecuentemente identificada en los pacientes con ambos tipos de diabetes. Siendo el porcentaje de episodios de IAM que aparecen en la HCI el doble en los pacientes con diabetes tipo 2, que en los pacientes con diabetes tipo 1.

En la patología cerebrovascular también hubo el doble de casos en los pacientes con diabetes tipo 2, que con diabetes tipo 1. (Tabla 24).

Tabla 24. Descripción de las complicaciones macrovasculares de los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo2.

Complicaciones Macrovasculares	Total N	Diabetes tipo 1 n (%)	Diabetes tipo 2 n (%)	p valor
AIT				
Sí	1.513	32 (2,8)	1.481 (5,0)	<0,001
No	29.428	1.118 (97,2)	28.310 (95,0)	
ICTUS				
Sí	1.089	17 (1,5)	1.072 (3,6)	<0,001
No	29.852	1.133 (98,5)	28.719 (96,4)	
Enfermedad arterial periférica				
Sí	1.604	39 (3,4)	1.565 (5,3)	0,005
No	29.337	1.111 (96,6)	28.226 (94,7)	
Enf. Isq. Crónica del corazón(sin angina)				
Sí	379	9 (0,8)	370 (1,2)	0,216
No	30.562	1.141 (99,2)	29.421 (98,8)	
Angina de Pecho				
Sí	1.901	33 (2,9)	1.868 (6,3)	<0,001
No	29.040	1.117 (97,1)	27.923 (93,7)	
IAM				
Sí	1.936	36 (3,1)	1.900 (6,4)	<0,001
No	29.005	1.114 (96,9)	27.891 (93,7)	

AIT: accidente isquémico transitorio); ICTUS: accidente cerebrovascular.
IAM: infarto agudo de miocardio

➤ **Evolución durante un periodo de 8 años de los factores de riesgo cardiovascular y de las complicaciones micro y macrovasculares en la población con diabetes diagnosticada en el 2006.**

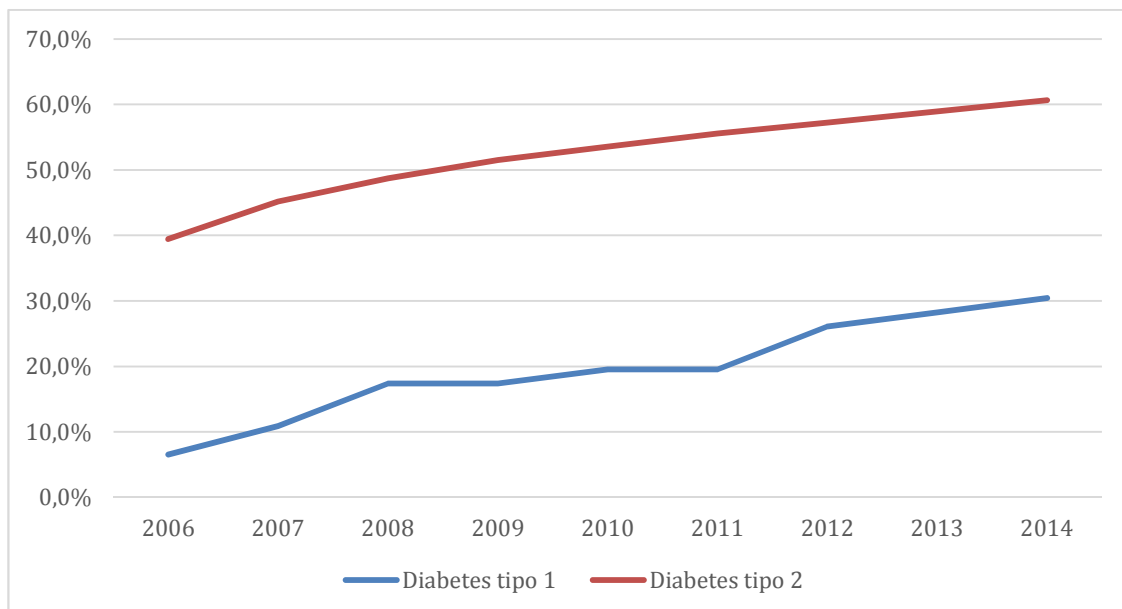
En la **figura 5** podemos observar cómo, tras el diagnóstico de DM, el número de pacientes con FRCV asociados aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad, existiendo un comportamiento diferente entre los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

En el momento del diagnóstico de diabetes tipo 1, el 6,5% de los pacientes presentaba algún FRCV asociado. Este porcentaje se incrementó anualmente y alcanzó un 30,4% tras 8 años de seguimiento.

En el caso de los pacientes con diabetes tipo 2 se observa que al diagnóstico, el 39,4% de los pacientes presentaban ya algún FRCV asociado, ascendiendo hasta el 60,7% tras 8 años desde el diagnóstico.

Durante 8 años de evolución desde el diagnóstico de DM, el número de pacientes que presentaron algún FRCV en los pacientes con diabetes tipo 1 se ha incrementado en un 23,9% y en un 21,3% en los pacientes con diabetes tipo 2.

Figura 5. FRCV de la cohorte del 2006 de pacientes con diabetes tipo1 y tipo 2. Periodo 2006-2014. N diabetes tipo 1: 46; N diabetes tipo2: 1985.

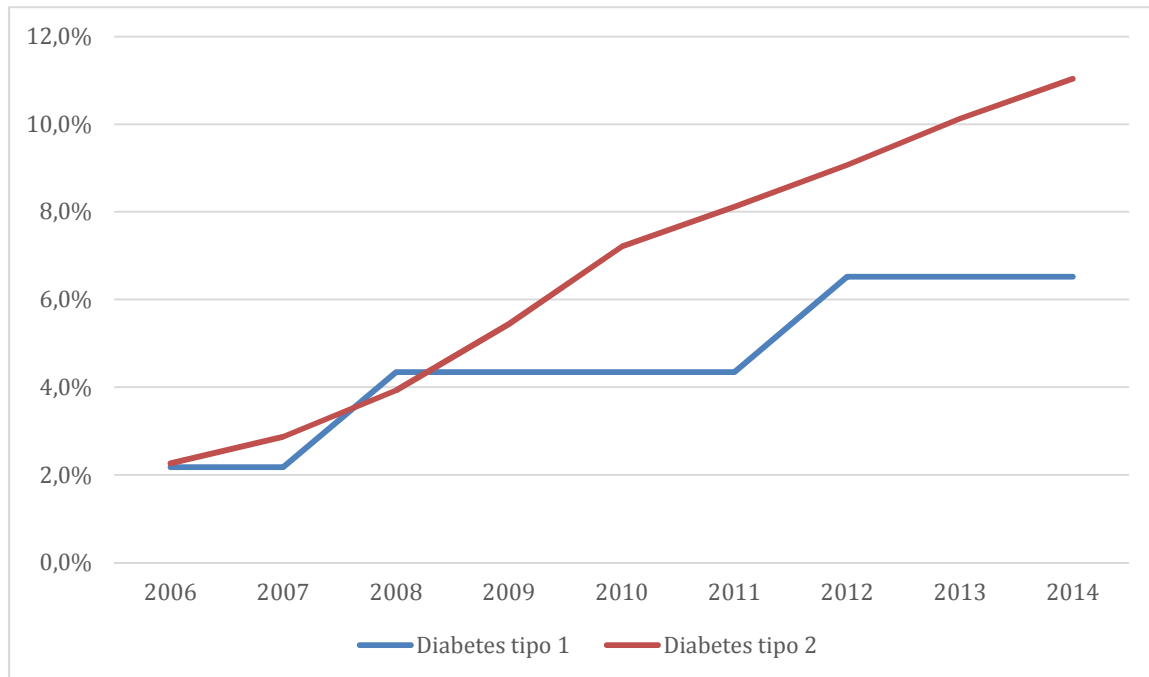


En la **figura 6** podemos observar cómo, tras el diagnóstico de DM, el número de pacientes con complicaciones microvasculares asociados aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad, existiendo un comportamiento diferente entre los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

Las cifras de complicaciones microvasculares al diagnóstico de DM fueron similares en los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo (2,2 y 2,3 respectivamente). El incremento de complicaciones microvasculares en el periodo de estudio fue mayor en los pacientes con

diabetes tipo 2. En el caso de los pacientes con diabetes tipo 1 fue de 5,3% y en el caso de los pacientes con diabetes tipo 2 fue de 8,7%.

Figura 6. Complicaciones microvasculares de la cohorte del 2006 de pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. Periodo 2006-2014. N diabetes tipo 1: 46; N diabetes tipo2: 1985.

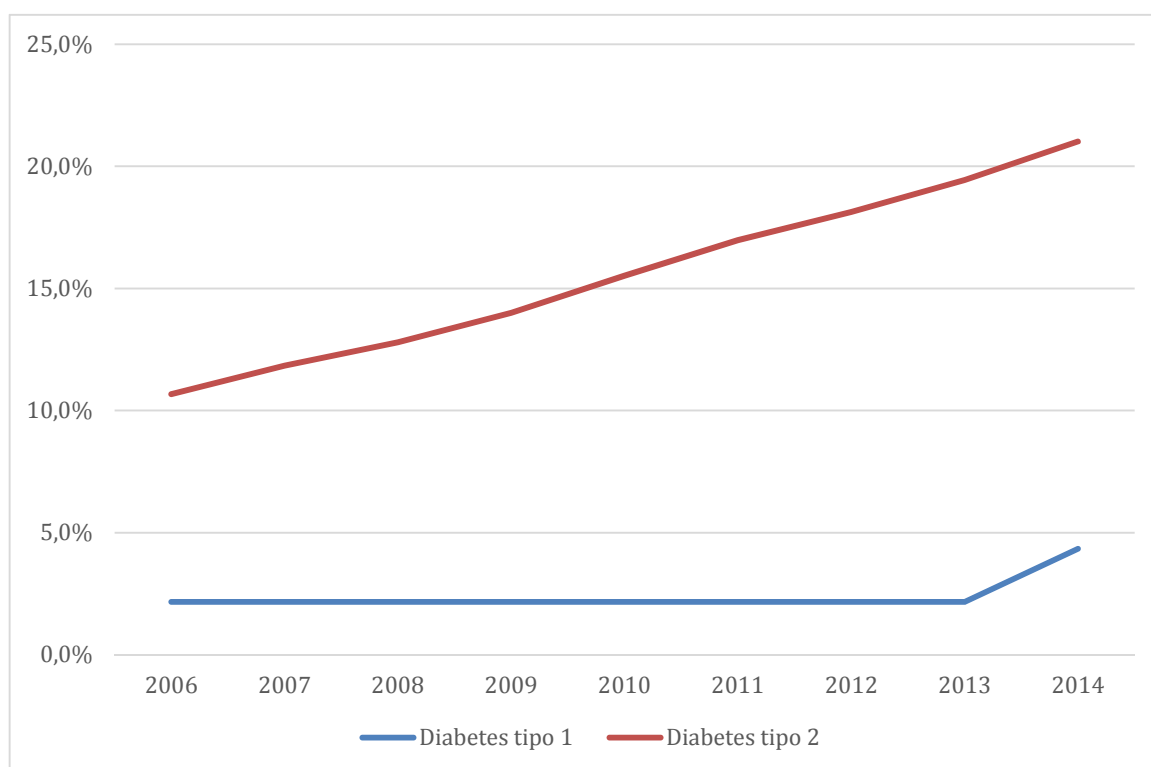


En la **figura 7** podemos observar cómo, tras el diagnóstico de DM, el número de pacientes con complicaciones microvasculares asociados aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad, existiendo un comportamiento diferente entre los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

El 2,2% de los pacientes que fue diagnosticado de diabetes tipo 1 en el 2006, presentaba alguna complicación macrovascular asociada, pasando al 4,3% en 2014. En los pacientes tipo 2, al diagnóstico, el 10,7% de los pacientes que fue diagnosticado de diabetes tipo 2 en el 2006 ya presentaba alguna complicación macrovascular, ascendiendo al 21,0% en 2014. Durante 8 años de evolución desde el diagnóstico de DM, en los pacientes con diabetes tipo 1 se ha incrementado en un 2,1% el número de pacientes que presentaron

alguna complicación macrovascular asociada, y en los pacientes con diabetes tipo 2 se incrementó en un 10,3%.

Figura 7. Complicaciones macrovasculares de la cohorte del 2006 de pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. Periodo 2006-2014. N diabetes tipo 1: 46; N diabetes tipo2: 1985.



➤ **Coberturas de vacunación de gripe estacional en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. Periodo 2006-2014.**

Las coberturas anuales de vacunación de gripe estacional desde la campaña del 2006 al 2014 en pacientes con diabetes se muestran en la **tabla 25**.

En todas las campañas de gripe estacional, los pacientes con diabetes tipo 2 presentaron coberturas de vacunación por encima del 50%, y los pacientes con diabetes tipo 1 en torno al 40%. Las diferencias de coberturas de vacunación de gripe estacional entre los

pacientes con diabetes tipo 1 y los pacientes con diabetes tipo 2 se han mantenido entre el 11,9% y el 15,9%. Es en la campaña de vacunación de gripe estacional del 2009 donde las diferencias de cobertura de vacunación son menores entre los pacientes con distinto tipo DM. A diferencia de otras campañas de vacunación de gripe estacional, en el 2009, el incremento de pacientes vacunados con diabetes tipo 1 es mayor que el que se produce en los pacientes con diabetes tipo 2. Ambos grupos presentaron en el 2009 un aumento significativo de las coberturas por encima de su media, llegando a alcanzar coberturas de gripe estacional del 46% en pacientes con diabetes tipo 1 y del 58% en pacientes con diabetes tipo 2.

Tabla 25. Coberturas de vacunación de gripe estacional en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 en las campañas del 2006 al 2014.

Año	Diabetes tipo 1				Diabetes tipo 2				p valor
	N	Vacunados			N	Vacunados			
		n	Si%	(IC95%)		n	Si%	(IC95%)	
2006	795	309	38,9	(35,40-42,30)	19.145	10.494	54,8	(54,10-55,50)	<0,005
2007	888	362	40,8	(37,50-44,10)	21.277	11.672	54,9	(54,20-55,50)	<0,005
2008	969	392	40,5	(37,30-43,60)	23.460	13.177	56,2	(55,50-56,80)	<0,005
2009	1.047	486	46,4	(43,40-49,50)	25.374	14.802	58,3	(57,70-58,90)	<0,005
2010	1.090	420	38,5	(35,60-41,50)	26.949	14.313	53,1	(52,50-53,70)	<0,005
2011	1.136	450	39,6	(36,70-42,50)	28.387	14.985	52,8	(52,20-53,40)	<0,005
2012	1.160	452	39,0	(36,10-41,80)	29.271	14.962	51,1	(50,50-51,70)	<0,005
2013	1.157	428	37,0	(34,20-39,80)	29.628	15.136	51,1	(50,50-51,70)	<0,005
2014	1.150	431	37,5	(34,60-40,30)	29.791	15.530	52,1	(51,60-52,70)	<0,005

Si analizamos los resultados por edad, considerando como edad de clasificación la incluida para la recomendación de la vacunación en adultos¹⁸⁷ (60 años), vemos cómo los pacientes con diabetes ≥ 60 años, presentaron unas coberturas de vacunación de gripe estacional alrededor del 60%, sin observarse claras diferencias entre los pacientes con diabetes tipo 1 y los pacientes con diabetes tipo 2 (**Tabla 26**).

Cuando analizamos esta cobertura en los < 60 años, los pacientes con diabetes tipo 1 se han vacunado de media un 10% más que los pacientes con diabetes tipo 2. En todas las campañas de gripe estacional las diferencias de cobertura entre los pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 fueron estadísticamente significativas (**Tabla 27**).

Tabla 26. Cobertura de vacunación de gripe estacional en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 ≥ 60 años en las campañas del 2006 al 2014.

Año	Diabetes tipo 1 ≥ 60 años				Diabetes tipo 2 ≥ 60 años				P valor
	N	Vacunados			N	Vacunados			
		n	Si%	(IC95%)		n	Si%	(IC95%)	
2006	202	117	57,9	(50,87-64,98)	14.785	9.437	63,8	(63,05-64,61)	0,089
2007	219	130	59,4	(52,63-66,09)	16.577	10.607	64	(63,25-64,72)	0,089
2008	245	144	58,7	(52,41-65,14)	18.435	11.989	65	(64,34-65,73)	0,024
2009	269	169	62,8	(56,86-68,79)	20.046	13.231	66	(65,35-66,66)	0,152
2010	276	161	58,3	(52,34-64,33)	21.431	13.084	61,1	(60,40-61,71)	0,195
2011	283	169	59,7	(53,83-65,61)	22.742	13.706	60,3	(59,63-60,91)	0,45
2012	271	151	55,7	(49,62-61,82)	23.468	13.673	58,3	(57,63-58,90)	0,217
2013	247	135	54,7	(48,25-61,07)	23.809	13.762	57,8	(57,17-58,43)	0,176
2014	245	140	57,1	(50,74-63,54)	23.974	14.178	59,1	(58,52-59,76)	0,558

Tabla 27. Cobertura de vacunación de gripe estacional en pacientes con diabetes tipo 1 y con diabetes tipo 2 < 60 años en las campañas del 2006 al 2014.

Año	Diabetes tipo 1 < 60 años				Diabetes tipo 2 < 60 años				p valor
	N	Vacunados			N	Vacunados			
		n	Si%	(IC95%)		n	Si%	(IC95%)	
2006	593	192	32,4	(28,53-36,23)	4360	1.057	24,2	(22,96-25,53)	$< 0,005$
2007	669	232	34,7	(31,00-38,36)	4700	1.065	22,7	(21,45-23,87)	$< 0,005$
2008	724	248	34,3	(30,73-37,78)	5025	1.188	23,6	(22,46-24,83)	$< 0,005$
2009	778	317	40,7	(37,23-44,26)	5328	1.571	29,5	(28,25-30,72)	$< 0,005$
2010	814	259	31,8	(28,56-35,08)	5518	1.229	22,3	(21,17-23,38)	$< 0,005$
2011	853	281	32,9	(29,73-36,16)	5645	1.279	22,7	(21,56-23,76)	$< 0,005$
2012	889	301	33,9	(30,69-37,03)	5803	1.289	22,2	(21,14-23,29)	$< 0,005$
2013	910	293	32,2	(29,11-35,29)	5819	1.374	23,6	(22,51-24,71)	$< 0,005$
2014	905	291	32,2	(29,06-35,25)	5817	1.352	23,2	(22,15-24,34)	$< 0,005$

Al estudiar la evolución de las coberturas en cada campaña vemos cómo en el 2009 se consiguieron las máximas coberturas de vacunación de gripe estacional en pacientes con DM <60 años. En los pacientes con diabetes tipo 1 fue del 40,7%, y en los pacientes con diabetes tipo 2 <60 años fue del 29,5%.

En la **figura 8** y en la **figura 9** se observa la evolución de coberturas de vacunación de gripe estacional desde el 2006 al 2014 en los pacientes con diabetes tipo 1 y los pacientes con diabetes tipo 2 respectivamente.

La evolución de la cobertura vacunal se mantiene con ligeras variaciones a lo largo de los últimos años; las coberturas alcanzan su máximo nivel en la campaña de vacunación de gripe estacional del 2009, con un descenso en campañas posteriores. En la campaña de vacunación del 2010 se produce un descenso marcado de las coberturas en pacientes con ambos tipos de DM, y en el 2014 podemos observar que las coberturas de vacunación de los pacientes con diabetes tipo 1 son similares a las del 2006, sin embargo en los pacientes con diabetes tipo 2 las coberturas de vacunación en el 2014 son claramente inferiores a las del 2006.

Figura 8. Coberturas de vacunación de gripe estacional en pacientes con diabetes tipo 1 Global y segmentada por edad. Campañas 2006-2014.

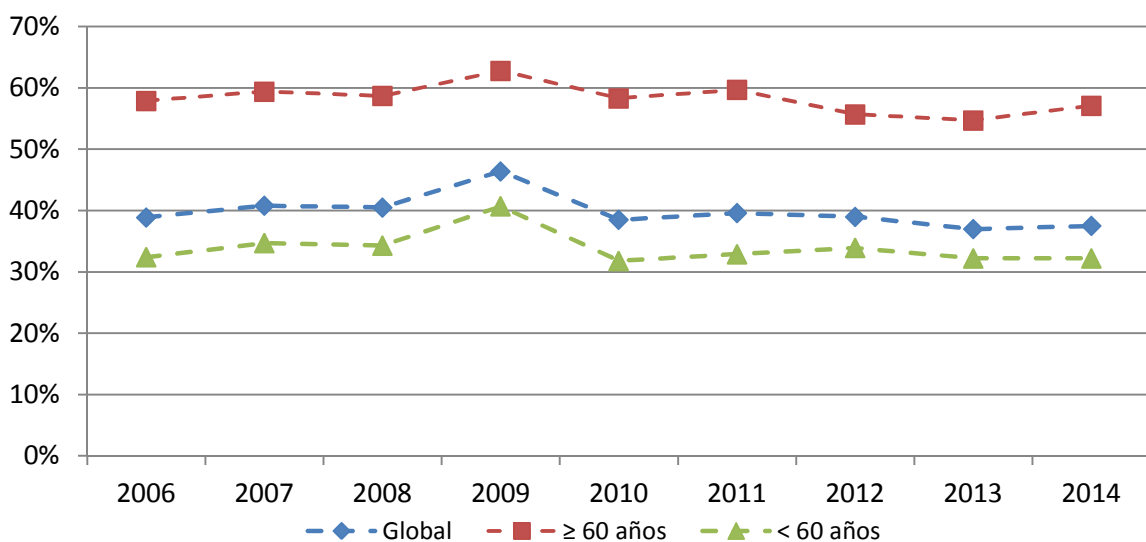
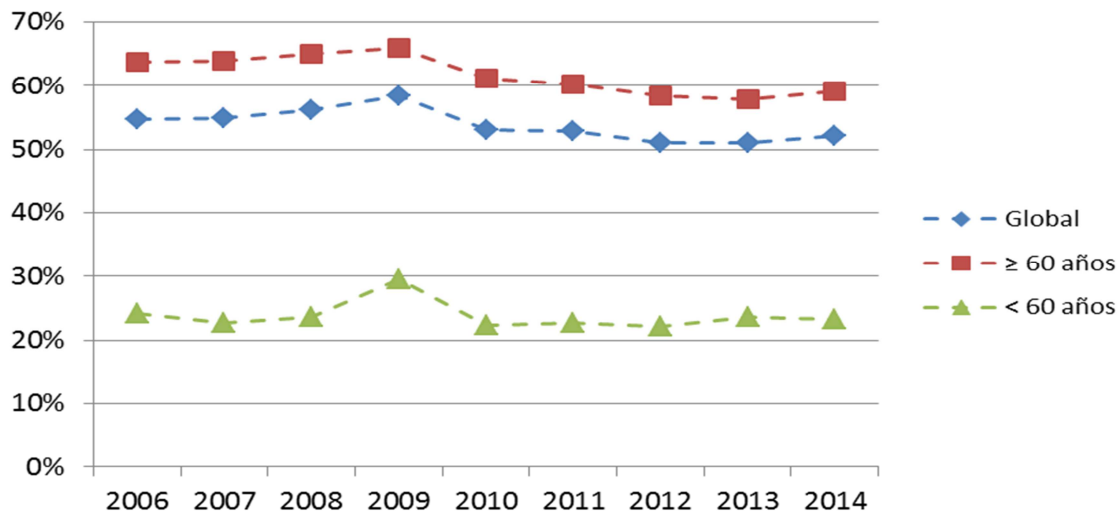


Figura 9. Coberturas de vacunación anual de gripe en pacientes con diabetes tipo 2. Global y segmentada por edad. Campañas 2006-2014.



La diferencia de coberturas por vacunación en pacientes con DM y estratificado por edad es mucho más pronunciada en los pacientes con diabetes tipo 2.

En ambos tipos de DM las coberturas de vacunación de gripe estacional fueron mayores en las mujeres que en los hombres, no siendo las diferencias encontradas estadísticamente significativas.

Las coberturas de vacunación de gripe estacional en los pacientes con ambos tipos de DM fueron muy superiores en aquellos pacientes que estaban previamente vacunados de neumococo o en campañas de gripe estacional previa de los que no.

Los pacientes con DM que se habían vacunado de gripe estacional en la temporada previa a la descrita presentaron coberturas de vacunación de gripe estacional por encima del 75%.

Los pacientes con DM y vacunados de neumococo presentaron coberturas de vacunación de gripe estacional alrededor del 70% (**Tabla 28**).

Tabla 28. Coberturas de vacunación de los pacientes con diabetes tipo 1 y los pacientes con diabetes tipo 2 en función de los factores sociodemográficos y antecedentes de vacunación previa.

Variables/ Categorías	Diabetes tipo 1			Diabetes tipo 2		
	Vacunados n (%)	No vacunados n (%)	p valor	Vacunados n (%)	No vacunados n (%)	p valor
Sexo						
Mujer	170 (44,2)	215 (56,0)	0,08	6.054 (57,0)	4.515 (43,0)	0,195
Varón	217 (38,3)	349 (62,0)		6.536 (55,0)	5.266 (45,0)	
Vacunación neumococo						
Sí	279 (71,0)	114 (29,0)	<0,001	9.388 (60,5)	4.165 (30,7)	<0,001
No	152 (20,1)	605 (79,9)		6.142 (37,8)	10.096 (62,2)	
Vac previa gripe (2013)						
Sí	327 (78,0)	92 (22,0)	<0,001	12.978 (86,7)	1.983 (13,3)	<0,001
No	104 (14,2)	627 (85,8)		2.552 (17,2)	1.2278 (82,8)	

En la **tabla 29** podemos observar que las mujeres con diabetes tipo 2 se vacunaron de gripe estacional un 13% más que las mujeres con diabetes tipo 1. Los varones con diabetes tipo 2 se vacunaron de gripe estacional un 17% más que los varones con diabetes tipo 1.

También podemos ver que los pacientes que se habían vacunado previamente de neumococo presentaban la misma probabilidad de estar vacunados de gripe estacional, tanto si tenían diabetes tipo 1 como si tenían diabetes tipo 2. Las diferencias de coberturas de gripe estacional encontradas entre los pacientes con ambos tipos de DM no fueron estadísticamente significativas.

Los pacientes con diabetes tipo 1 que se vacunaron en la campaña previa de gripe estacional (2013) presentaron un 10% más de posibilidades de estar vacunados en las campaña siguiente que los pacientes con diabetes tipo 2.

Tabla 29. Diferencias en las coberturas de vacunación de gripe estacional en las mujeres, varones y los pacientes vacunados previamente en función el tipo de diabetes que presentan.

Variables	Diabetes tipo 1		Diabetes tipo 2		DP	IC95%	P valor
	n (%)	Vacunados n (%)	n (%)	Vacunados n (%)			
Mujer	385 (40,5)	170 (44,2)	10.569 (47,24)	6.054 (57,0)	-0,131	-0,182 -0,081	<0,001
Varón	566 (59,5)	217 (38,3)	11.802 (52,76)	6.536 (55,0)	-0,17	-0,211 -0,129	<0,001
Vacunación neumococo	393 (34,2)	279 (71,0)	13.553 (45,5)	9.388 (69,3)	0,017	-0,028 0,063	0,470
Vac previa gripe (2013)	419 (36,4)	327 (78,0)	14.961 (50,2)	12.978 (86,7)	-0,087	-0,127 -0,047	<0,001

DP: Diferencia de proporciones. IC95%: Intervalo de Confianza del 95%

En la **tabla 30** se observa que los pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 con FRCV presentaron coberturas de vacunación de gripe estacional superiores a los pacientes con DM y sin algún F asociado.

En los pacientes con diabetes tipo 1 las diferencias de coberturas entre los pacientes con algún FRCV y no presentar ese FRCV oscilan entre el 2,6% (abuso del alcohol) y el 21,99% (sobrepeso).

En los pacientes con diabetes tipo 2 estas diferencias de coberturas entre los pacientes que presentan algún FRCV o no, varían entre el 4% (obesidad) y el 15,50% (HTA).

A diferencia de los pacientes con diabetes tipo 1, en los pacientes con diabetes tipo 2, los no fumadores y los que no han abusado del alcohol se vacunan más de gripe estacional.

Tabla 30. Coberturas de vacunación de los pacientes con diabetes tipo 1 y los pacientes con diabetes tipo 2 en función de los factores de riesgo cardiovascular asociados.

Variables/Categorías	Diabetes tipo 1 (N:1150)			Diabetes tipo 2(N:29791)		
	Vacunados n(%)	No vacunados n(%)	p	Vacunados n(%)	No vacunados n(%)	p
Sobrepeso (IMC<30)						
Sí	20(58,8)	14(41,0)	0,009	1.323(61,0)	849(39,0)	<0,001
No	411(36,8)	705(63,0)		14.207(51,0)	13.412(49,0)	
Obesidad (IMC≥30)						
Sí	47(54,7)	39(45,0)	0,001	4.640(55,0)	3.829(45,0)	<0,001
No	384(36,1)	680(68,0)		10.890(51,0)	10.432(49,0)	
Fumador						
Sí	52(43,0)	69(57,0)	0,187	1.116(44,0)	1.413(56,0)	<0,001
No	379(36,8)	650(63,0)		14.414(53,0)	12.848(47,0)	
Abuso del alcohol						
Sí	8(40,0)	12(60,0)	0,814	316(43,6)	409(56,4)	<0,001
No	423(37,4)	707(62,6)		15.214(52,3)	13.852(47,7)	
HTA						
Sí	158(50,6)	154(49,4)	<0,001	11.483(57,2)	8.608(42,8)	<0,001
No	273(32,6)	565(67,4)		4.047(41,7)	5.653(58,3)	
Dislipemia						
Sí	129(43,9)	165(56,0)	0,009	8804(55,0)	7216(45,0)	<0,001
No	302(35,3)	554(65,0)		6726(49,0)	7045(51,0)	

HTA: Hipertensión arterial; IMC: Índice de masa corporal.

Las coberturas de vacunación de gripe estacional oscilan entre el 40% en los pacientes que abusan del alcohol y presentan diabetes tipo 1, hasta el 60,9% en pacientes con sobrepeso y con diabetes tipo 2.

En los pacientes con diabetes tipo 1 y con FRCV asociado se vacunaron un 10% más, que los que no tenían ningún FRCV asociado.

En los pacientes con diabetes tipo 2 y con FRCV asociado se vacunaron un 5% más que los que no tenían ningún FRCV (**Tabla 30**).

No se han encontrado diferencias en las coberturas de vacunación de gripe estacional entre los pacientes con sobrepeso (IMC<30), obesidad (IMC ≥30), fumador, abuso del alcohol y con cualquiera de los dos tipos de DM (**Tabla 31**).

Los pacientes con HTA y con diabetes tipo 2 se vacunaron un 7% más que los pacientes HTA y con diabetes tipo 1. Los pacientes con dislipemia y con diabetes tipo 2 se vacunan un 11% más que los pacientes con dislipemia y con diabetes tipo 1. En ambos casos las diferencias fueron estadísticamente significativas (**Tabla 31**).

Tabla 31. Diferencias en las coberturas de vacunación gripe estacional en los pacientes con distintos FRCV y según el tipo de diabetes.

Variables/ Categorías	Diabetes tipo 1		Diabetes tipo 2		DP	IC95%	P valor
	n (%)	vacunados n(%)	n (%)	vacunados n(%)			
Sobrepeso (IMC<30)	34(3,0)	20(58,8)	2.172(7,3)	1.323(60,9)	-0,188	-0,188 0,146	0,800
Obesidad (IMC≥30)	86(7,5)	47(54,7)	8.469(28,4)	4.640(54,8)	-0,001	-0,107 0,104	0,980
Fumador	121(10,5)	52(43,0)	2.529(8,5)	1.116(44,1)	-0,012	-0,102 0,079	0,800
Abuso del alcohol	20(1,7)	8(40,0)	725(2,4)	316(43,6)	-0,036	-0,254 0,182	0,750
HTA	312(27,1)	158(50,6)	20.091(67,4)	11.483(57,2)	-0,065	-0,121 -0,009	0,020
Dislipemia	294(25,6)	129(43,9)	16.020(53,8)	8.804(55,0)	-0,111	-0,168 -0,054	<0,001

HTA: Hipertensión arterial; IMC: Índice de masa corporal; DP: Diferencia de proporciones.
IC95%: Intervalo de Confianza del 95%.

En la **tabla 32** se describen las coberturas de gripe estacional en función de las comorbilidades que pueden presentar o no los pacientes con diabetes. En el caso de la IC, en ambos tipos de DM, los pacientes con IC se vacunaron más que los que no presentaban IC, siendo en los pacientes con diabetes tipo 2 donde las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Solo en los pacientes con diabetes tipo 2 e IC se presentaron coberturas de vacunación de gripe estacional por encima del 60%.

No se han encontrado diferencias en las coberturas de vacunación entre aquellos pacientes diabéticos que presentaban depresión y/o ansiedad y los que no, para ningún tipo de DM.

Tabla 32. Coberturas de vacunación de los pacientes con diabetes tipo 1 y los pacientes con diabetes tipo 2 en función de las comorbilidades que presentan.

Variables / Categorías	Diabetes tipo 1 (N:1150)			Diabetes tipo 2(N:29791)		
	Vacunados n(%)	No vacunados n(%)	P valor	Vacunados n(%)	No vacunados n(%)	P valor
IC						
Sí	13(44,8)	16(55,0)	0,408	1.018(65,0)	554(35,0)	<0,001
No	418(37,3)	703(63,0)		14.512(51,0)	13.707(49,0)	
Ansiedad						
Sí	13(44,8)	16(55,0)	0,408	237(49,0)	246(51,0)	0,174
No	418(37,3)	703(63,0)		15.293(52,0)	14.015(48,0)	
Depresión						
Sí	44(40,7)	64(59,3)	0,462	2.439(56,4)	1.887(43,6)	<0,001
No	387(37,1)	655(62,9)		13.091(51,4)	12.374(48,6)	

Los pacientes con IC se vacunaron un 20% más cuando presentan diabetes tipo 2 que diabetes tipo 1. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

No se han encontrado diferencias significativas entre las coberturas de vacunación de gripe estacional entre los pacientes con ansiedad y con diabetes tipo 1 y los pacientes con ansiedad y con diabetes tipo 2.

Las coberturas de vacunación de gripe estacional en los pacientes con depresión son mayores en los pacientes con diabetes tipo 2 que en los pacientes con diabetes tipo 1. Las diferencias de coberturas son del 15% y fueron estadísticamente significativas

(Tabla 33).

Tabla 33. Diferencias en las coberturas de vacunación de gripe estacional en los pacientes con IC, depresión, y según el tipo de diabetes.

Variables/	Diabetes tipo 1		Diabetes tipo 2		DP	IC (95%)	P valor	
	n (%)	vacunados n(%)	n (%)	vacunados n(%)				
IC	29(2,5)	13(44,8)	1.572(5,3)	1.018(64,8)	-0,199	-0,382	-0,017	0,030
Ansiedad	29(2,5)	13(44,8)	483(1,6)	237(49,1)	-0,042	-0,229	0,144	0,660
Depresión	108(9,4)	44(40,7)	4.326(14,5)	2.439(56,4)	-0,156	-0,25	-0,063	<0,001

IC: Insuficiencia cardiaca; DP: Diferencia de proporciones; IC95%: Intervalo de Confianza del 95%.

En la **tabla 34** se describe las coberturas de vacunación de los pacientes con diabetes tipo 1 y con diabetes tipo 2, en función de presentar o no alguna complicación microvascular. En los pacientes con diabetes tipo 1, solo se observó un aumento de coberturas de gripe estacional estadísticamente significativo en los pacientes con retinopatía. Los pacientes con diabetes tipo 1 y retinopatías se vacunaron un 10% más de gripe estacional que los pacientes con diabetes tipo 1 y sin retinopatía.

Los pacientes con diabetes tipo 2 con algún tipo de complicación microvascular presentaron coberturas de vacunación de gripe estacional por encima del 60%. Las diferencias de coberturas de gripe estacional de los pacientes con diabetes tipo 2 con alguna complicación microvascular y sin esa complicación microvascular, oscilaron entre el 9%, en el caso de la retinopatía y el 16% en la glomerulonefritis.

Tabla 34. Coberturas de vacunación de los pacientes con diabetes tipo 1 y los pacientes con diabetes tipo 2 en función de los distintos tipos de patología microvascular que pueden presentar.

Variables/Categorías	Diabetes tipo 1 (N:1150)			Diabetes tipo 2 (N:29791)		
	Vacunados n(%)	No vacunados n(%)	p	Vacunados n(%)	No vacunados n(%)	p
Retinopatía						
Sí	47(47,0)	53(53,0)	0,04	631(61,0)	402(39,0)	<0,001
No	384(36,6)	666(63,0)		14.899(52,0)	13.859(48,0)	
Glomerulonefritis						
Sí	0(0,0)	1(100,0)	1	62(68,0)	29(32,0)	0,002
No	431(37,5)	718(62,0)		15.468(52,0)	14.232(48,0)	
Microalbuminuria						
Sí	5(27,8)	13(72,0)	0,391	679(62,0)	412(38,0)	<0,001
No	426(37,6)	706(62,0)		14.851(52,0)	13.849(48,0)	
Otras enfermedades urinarias						
Sí	25(48,1)	27(52,0)	0,106	1.214(66,0)	625(34,0)	<0,001
No	406(37,0)	692(63,0)		14.316(51,0)	13.636(49,0)	

Los pacientes con diabetes tipo 1 y con complicaciones microvasculares se vacunaron un 7% ($p=0,056$) más que los que no tienen ninguna complicación microvascular.

Los pacientes con diabetes tipo 2 y con complicaciones microvasculares se vacunan un 13% ($p<0,001$) más que los que no tienen ninguna complicación microvascular.

Los pacientes con retinopatía y diabetes tipo 2 presentaron un 10% más de posibilidades de estar vacunado de gripe estacional que los pacientes con retinopatía y diabetes tipo 1. Las diferencias fueron estadísticamente significativas

Los pacientes con enfermedades urinarias y diabetes tipo 2 presentan un 18% más, aproximadamente, de posibilidades de estar vacunado de gripe estacional, que los pacientes con enfermedades urinarias y diabetes tipo 1. Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

En los pacientes con microalbuminuria las diferencias de estar vacunados de gripe estacional dependiendo del tipo de DM alcanzaron el 34,5%, siendo las coberturas de gripe estacional en pacientes con microalbuminuria y diabetes tipo 2 por encima del 65% (**Tabla 35**).

Tabla 35. Diferencias en las coberturas de vacunación gripe estacional en los pacientes con una complicación microvascular y según el tipo de diabetes.

Variables	Diabetes tipo 1 vacunados		Diabetes tipo 2 vacunados		DP	IC95%	p
	n (%)	n(%)	n (%)	n(%)			
			1.033(3,5)				
Retinopatía	100(8,7)	47(47,0))	631(61,1)	-0,141	-0,243 -0,039	0,010
Glomerulonefritis	1(0,1)	0(0,0)	91(0,3)	62(68,1)	-0,181	-0,881 0,518	0,590
			1.091(3,7)				
Microalbuminuria	18(1,6)	5(27,8))	679(62,2)	-0,345	-0,553 -0,136	<0,001
Otras enfermedades urinarias			1.839(6,2)				
	52(4,5)	25(48,1))	1.214(66,0)	-0,179	-0,317 -0,042	0,010

DP: Diferencia de proporciones; IC95%: Intervalo de Confianza del 95%.

En la **tabla 36** se describen las coberturas de vacunación de los pacientes con diabetes tipo 1 y los pacientes con diabetes tipo 2 en función de presentar alguna complicación macrovascular o no.

En los pacientes con diabetes tipo 1 y con AIT o ICTUS no presentaron diferencias estadísticamente significativas en las coberturas de vacunación de gripe estacional con los pacientes con diabetes tipo 1 y sin estas complicaciones.

Las coberturas de gripe estacional en pacientes con diabetes tipo 1 son mayores del 60% cuando presentaron enfermedad arterial periférica, e IAM, siendo las diferencias de coberturas con los que no presentaban estas complicaciones de más del 15%($p<0,005$).

Las diferencias de coberturas de vacunación alcanzan un 30% entre los pacientes con diabetes tipo 1 y patología arterial periférica frente a los pacientes con diabetes tipo 1 que no la tienen.

En todos los casos, los pacientes con diabetes tipo 2 y cualquier tipo de complicación macrovascular presentaron unas coberturas de vacunación por encima del 60%, siendo las diferencias de cobertura con los pacientes que no presentan esa patología entre 9% (AIT) y el 13% (Enfermedad arterial periférica y la angina de pecho).

Los pacientes con diabetes tipo 1 y con complicaciones macrovasculares se vacunaron un 19,7% más que los que no tienen ninguna complicación macrovascular.

Los pacientes con diabetes tipo 2 y con complicaciones macrovasculares se vacunaron un 13% más que los que no tienen ninguna complicación macrovascular.

Tabla 36. Coberturas de vacunación de los pacientes con diabetes tipo 1 y los pacientes con diabetes tipo 2 en función de los distintos tipos de patología macrovascular que pueden presentar.

Variables/Categorías	Diabetes tipo 1 (N:1150)			Diabetes tipo 2(N:29791)		
	Vacunados n(%)	No vacunados n(%)	p	Vacunados n(%)	No vacunados n(%)	p
AIT						
Si	7(41,2)	10(59,0)	0,751	654(61,0)	418(39,0)	0,007
No	424(37,4)	709(63,0)		14.876(52,0)	13.843(48,0)	
ICTUS						
Si	15(46,9)	17(53,0)	0,265	897(61,0)	584(39,0)	<0,001
No	416(37,2)	702(63,0)		14.633(52,0)	13.677(48,0)	
Enfermedad arterial periférica						
Si	26(66,7)	13(33,0)	0	997(64,0)	568(36,0)	<0,001
No	405(36,5)	706(64,0)		14.533(51,0)	13.693(49,0)	
Enf. Isq. Crónica del corazón(sin angina)						
Si	5(55,6)	4(44,0)	0,261	231(62,0)	139(13900,0)	<0,001
No	426(37,3)	715(63,0)		15.299(52,0)	14.122(48,0)	
Angina de pecho						
Si	18(54,6)	15(45,0)	0,04	1188(64,0)	680(36,0)	<0,001
No	413(37,0)	704(63,0)		14.342(51,0)	13.581(49,0)	
IAM						
Si	22(61,1)	14(39,0)	0,003	1200(63,0)	700(37,0)	<0,001
No	409(36,7)	705(63,0)		14.330(51,0)	13.561(49,0)	

AIT: Accidente isquémico transitorio; ICTUS: Accidente cerebrovascular.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

No existen diferencias estadísticamente significativas de las coberturas de vacunación de gripe estacional entre los pacientes con patología cerebral, cardíaca o arterial dependiendo del tipo de DM que presenten.

Las diferencias oscilan entre el 20% más de vacunados en el caso de los pacientes con AIT y diabetes tipo 2, que los pacientes con AIT y diabetes tipo 1 y una diferencia del 2% más de vacunados en el caso de los pacientes con IAM y diabetes tipo 2, que los pacientes con IAM y diabetes tipo 1 (**Tabla 37**).

Los pacientes con algún tipo de complicación macrovascular se vacunaron un 7% más, aproximadamente, de gripe estacional, si presentaban diabetes tipo 2 que si presentaban diabetes tipo 1. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 37. Diferencias en las coberturas de vacunación gripe estacional en los pacientes con una complicación macrovascular y según el tipo de diabetes.

Variables	Diabetes tipo 1		Diabetes tipo 2		DP	IC95%	p
	n (%)	vacunados n(%)	n (%)	vacunados n(%)			
AIT	17(1,5)	7(41,2)	1072(3,6)	654(61,0)	-0,198	-0,434 0,037	0,100
ICTUS	32(2,8)	15(46,9)	1481(5,0)	897(60,6)	-0,137	-0,312 0,038	0,120
Enfermedad arterial periférica	39(3,4)	26(66,7)	1565(5,3)	997(63,7)	0,03	-0,12 0,179	0,700
Enf. Isq. Crónica del corazón (sin angina)	9(0,8)	5(55,6)	370(1,2)	231(62,4)	-0,069	-0,397 0,26	0,670
Angina de Pecho	33(2,9)	18(54,5)	1868(6,3)	1188(63,6)	-0,091	-0,262 0,081	0,280
IAM	36(3,1)	22(61,1)	1900(6,4)	1200(63,2)	-0,02	-0,181 0,14	0,800

DP: Diferencia de proporciones; AIT: Accidente isquémico transitorio;
IC95%: Intervalo de Confianza del 95%. ICTUS: Accidente cerebrovascular;
IAM: Infarto agudo de miocardio.

➤ **Factores que se han asociado a un aumento de coberturas de gripe estacional en el 2014. Modelos de regresión logística multivariante.**

En pacientes con diabetes tipo 1 la mayor probabilidad de estar vacunado se asoció a haber sido vacunado de la gripe en la campaña anterior (2013): OR=13,8 (IC95%: 9,9-19,2), del neumococo: OR=4,7 (IC95%: 3,3-6,5) y presentar algún FRCV (**Tabla 38**). El modelo, con estas variables, explica un 39% de la variabilidad.

Tabla 38. Factores que se han asociado con un aumento de coberturas de gripe estacional en pacientes con **diabetes tipo 1**. R²=0,39

Variables/Categorías	OR	IC95%	P valor
Vacunación Neumococo			
No	1		
Si	4,665	(3,34-6,52)	<0,001
Vacunación previa Gripe (2013)			
No	1		
Si	13,796	(9,94-19,16)	<0,001
FRCV			
No	1		
Si	1,421	(1,01-2,00)	0,044

OR: Odds ratio; FRCV: Factores de riesgo cardiovascular; IC95%; Intervalo de Confianza del 95%.

En los pacientes con diabetes tipo 2 las variables que explicaron la vacunación fueron: estar vacunado en la temporada previa de la gripe estacional(2013): OR=24,7 (IC95%: 23,2-26,4); estar vacunado de neumococo: OR=2,1 (IC95%: 1,9-2,2); ser ≥60 años: OR=2,1 (IC95%: 1,9-2,3) y presentar alguna complicación macrovascular, microvascular y algún FRCV (**Tabla 39**). El modelo con estas variables explican un 43% de la variabilidad.

Tabla 39. Factores que se han asociado con un aumento de coberturas de gripe estacional en pacientes con diabetes tipo 2. R²=0,43

Variables/Categorías Diabetes tipo 2	OR	(IC95%)	p valor
Edad			
<60	1		
>=60	2,12	(1,94-2,32)	<0,001
Vacunación Neumococo			
No	1		
Sí	2,053	(1,92-2,19)	<0,001
Vacunación previa gripe(2013)			
No	1		
Sí	24,731	(23,18-26,39)	<0,001
Enfermedad Macrovascular			
No	1		
Sí	1,169	(1,08-1,26)	<0,001
Enfermedad Microvascular			
No	1		
Sí	1,189	(1,08-1,31)	0,001
FRCV			
No	1		
Sí	1,096	(1,03-1,17)	0,006

OR: Odds ratio; FRCV: Factores de riesgo cardiovascular; Intervalo de Confianza del 95%.

Cuando analizamos los posibles factores que favorecen la vacunación de gripe estacional en <60 años y en ≥60años, no se han encontrado diferencias significativas según el tipo de diabetes que presentaban. En los pacientes <60 años, el estar vacunado de gripe estacional en la campaña previa, es la variable que mejor explica el estar o no vacunado de gripe en la siguiente campaña: OR=14,8 (IC95%:12,6-17,4); seguida del neumococo:

OR=5,2 (IC95%: 4,4-6,8) y presentar alguna complicación macrovascular (**Tabla 40**). El modelo con estas variables explican un 34% de la variabilidad.

Tabla 40. Factores que se han asociado con un aumento de coberturas de gripe estacional en pacientes con diabetes <60 años. R²=0,34

Variables/Categorías <60 años	OR	(IC95%)	p valor
Vac. Neumococo			
No	1		
Si	5,191	(4,37-6,17)	<0,001
Vac previa gripe (2013)			
No	1		
Si	14,858	(12,66-17,44)	<0,001
Enf. Macrovascular			
No	1		
Si	1,402	(1,10-1,79)	0,007

OR: Odds ratio; Intervalo de Confianza del 95%.

En la **tabla 41** se recogen las variables que se asociaron a una mayor probabilidad de estar vacunado de gripe estacional en pacientes ≥60 años.

Es el estar vacunado de gripe estacional en la campaña previa (2013) la variable que mejor explica el estar o no vacunado de gripe en la siguiente campaña: OR=25,4 (IC95%:23,7-23,2); seguida del neumococo: OR=1,9 (IC95%: 1,7-2,0) y presentar alguna complicación macrovascular, microvascular y algún FRCV asociado. El modelo con estas variables explican un 40% de la variabilidad.

Tabla 41. Factores que se han asociado con un aumento de coberturas de gripe estacional en pacientes con diabetes ≥60 años R²=0,40

Variables/Categorías <60 años	OR	(IC95%)	p valor
Vac. Neumococo			
Si	1		
No	1,858	(1,73-1,99)	<0,001
Vac previa gripe (2013)			
Si	1		
No	25,401	(23,68-27,25)	<0,001
Enf. Macrovascular			
Si	1	(
No	1,142	(1,05-1,24)	0,001
Enf. Microvascular			
Si	1		
No	1,182	(1,07-1,31)	0,001
FRCV			
Si	1		
No	1,086	(1,01-1,17)	0,022

OR: Odds ratio; FRCV: Factores de riesgo cardiovascular; Intervalo de Confianza del 95%.

➤ **Recomendaciones de vacunación antigripal en las guías de práctica clínica y en las guías clínicas.**

Se identificaron un total de 26 GPC, 1 nacional y 25 internacionales. De los repositorios de guías clínicas se localizaron 2 guías en Fisterra.

En la **tabla 42** se detallan las guías nacionales e internacionales dirigidas a población con diabetes incluidas en la revisión.

Tabla 42. Relación de GPC de pacientes con diabetes de ámbito nacional e internacional.

Título	Organización	Fecha Actualización	País	Medida Preventiva	Vacunación	Vacunacion gripe
Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus tipo 1. Guia Salud (Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social)	AETS	2012	España	SI	NO	NO
Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management.	NICE	2016	UK	SI	SI	SI
Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management .	NICE	2016	UK	SI	NO	NO
Type 2 diabetes in adults: management.	NICE	2016	UK	SI	NO	NO
Management of diabetes . National clinical guideline.	SING	2013	Escocia	SI	NO	NO
General practice management of type 2 diabetes 2014-15 .	ACPG	2014	Australia	SI	SI	SI
Primary Developer: Type 2 diabetes in young Indigenous Australians in rural and remote areas - diagnosis, screening, management and prevention.	ACPG	2012	Australia	SI	NO	NO
Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada.	CMA	2016	Canada	SI	SI	SI
Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines quick reference guide .	CMA	2016	Canada	SI	NO	NO
Diabetes care .	CMA	2015	Canada	SI	SI	SI
Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management. (National Guideline Alliance)	NGD	2015	EEUU	SI	SI	SI
Diabetes management at camps for children with diabetes. (ADA)	NGD	2012	EEUU	SI	SI	NO

Coberturas de vacunación de gripe estacional en los pacientes con diabetes tipo1 y tipo 2.
Factores asociados. Periodo 2006-2014

Título	Organización	Fecha Actualización	País	Medida Preventiva	Vacunación	Vacunacion gripe
Basic guidelines for diabetes care. (California Diabetes Program)	NGD	2012	EEUU	SI	SI	SI
ConditionsAdapting your practice: treatment and recommendations for patients who are homeless with diabetes mellitus. (Health Care for the Homeless Clinician's Network)	NGD	2013	EEUU	SI	NO	NO
Diagnosis and management of type 2 diabetes mellitus in adults. (Institute for Clinical Systems Improvement)	NGD	2015	EEUU	SI	SI	SI
Management of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents. (American Academy of Pediatrics)	NGD	2013	EEUU	SI	NO	NO
Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter [Diagnosis and management of diabetes mellitus in childhood and adolescence] (Deutsche Diabetes Gesellschaft)	GIN	2015	Alamania	SI	SI	SI
Diabetes mellitus type 2 (M01) [Diabetes mellitus type 2] (Dutch College of General Practitioners)	GIN	2013	Holanda	SI	NO	NO
Therapie des Typ-2-Diabetes. PatientenLeitlinie zur Nationalen VersorgungsLeitlinie (German Agency for Quality in Medicina)	GIN	2015	Alemania	SI	NO	NO
Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 (Association of Scientific Medical Societes)	GIN	2017	Alemania	SI	NO	NO

Coberturas de vacunación de gripe estacional en los pacientes con diabetes tipo1 y tipo 2.
Factores asociados. Periodo 2006-2014

Título	Organización	Fecha Actualización	País	Medida Preventiva	Vacunación	Vacunacion gripe
Management of type 2 diabetes mellitus. (University of Michigan Health System)	GIN	2012	EEUU	SI	SI	SI
Management of diabetes mellitus. (Michigan Quality Improvement Consortium)	GIN	2013	EEUU	SI	SI	SI
Diabetes management in correctional institutions. (ADA)	GIN	2013	EEUU	SI	NO	NO
Diabetes care in the school and day care setting. (ADA)	GIN	2013	EEUU	SI	NO	NO
Diabetes and employment. (ADA)	GIN	2013	EEUU	SI	NO	NO
Standars of medical care in diabetes. 2016. (ADA)	GIN	2016	EEUU	SI	SI	SI

ADA: American Diabetes Association

AETS: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality

GIN: Guidelines International Network

NGC: National Guideline Clearinghouse

De las 26 guías incluidas, 12 presentaban indicaciones de vacunación y 11 hacían referencia a la vacunación de la gripe estacional.

- En **Guíasalud**, se han identificado 2 guías, una dirigida al manejo de la diabetes tipo 1 y otra de la diabetes tipo 2 (elaborada en 2008 y en proceso de actualización en el momento actual, motivo por el que no ha sido recogida en la tabla de incluidos). En ninguna se recoge información relativa a vacunación de la gripe.
- En **NICE**, se han identificado 6 GPC dirigidas a personas con diabetes, descartándose 2 de ellas por no cumplir los criterios de inclusión: *“Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period”* y *“Type 2 diabetes prevention: population and community-level interventions”* (2011).
- En **SIGN**, la búsqueda de las GPC puede ser por número o por tema. De los 14 temas donde se distribuyen las 153 guías, sólo uno hace referencia a la diabetes. En esta guía no existe un apartado de vacunación.
- En **ACPG**, se han identificado 12 guías relacionadas con diabetes, de las cuales 2 cumplían los criterios de inclusión. En la guía que hace referencia a la población indígena joven, si recomiendan la vacunación, aprovechando un control rutinario, pero no hay una recomendación explícita sobre la vacunación de la gripe estacional.
- En **CMA**, se han identificado un total de 3 GPC. 2 de ellas están en francés e inglés. En la **tabla 42** solo se reflejan las que está escritas en inglés. En la GPC publicada por la *Canadian Diabetes Association* en 2013 y actualizada en el 2016, se ha identificado un capítulo específico para la vacunación de gripe y neumococo: *“Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada : influenza and pneumococcal immunization”*, disponible en <http://guidelines.diabetes.ca/Browse/Chapter19>

- **NGH** tiene 6472 guías registradas. De las 45 guías que van dirigidas a personas con diabetes, se han incluido 6. En el caso de las guías localizadas en la NGH, además de cumplir los criterios de inclusión, tampoco se han incluido aquellas guías que eran un resumen de otras ya incorporadas, como es el caso de la NICE: “*Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management*” (<https://www.guideline.gov/summaries/summary/49529/type-1-diabetes-in-adults-diagnosis-and-management?q=diabetes>) y “*Type 2 diabetes in adults: management*” (<https://www.guideline.gov/summaries/summary/49931/type-2-diabetes-in-adults-management?q=diabetes>)
- **GIN** tiene una base con 6497 guía y se han obtenido 297 resultados relacionados con diabetes. El número total de guías incluidas ha sido 10.
- En **Fisterra**, sólo 2 de las 6 guías que se han identificado cumplían los criterios de inclusión. No se han incluido la diabetes gestacional, actividades preventivas, pie diabético o manejo de insulina en personas con diabetes tipo 2. En la guía “Diabetes Mellitus tipo 1” aparecen como medidas preventivas la terapia nutricional, la realización de ejercicio físico y la educación diabetológica. En la guía “Diabetes Mellitus tipo 2” en relación a las medidas preventivas, sí contempla la vacunación de gripe anual, la vacunación del neumococo y la de hepatitis B.
- En **Uptodate**, se han identificado 150 referencias relacionadas con diabetes, pero ninguna cumplía los criterios de inclusión. Se abordan distintos problemas clínicos, diagnóstico y tratamiento, entre otros.

DISCUSIÓN

Aspectos metodológicos: validez de los datos

En los estudios con fuentes secundarias, y de forma particular los que usan la historia clínica, es fundamental la validez de los datos. En nuestro caso contamos con la validación previa del diagnóstico de diabetes en la HCI de AP, en la misma población con la que se ha realizado este estudio. La sensibilidad y especificidad del diagnóstico fue de 99,53 y 99,49% con una concordancia, medido con el índice kappa (κ), de 0,98. Esta validación previa nos permite disponer de una fuente de información de gran valor que facilita no solo poder realizar estudios epidemiológicos, sino generalizar sus resultados a una gran proporción de la población¹⁸⁴.

Una posible limitación de este estudio, derivada del uso de fuentes de información secundarias, consiste en que las HCI se diseñan y utilizan con finalidad asistencial, empleando en este estudio la clasificación de la CIAP en su versión 1, que limita algunos descriptores, como es el caso, al contar con un único descriptor para cualquier tipo de diabetes. Esto ha obligado a elaborar una serie de criterios de clasificación de diabetes tipo1 y tipo 2, cuando no estaba recogido o modificado en el descriptor.

De cara a la cobertura vacunal, a diferencia de otros trabajos^{189,190} que abordan el mismo tema utilizando datos recogidos de encuestas de salud, en este estudio se utiliza la información registrada por los profesionales, evitando de esta forma un sesgo de memoria que puede condicionar los resultados del estudio. Aunque este trabajo podría tener un sesgo de clasificación, ya que se ha considerado como no vacunado a todo aquél que no tuviera el registro en la HCI de AP, lo que podría estar produciendo una infravaloración de la cobertura vacunal.

En menos de un 1% no se disponía de suficiente información para poder clasificar el diagnóstico de DM en tipo 1 o tipo 2.

El número de pacientes diagnosticado de diabetes tipo 1 en el 2006 es inferior a 60 y las pérdidas originadas durante 8 años de seguimiento han podido influir en los resultados. Para el análisis se descartaron un total de 12 pacientes que se les había dado de baja en la HCI de AP en algún momento del periodo de estudio. Se piensa como primera posibilidad de la baja en la HCI de AP el haber fallecido, sin embargo no se pueden descartar otros motivos como el cambio a otra comunidad o el cambio a otro

seguro sanitario. En los pacientes con diabetes tipo 2, donde el número de casos diagnosticados en el 2006 asciende a más de 2300, una pérdida de 14,6% de pacientes puede que no sea suficiente como para influir en los resultados.

Descripción de la población

La población con diabetes incluida en este estudio tiene unas características sociodemográficas y clínicas similares a las de otros estudios previos realizados en AP en España^{186,191}.

El SNS ofrece coberturas a un porcentaje muy elevado de la población³⁶ y los medicamentos prescritos para la DM están parcial o totalmente financiados, por lo que consideramos que la proporción de pacientes que no están incluidos en el estudio es escasa. Además, se recoge la información disponible sobre la población con diabetes atendida en los centros de salud, y por todos los profesionales, con lo que se evita la posibilidad de sesgos relacionados con la participación de voluntarios, como ocurre en otros estudios¹⁹².

El porcentaje de pacientes con diabetes tipo 1 ha sido inferior a lo esperado¹⁹³. Este hecho, probablemente, se deba a la no inclusión en el estudio de los pacientes menores de 18 años. En el momento del diagnóstico de DM los pacientes con diabetes tipo 1 son más jóvenes que los pacientes con diabetes tipo 2. En la HCI de AP el porcentaje total de pacientes menores de 60 años con diabetes tipo 1 es del 80% frente al 20% de los pacientes con diabetes tipo 2.

Más de un 10% de los pacientes con diabetes tipo 1 y más de un 35% de los pacientes con diabetes tipo 2 presentaban sobrepeso u obesidad. Las personas obesas tienen una mayor probabilidad de sufrir complicaciones, con independencia de presentar o no enfermedades crónicas, cuando tienen gripe²⁸. En el calendario de vacunación del adulto se recomienda la vacunación a las personas con un $IMC > 40 \text{ Kg/m}^2$ ¹⁸⁷. La obesidad es el factor de riesgo que se presentó con mayor frecuencia en los pacientes

con diabetes tipo 2 ingresados en España durante la pandemia de gripe A(H1N1)pdm09¹⁹⁴.

La diabetes se ha convertido en una de las principales causas de enfermedad prematura y muerte, principalmente por el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares, responsable de hasta el 80% de estas muertes⁴².

Las personas con patología cardiovascular presentan una mayor probabilidad de sufrir complicaciones frente a la gripe, y su vacunación, al igual que en los pacientes con diabetes, está recomendada^{114,131}. En nuestro estudio, más de un 30% de los pacientes con diabetes tipo 1 y más de un 60% de los pacientes con diabetes tipo 2 presentaban algún FRCV identificado en su HCl, y esto, añadido a que las personas con diabetes tienen una edad cardiovascular de 10 a 15 años más de su edad cronológica, hace necesario insistir en la necesidad de la vacunación en las personas con diabetes por la mayor probabilidad de complicaciones¹⁹⁵. En un estudio realizado por *Booth et al.* en 2006, en Canadá, se siguió durante 6 años a 379 personas con diabetes y a 9016 sin diabetes, y concluyó que el riesgo de sufrir un evento cardiovascular (IAM, ICTUS, revascularización coronaria o carotídea o muerte por cualquier causa) es alto en las personas con diabetes a partir de los 41,3 años de edad en los hombres y de 47,7 años en las mujeres¹⁹⁵.

El porcentaje de pacientes con IC encontrada en este estudio, está dentro de los valores que se estiman de forma global para la población adulta; entre 2 y 5%⁴³. Una de las principales causas por la que se multiplica el número de casos de IC en los pacientes con diabetes tipo 2, en relación a los pacientes con diabetes tipo 1, es que la IC afecta principalmente a población mayor de 65 años⁴³. Con este dato se justifica que el total de pacientes con diabetes tipo 2 contenga el doble de pacientes con IC que en los pacientes con diabetes tipo 1. En el estudio realizado por *Sarria et al.*, para describir las supervivencia de los pacientes con IC con seguimiento en AP, se comprobó que los factores asociados a mayor riesgo de mortalidad fueron la edad (HR=1,04; 95%IC 1,03-1,05) y tener diagnóstico de cardiopatía isquémica (HR=1,43; 95%IC:1,14-1,78) o de DM(HR=1,52; 95%IC:1,17-1,95) y uno de los factores con efecto protector de la supervivencia en pacientes con IC, fue la vacunación de la gripe todos los años (HR=0,01; 95%IC:0,00-0,06)¹⁸⁸.

El porcentaje de pacientes con diabetes y depresión obtenidos en este estudio es inferior al esperado: 0,2%, en ambos tipos de diabetes¹⁹⁶. En el estudio ESEMed se

estimó una prevalencia de depresión mayor de un 3,9% en población general¹⁹⁷. En el caso de los pacientes con diabetes se duplica las probabilidades de presentar depresión⁷⁷. Una de las causas responsable de este infradiagnóstico podría ser la no codificación de los episodios o la codificación incorrecta, utilizando otros descriptores.

Son los pacientes con diabetes tipo 1 los que presentan un mayor porcentaje de episodios de ansiedad, un 2,5%; el doble que en los pacientes con diabetes tipo 2. La ansiedad es una barrera importante para el control eficaz de la glucosa¹⁹⁶.

En el estudio realizado por López de Andrés et al. en 2015, valorando las prevalencia de la depresión en pacientes con diabetes tipo 2 hospitalizados durante el 2001 al 2011, se obtiene un incremento significativo durante este periodo de la prevalencia, destacando la necesidad de reforzar los programas dirigidos a prevenir la depresión en las personas con diabetes¹⁹⁸. En el estudio realizado por *Naicker et al.* encontraron que el riesgo de mortalidad en pacientes con diabetes estaba aumentado si se asociaba a depresión (HR=2,10; 95%IC:1,41-3,13), ansiedad (HR=1,66; 95%IC:1,25-2,19) o ambas (HR=2,01; 95%IC:1,18-3,00)¹⁹⁹.

En las complicaciones microvasculares no se han encontrado diferencias entre los diabéticos tipo 1 y tipo 2. El número de pacientes que presentan retinopatía en este estudio es bajo; posiblemente esté infradiagnosticada. El 8,7 % de los pacientes con diabetes tipo 1 y retinopatía y el 3,5% de los pacientes con diabetes tipo 2 y retinopatía están muy por debajo del encontrado en el estudio de *Vleming et al.*, donde mediante un retinógrafo no miadrático, mostró una prevalencia del 21% de retinopatía diabética en pacientes con diabetes. Se trataba de un estudio observacional, donde el médico de atención primaria y el endocrino remitían al oftalmólogo de forma consecutiva a todos los pacientes con diabetes para estudio del fondo de ojo. El periodo de estudio fue de un año y se reclutaron un total de 1393 pacientes con diabetes²⁰⁰.

La incidencia de retinopatía diabética obtenida a partir del seguimiento de cuatro años de una cohorte de pacientes con diabetes (MADIABETES) fue de 2,43 casos/100 pacientes/año, dato inferior a otras investigaciones^{201,202} que justifican con las condiciones de la práctica rutinaria del estudio y por no obtener una población especialmente diseñada para ello²⁰³.

Dentro de los criterios de buena atención de la cartera de servicios de AP de la Comunidad de Madrid²⁰⁴, en los que se refiere a las personas con diabetes hace

referencia a tener realizado al menos un fondo de ojo en una ocasión desde el diagnóstico de la enfermedad y con una periodicidad bienal. La retinopatía diabética es la causa más frecuente de nuevos casos de ceguera entre adultos de 20 a 74 años. Durante las dos primeras décadas de enfermedad, casi todos los pacientes con diabetes tipo 1 y más del 60% de los pacientes con diabetes tipo 2 tienen retinopatía²⁰⁵.

Coberturas de vacunación de gripe estacional

Son numerosas las herramientas utilizadas para el estudio de las coberturas de vacunación en personas con diabetes. Se han utilizado diferentes tipos de encuestas, como las "Encuestas de Salud" que se realizan a la población con una periodicidad determinada y donde se busca obtener datos subjetivos. También se ha obtenido información de los registros específicos de vacunas^{206,207}. Además, se han podido identificar las coberturas de vacunación de gripe estacional en el seguimiento de una cohorte de pacientes con diabetes²⁰⁸.

La mayor parte de los estudios relacionados con las coberturas de vacunación no suele diferenciar el tipo de DM, o la población estudiada se identifican con diabetes tipo 2 por ser la más prevalente. De esta forma podemos observar que son los datos de los pacientes con diabetes tipo 2 de nuestro estudio los que presentan coberturas semejantes a otros estudios de pacientes con DM^{189,19}.

Ni en los pacientes con diabetes tipo 1, con unas coberturas del 37,5% en el 2014, ni en los pacientes con diabetes tipo 2, con unas coberturas del 52,1% en el 2014, se han alcanzado los objetivos planteados por la Unión Europea en el 2009 donde se adoptaron las recomendaciones de la OMS y se alentó a los Estados Miembros a que alcanzaran unas coberturas de vacunación de gripe estacional del 75% en los grupos de riesgo (personas ≥ 65 años y personas con condiciones específicas)²⁰⁹.

Las coberturas estimadas en nuestro estudio son menores a las descritas en el seguimiento de una cohorte de diabéticos (MADIABETES) durante 7 años 2007-2013. En 2013 la cohorte a estudio presentaba coberturas del 45,95% en menores de 60 años y coberturas de 70,18% en mayores a 70 años, en ambos casos claramente superiores a las obtenidas por nosotros, donde se describen coberturas del 23,6 y 57,8% respetivamente²⁰⁸. Estas diferencias pueden responder a que en el estudio

MADIABETES se utiliza una cohorte de pacientes con diabetes con un seguimiento de más de 10 años, motivo por el cual puede favorecer el número de visitas al CS, que es un factor que se ha comprobado en diferentes estudios que favorece el incremento de la cobertura vacunal de gripe estacional^{210,189}.

Los pacientes con diabetes tipo 1 presentaron un mayor incremento en las coberturas de vacunación de gripe estacional en 2009, año de la gripe pandémica [A(H1N1)pdm09]. Los estudios realizados durante la pandemia de gripe A(H1N1)^{211,212,194} corroboraron que los pacientes con diabetes que presentaban gripe, tenían más posibilidades de ser hospitalizados y de requerir cuidados intensivos, pudiendo ser ésta la base de las recomendaciones de vacunación regular contra la gripe estacional para las personas con diabetes¹⁴³. La situación de alarma social creada por la epidemia y las alertas repetidas aconsejando la vacunación, pudieron incidir de manera especial en los diabéticos tipo 1; los pacientes suelen ser conscientes de su estado de salud a causa de su propia experiencia personal y mediante los consejos frecuentes que reciben de los profesionales sanitarios.

En los datos del 2008 de la Encuesta de Salud de los EEUU, se obtuvieron que demostraron que un 38,6% de las personas entre 18 y 64 años con algún factor de riesgo presentaron vacunación de gripe estacional. Dato similar al recogido en nuestro estudio, donde las coberturas de vacunación en los pacientes con diabetes tipo 1 fueron un 40,5%(37,3-43,6) pero no coincidiendo con las coberturas de vacunación de los pacientes con diabetes tipo 2, con una cobertura del 56,2%(55,5-56,8%). Ambos casos están lejos de las recomendaciones de la OMS y del programa *Healthy People 2020*, dirigido por la oficina de prevención de la enfermedad y promoción de la salud de EEUU.

El programa *Healthy People 2020* inicialmente establecía como objetivo alcanzar el 90% del indicador que medía el porcentaje de población no institucionalizada con algún factor de riesgo y entre 18-64 años. Este indicador fue modificado para dar respuesta a la política sanitaria de los EE.UU. y englobó distintos indicadores relacionados con las coberturas de gripe estacional fijando el objetivo de cobertura en torno al 70% como objetivo en la evaluación del incremento del porcentaje de adultos (≥ 18 años) que fueron vacunados contra la gripe estacional²¹³.

Las políticas españolas difieren de las políticas de los EEUU, donde las campañas de vacunación de gripe estacional van dirigidas a la población general¹⁰⁸.

Es en los menores de 60 años donde las coberturas de vacunación estacional son más bajas, encontrándose un rango de cobertura a lo largo de todas las campañas analizadas entre el 32 y 35% en los pacientes con diabetes tipo 1 y entre el 22 y 24% en los pacientes con diabetes tipo 2. Sólo en el 2009 se alcanzaron coberturas por encima del 40% en el caso de los pacientes con diabetes tipo 1 y de casi el 30% en el caso de los pacientes con diabetes tipo 2.

La mayoría de los estudios encontrados sobre coberturas de vacunación en pacientes con diabetes, no diferencian el tipo de diabetes que presenta el paciente y esto dificulta su comparación con nuestros resultados^{214,152,215,190}. En el estudio de Rodríguez-Rieiro et al., donde se miden las tasas de vacunación de gripe estacional de 2009 a partir de la información obtenida de la HCI de AP, obtienen unas tasas de vacunación de 34,1 % en adultos entre 15 y 59 años en pacientes con diabetes sin especificar el tipo²¹⁶.

En los mayores de 60 años las coberturas de vacunación de gripe estacional se sitúan alrededor del 60%. Dato similar al recogido por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad²¹⁷. En el caso de los pacientes con diabetes tipo 1, esta cifra se sitúa por debajo del 60% salvo en el 2009, que alcanzó una cobertura del 62,8%(56,9-68,8). En el caso de los pacientes con diabetes tipo 2, las cifras se han mantenido por encima del 60%, con la excepción de las últimas tres temporadas (2012-2014) donde las coberturas de vacunación son ligeramente inferiores al 60%.

En la pandemia del 2009, la población más joven fue la que requirió mayor proporción de ingresos. A diferencia de lo que ocurre con la gripe estacional, la mayoría de los pacientes ingresados en UCI fueron adultos jóvenes, con una mediana 43(15-90); un 15%(96/906) presentaba diabetes como factor de riesgo y un 20,6%(45/218) de los fallecidos tenían DM. En el Hospital Ramón y Cajal el 90% de los ingresos por gripe fue en menores de 65 años y un 80% presentaba algún factor de riesgo asociado^{218,219}.

Podemos observar en nuestro estudio, que en campañas posteriores a la del 2009, son los mayores de 60 años los que mayoritariamente dejan de vacunarse de gripe estacional, siendo incluso más significativo en los pacientes con diabetes tipo 2, donde el incremento de la vacunación en el 2009 fue mucho menor en comparación con los pacientes de diabetes tipo 1 y con los menores de 60. Las coberturas de vacunación en

pacientes con diabetes tipo 2 mayores de 60 años, pasan de un 66%(65,3-66,7) en 2009, donde estaría próximo a los objetivos recomendados por la OMS, a un 59,1%(58,5-59,8) en 2014.

En 2003, la resolución 56.19 de la Asamblea de la OMS²²⁰, estableció que aquellos países donde existían políticas de vacunación contra la gripe, debían tener como objetivo aumentar las coberturas de vacunación de gripe en los grupos de riesgo al menos un 50% en el 2006 y un 70% en el 2010²⁰⁹.

La edad juega un papel importante en el incremento de las coberturas de vacunación de gripe estacional, siendo un factor más significativo que estar diagnosticado de diabetes. Según datos del MSSSI²¹⁷, a pesar de que en las últimas campañas de gripe estacional las coberturas han disminuido, los porcentajes de vacunación de gripe estacional en mayores de 65 años se mantienen próximos al 60%. En la temporada 2011-2012 se vacunaron más de 5 millones de personas mayores de 65 años lo que supone una cobertura del 57,7%²²¹.

Los pacientes con más patología son los que habitualmente suelen ir con más frecuencia al MAP. El aumento de contactos con el Centro de Salud hace que aumenten las posibilidades de estar vacunado²²².

Al igual que en otros trabajos, los pacientes vacunados en campañas previas de gripe estacional y los que están vacunados con neumococo, presentan mayor probabilidad de estar vacunados de gripe estacional. Durante varios años se han utilizado de forma conjunta las campañas frente a la gripe estacional y el neumococo²²³, sin embargo, al ser esta última una vacuna que no requiere su administración periódica, utilizar este mecanismo para favorecer el aumento de coberturas puede inducir a error, favoreciendo que los pacientes tengan más de una vacuna de neumococo. Campañas dirigidas a implementar el calendario de vacunación del adulto de la Comunidad de Madrid favorecerían tanto el incremento de cobertura del neumococo como el de la gripe.

Guías y recomendaciones sobre vacunación.

La información obtenida sobre las recomendaciones de gripe estacional en las distintas GPC dirigidas a pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 ha sido muy heterogénea. La existencia de guías con criterios unificados sobre vacunación de gripe estacional son necesarias para conseguir coberturas de vacunación del 75% en toda Europa.¹²² Las GPC son utilizadas por los clínicos para mejorar la atención del paciente, facilitando la toma de decisiones clínicas de calidad a los profesionales²²⁴.

La unificación de criterios sería un paso importante para conseguir un aumento de coberturas de vacunación de gripe en los pacientes con diabetes. Una de las razones sobre la variabilidad en las GPC podría ser la falta de información suficiente para poder determinar la magnitud del beneficio de la vacunación de gripe en las personas con diabetes. Esto es debido a la existencia de factores de confusión (variabilidad en la edad de los grupos y los resultados que dificultan su comparación, tipo de diseño, definición de caso) en los estudios disponibles sobre la efectividad de la vacunación, siendo necesario realizar ensayos clínicos o estudios cuasi-experimentales con confirmación microbiológica que permita verificar los resultados²²⁵. Es necesario buscar mecanismos que favorezcan el aumento de las coberturas de gripe estacional, concienciando a la población e implicando a los profesionales, tanto clínicos como expertos en vacunología.

CONCLUSIONES

1. En la ciudad de Madrid, la población con diabetes que acude a las consultas de AP presenta una cobertura vacunal de gripe estacional inferior al objetivo planteado por la Unión Europea, donde, siguiendo las recomendaciones de la OMS, alentaron a los Estados Miembros a alcanzar coberturas del 75% en los grupos de riesgo.
2. Las coberturas de vacunación de gripe estacional difieren según el tipo de diabetes que presenta el paciente. En los pacientes con diabetes tipo 2 existe entre un 12% y un 16% más de vacunados de gripe estacional que en los pacientes con diabetes tipo 1.
3. La edad es uno de los principales factores que condiciona el estar vacunado de gripe estacional. Las coberturas en pacientes menores de 60 años y con diabetes tipo 1 fueron inferiores al 35% en todo el período estudiado, excepto en el año 2009. En el caso de los pacientes menores de 60 años con diabetes tipo 2, estas coberturas son aún inferiores, no alcanzado el 25%. Los pacientes de 60 años o más, presentaron coberturas de vacunación de gripe estacional alrededor del 60%. En el caso de los pacientes tipo 1 se mantuvieron por debajo del 60%, salvo en el 2009. En el caso de los pacientes con diabetes tipo 2 se mantuvieron por encima del 60%, salvo en las últimas tres temporadas.
4. En el año 2009 se produjo un aumento significativo de las coberturas de vacunación de gripe estacional, sobre todo en menores de 60 años y en pacientes con diabetes tipo 1. Durante la gripe pandémica de 2009 hubo un mayor porcentaje de ingresos hospitalarios y complicaciones en gente joven, que pudo ser la causa que sensibilizara a la población más joven con diabetes para vacunarse de gripe estacional.
5. Los pacientes con diabetes presentan comorbilidades y complicaciones micro y macrovasculares asociadas, siendo éstas cada vez mayores a medida que aumenta el tiempo desde el diagnóstico de la diabetes, tanto en tipo 1 como en tipo 2. La existencia de comorbilidades y complicaciones micro y macrovasculares incrementan las posibilidades de sufrir una complicación frente la gripe,

aumentado las tasas de hospitalización y muerte, por lo es importante la vacunación anual de gripe estacional en los pacientes con diabetes.

6. Los principales factores que se han asociado con el aumento de coberturas de gripe estacional en ambos tipos de diabetes son: edad mayor de 60 años, vacunación de gripe estacional en la temporada previa, vacunación de neumococo y presentar algún factor de riesgo cardiovascular. Solo en el caso de los pacientes con diabetes tipo 2, las complicaciones micro y macrovasculares también aumentan las coberturas de vacunación de gripe estacional.
7. La mayoría de las GPC que abordan el manejo y las recomendaciones de pacientes diabéticos, tanto nacionales como internacionales, no incorporan recomendaciones sobre la vacunación antigripal. Las guías canadienses son las que ofrecen mayor información y detallan estas recomendaciones. Teniendo en cuenta que las GPC son la referencia de calidad para la ayuda a la toma de decisiones de los profesionales, sería fundamental que recogieran de forma homogénea las actividades preventivas recomendadas en pacientes diabéticos, y en concreto las referidas a inmunización, ya que esto favorecería el aumento de la cobertura vacunal de gripe estacional, así como otras vacunas recomendadas en pacientes con diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Part1: Diagnosis and Clasification of Diabetes Mellitus. Geneve; 1999.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66040/1/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf.
Consultado: 25/4/ 2016.
2. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica 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. 2012.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(SUPPL.1):81-90.
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;37(October 2016):14-80.
5. Campuzano JA. Cribado de diabetes gestacional con test de O' Sullivan. *AMF*. 2015;11(2):103-105.
6. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT, European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group EMGQN (EMQN) M. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*. 2008;51(4):546-553.
7. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2009; 32(Supplement_1):S62-S67.
8. Resmini E, Minuto F, Colao A, Ferone D. Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: The impact of new treatment modalities. *Acta Diabetol*. 2009;46(2):85-95.
9. Fathallah N, Slim R, Larif S, Hmouda H, Ben Salem C. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Saf*. 2015;38(12):1153-1168.
10. Fourlanos S, Neal A, So M, Evans A. Latent Autoimmune Diabetes in Stiff-Person Syndrome: Table 1. *Diabetes Care*. 2014;37(10):e214-e215.
11. Maiza J-C, Caron-Debarle M, Vigouroux C, Schneebeli S. Anti-Insulin Receptor Antibodies Related to Hypoglycemia in a Previously Diabetic Patient. *Diabetes Care*. 2013;36(6):e77-e77.
12. World Health Organ.Diabetes mellitus. Report of a WHO expert committee. *Tech Rep Ser*. 1965;310:1-44. **<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12502614>**.
Consultado: 27/4/ 2016.

13. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance.. Diabetes. 1979;28(12):1039-1057.
14. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. World Health Organ Tech Rep Ser. 1980;646:1-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6771926>. Consultado 28/10/2016
15. World Health Organization. Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group. Geneva. WHO Tech Rep Ser. 1985;727:1-113.
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/39592/1/WHO TRS 727.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/39592/1/WHO_TRS_727.pdf) Consultado: 11/11/2016
16. World Health Organization. Prevention of Diabetes Mellitus. Tech Rep Ser. 1994;(844):108. 13/11/2016
17. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med. 1999;16(9):716-730.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10510947>. Consultado 28/10/2016.
18. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Geneve; 2011. .
http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf Consultado: 8/09/2016
19. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I. [Diabetes mellitus in Spain: death rates, prevalence, impact, costs and inequalities]. Gac Sanit. 2006;20 Suppl 1(2):15-24.
20. 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. 2014;37(7):2034-2054.
21. Kilpatrick ES, Bloomgarden ZT. Comment on: Selvin et al. No racial differences in the association of glycated hemoglobin with kidney disease and cardiovascular outcomes. Diabetes Care 2013;36:2995-3001. Diabetes Care. 2013;36(12)
22. Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL. Racial differences in glycemic markers: a cross-sectional analysis of community-based data. Ann Intern Med. 2011;154(5):303-309.

23. Diabetes mellitus tipo 2. Guías Clínicas. Fisterra.
<http://www.fisterra.com/guias-clinicas/diabetes-mellitus-tipo-2/> Consultado: 4/12/2016
24. WHO. Global Report on Diabetes. World Health Organization; 2016.
<http://www.who.int/diabetes/publications/grd-2016/en/>. Consultado :25/01/2017.
25. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabet Med.* 2006;23(8):857-866.
26. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet.* 2009;373(9680):2027-2033.
27. Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):150-160.
28. Gil-Montalbán E, Martín-Ríos MD, Ortiz-Marrón H, et al. Incidence of type 2 diabetes and associated factors in the adult population of the Community of Madrid. PREDIMERC cohort. *Rev Clin Esp.* 2015;215(9):495-502.
29. IDF Diabetes Atlas. Seventh Ed.; 2015. www.idf.org >Consultado: 01/012/2016
30. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet.* 2016;387
31. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012;55(1):88-93.
32. Gallego Berciano P, López-Gay Lucio-Villegas D, Ortiz Marrón H, Gil Montalbán E. Vigilancia de La Diabetes Mellitus (Autodeclarada) Y Sus Factores de Riesgo Asociados. Prevalencia Actual Y Evolución En La Comunidad de Madrid.
<http://www.informesdesalud.sanidadmadrid.org/docs/DIABETES2011.pdf>
Consultado: 31/08/2016.
33. Gil Montalbán E, Zorrilla Torras B, Ortiz Marrón H, et al. Prevalencia de diabetes mellitus y factores de riesgo cardiovascular en la población adulta de la Comunidad de Madrid: Estudio PREDIMERC. *Gac Sanit.* 2010;24(3):233-240.

34. Portal de Salud.Estudio PREDIMERC. Consejería de Sanidad. http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1354622489730&language=es&pageid=1159444389315&pagename=PortalSalud%2FCM_Actualidad_FA%2FPTSA_pintarActualidad&vest=1159444389315. Madrid 2015. Consultado: 2/-/2017
35. WHO. Diabetes: Perfiles de Los Países 2016. World Health Organization <http://www.who.int/diabetes/country-profiles/es/>. Consultado: 16/02/2017.
36. Informe Anual Del Sistema Nacional de Salud 2015. https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/Resum_Inf_An_SNS_2015.pdf. Consultado: 21/01/2017.
37. Grupo de Trabajo Diabetes Mellitu. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones del grupo de trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes 2009. *Endocrinol y Nutr.* 2010;57(5):220-226.
38. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-2572.
39. Group TAS. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1575-1585. doi:10.1056/NEJMoa1001286.
40. De Groot M CWBGBLBADD. Standards of medical care in diabetes--2017. 2017;40 Suppl 1:S1-135. *Diabetes Care.* 2017;Suppl 1:S1-135.
41. Arrieta F, Iglesias P, Pedro-Botet J, et al. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular: recomendaciones del Grupo de Trabajo Diabetes y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED, 2015). *Atención Primaria.* 2016;48(5):325-336.
42. IDF. IDF Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. www.idf.org. Consultado: 12/02/2017
43. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Española Cardiol.* 2013;66(8):649-656.
44. Saunders J, Mathewkutty S, Drazner MH, McGuire DK. Cardiomyopathy in Type 2 Diabetes. *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen.* 2008;33(3):184-190.

45. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979;241(19):2035-2038. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/430798>. Consultado 13/03/2017
46. Manue-Anguita Sanchez. Prevención y tratamiento de la insuficiencia cardíaca en los pacientes diabéticos. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(10):1083-1087.
47. Braunwald DKM. Diabetes y aparato cardiovascular. In: *Tratado de Cardiología*; 2015:1365-1390.
48. Sánchez-Recalde Á, Kaski JC. Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura. *Rev Española Cardiol*. 2001;54(6):751-763.
49. Zamora A, Marrugat J. Pronóstico de los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55(7):751-762.
50. Nathan DM. Long-Term Complications of Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1993;328(23):1676-1685.
51. NIH. Accidente cerebrovascular: Esperanza en la investigación: National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/accidente_cerebrovascular.htm. Consultado:13/03/2017.
52. Coffman JD, Eberhardt RT. Cardiovascular morbidity and mortality in peripheral arterial disease. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*. 2004 Sep;4(3):209-17.
53. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993;88(3):837-845.
54. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(2):185-192.
55. Kannel WB, Skinner JJ, Schwartz MJ, Shurtleff D. Intermittent claudication. Incidence in the Framingham Study. *Circulation*. 1970;41(5):875-883.
56. Bundó Vidiella M, Pérez Pérez C, Montero Alia JJ, Cobos Solórzano MD, Aubà Llambrich J, Cabezas Peña C. Arteriopatía periférica de extremidades inferiores y morbimortalidad en pacientes diabéticos tipo 2. *Atención Primaria*. 2006;38(3):139-144.

57. Osakidetza. Cribado de la retinopatía. 2013.
http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkgpc01/es/contenidos/informacion/gpc_diabetes/es_comp/retinopatia.html.
Consultado: 14/01/2017.
58. Osakidetza. Cribado de la nefropatía. 2013.
http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkgpc01/es/contenidos/informacion/gpc_diabetes/es_comp/nefropatia.html.
Consultado: 14/01/2017.
59. Sanchez Cabrero L. Diabetes mellitus tipo 2 y neuropatía. *Diabetes Pract.* 2014; 4:20-22. http://diabetespractica.com/docs/publicaciones/138512817607_Sanchez.pdf.
Consultado: 19/03/2017.
60. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol* 2015;55
61. Bril V, Perkins B, Toth C, et al. et. Neuropathy. *Can J Diabetes.* 2013;37:S142-S144.
62. Nelson D, Mah JK, Adams C, et al. Comparison of conventional and non-invasive techniques for the early identification of diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2006;7(6):305-310.
63. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid Plan Nac para el SNS del MSC Agencia Evaluación Tecnol Sanit del País Vasco; 2008 Guías Práctica Clínica en el SNS OSTEBA No 2006/08. 2015;3:181.
64. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, et al. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. *N Engl J Med.* 2005;352(4):341-350.
65. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1553-1579.
66. Perkins BA, Olaleye D, Bril V. Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2002;25(3):565-569.
67. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(SUPPL.1).
68. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9739):419-430.

69. Kishore S, Upadhyay AD, Jyotsna VP. Categories of foot at risk in patients of diabetes at a tertiary care center: Insights into need for foot care. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(3):405-410.
70. Grupo de estudio para la diabetes en atención primaria de salud (GEDAPS). *Guía Para El Tratamiento de La DM 2 En La Atención.* 4a ed. (Elseiver, ed.). Madrid; 2004.
71. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing Foot Ulcers in Patients With Diabetes. *JAMA.* 2005;293(2):217.
72. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, et al. Comprehensive Foot Examination and Risk Assessment. *Diabetes Care.* 2008
73. Herranz de la Morena L. Índice tobillo brazo para la evaluación de la enfermedad arterial periférica. *Av Diabetol.* 2015;21:224-226.
74. NICE. *F Oot Care for People with Diabetes Overview.*; 2016. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/foot-care-for-people-with-diabetes>. Consultado: 01/02/2017.
75. Semenkovich K, Brown ME, Svrakic DM, Lustman PJ. Depression in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence, Impact, and Treatment. *Drugs.* 2015;75(6):577-587.
76. Weyerer S, Hewer W, Pfeifer-Kurda M, Dilling H. Psychiatric disorders and diabetes— results from a community study. *J Psychosom Res.* 1989;33(5):633-640.
77. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2001;24(6):1069-1078.
78. Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2006;23(11):1165-1173.
79. Powers MA, Bardsley J, Cypress M, et al. Diabetes Self-management Education and Support in Type 2 Diabetes: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes Care.* 2015;38(7):1372-1382.
80. Stelfox M, Dipnarine K, Stopka C. The Chronic Care Model and Diabetes Management in US Primary Care Settings: A Systematic Review. *Prev Chronic Dis.* 2013.

81. A revision of the system of nomenclature for influenza viruses: a WHO memorandum. Bull World Health Organ. 1980;58(4):585-591. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2395936&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Consultado: 29/11/2016
82. David L. Heymann. El Control de Las Enfermedades Transmisibles. 19a ed. Washington DC:OPS; 2011.
83. Centers for Disease Control and Prevention. CDC - Seasonal Influenza (Flu). Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/flu/diabetes/>. 2014. Consultado 26/11/2015
84. WHO. Standardization of terminology for the influenza virus variants infecting humans. http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/terminology_variant/en/. Consultado: 17/10/2016
85. OMS. Vacunas antigripales. <http://www.who.int/wer/2005/wer8033/en/>. 2005. Consultado :22/12/2015
86. Cox NJ, Subbarao K, Barker W, et al. Influenza. Lancet (London, England). 1999;354(9186):1277-1282.
87. Wang TT, Palese P. Emergence and evolution of the 1918, 1957, 1968, and 2009 pandemic virus strains. In: Textbook of Influenza. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013:218-228.
88. World Health Organization.. Avian influenza in humans. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/avian_influenza/en/. **Published 2016**. Consultado: 11/04/2017.
89. ECDC. Influenza. <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/influenza/Pages/home.aspx>. Consultado: 11/02/2017
90. . Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gripe <http://www.msps.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/gripe/home.htm>. Consultado 21/10/2016.
91. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/>. Consultado:24/10/2015

92. OMS | Gripe (estacional).
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/es/>. 2014. Consultado 27/10/2016 27.
93. SAGE Working Group. Background Paper on Influenza Vaccines and Immunization. 2013:1-48.
http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/1_Background_Paper_Mar26_v13_cleaned.pdf?ua=1. Consultado: 01/12/2016
94. Ashley J, Smith T DK. Deaths in Great Britain associated with the influenza epidemic of 1989–1990. *Popul Trends*. 1991;(65):16-21.
95. Servicio de Prevención de La Enfermedad. Subdirección General de Promoción, Prevención Y Educación Para La Salud. Dirección General de Salud Pública. Vacunación Frente a La Gripe Estacional 2016.
<http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017922.pdf>. Consultado 10/10/2016
96. Dushoff J, Plotkin JB, Viboud C, Earn DJD, Simonsen L. Mortality due to Influenza in the United States--An Annualized Regression Approach Using Multiple-Cause Mortality Data. *Am J Epidemiol*. 2005;163(2):181-187.
97. Gessner BD, Shindo N, Briand S. Seasonal influenza epidemiology in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(3):223-235.
98. Hardelid P, Pebody R, Andrews N. Mortality caused by influenza and respiratory syncytial virus by age group in England and Wales 1999-2010. *Influenza Other Respi Viruses*. 2013;7(1):35-45.
99. León-Gómez I, Delgado-Sanz C, Jiménez-Jorge S, et al. Exceso de mortalidad relacionado con la gripe en España en el invierno de 2012 Excess mortality associated with influenza in Spain in winter 2012. *Gac Sanit*. 2015;29(4):258-265.
100. WHO | FluNet. WHO.
http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en/. 2016. Consultado: 11/02/2017.
101. OMS | Programa Mundial de la Gripe. WHO.
<http://www.who.int/influenza/es/>. 2017. Consultado: 12/02/2017.
102. Sistema de vigilancia de la gripe en España.
<http://vgripe.isciii.es/gripe/inicio.do>.

103. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria. 2013:1-721.
104. Vigilancia de Gripe En España. Información adicional. Temporada 2016-2017.; 2016.
http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20162017/home/Informacion_adicional_SVG_E_temporada2016-2017.pdf. Consultado: 12/02/2017
105. Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de La Gripe En España. Temporada 2015-2016 (Desde La Semana 40/2015 Hasta La Semana 20/2016). Sistema de Vigilancia de La Gripe En España. Disponible En:
<http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-Ser.;> 2015.
106. ECDC. Influenza vaccination. **http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/vaccines/Pages/influenza_vaccination.aspx#types**. Consultado: 26/02/2017.
107. Barberis I, Myles P, Ault SK, Bragazzi NL, Martini M. History and evolution of influenza control through vaccination: from the first monovalent vaccine to universal vaccines. J Prev Med Hyg. 2016;57(3):E115-E120
108. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. MMWR Recomm Reports. 2016;65(5):1-54.
109. Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2016-2017. **<http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/flu-2016-grippe-eng.php#i1>**. Consultado: 3/012/2016
110. Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro. Enfermedades Infecc y Microbiol clínica. 2015; 33(7):480-490.
111. MSSSI. Organización Institucional: El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. **<https://www.msssi.gob.es/organizacion/consejoInterterri/actividad.htm>**. Consultado: 11/03/2017
112. World Health Organization. Influenza vaccine and reagents. <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/en/>. 2016. Consultado: 12/04/2017
113. World Health Organization. Influenza vaccine viruses and reagents. **<http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/en/>**. 2016. Consultado: 15/02/2017.

114. Vaccines against influenza WHO position paper-November 2012. Wkly Epidemiol Rec. http://www.who.int/immunization/position_papers/WHO_PP_Influenza_Nov_2012_Spanish.pdf?ua=1. Published 2012. Consultado: 4/04/2016.
115. AEMPS - Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) Buscador principal. <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. Consultado: 21/03/2017.
116. WHO recommendations on the composition of influenza virus vaccines. WHO. 2017. <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/>. Consultado : 12/03/2016.
117. Baldo V, Baldovin T, Floreani A, Carraro AM, Trivello R, Family Medicine Group of Pianiga. MF59-adjuvanted influenza vaccine confers superior immunogenicity in adult subjects (18–60 years of age) with chronic diseases who are at risk of post-influenza complications. Vaccine. 2007;25(20)
118. European Medicines Agency Find medicine. Intanza. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000957/human_med_000842.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Consultado: 27/02/2017
119. Van Bellinghen L-A, Meier G, Van Vlaenderen I. The Potential Cost-Effectiveness of Quadrivalent versus Trivalent Influenza Vaccine in Elderly People and Clinical Risk Groups in the UK: A Lifetime Multi-Cohort Model. Ho PL, ed. PLoS One. 2014
120. Public Health England. Influenza. In: The Green Book., ; 2015. <https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book>. Consultado : 12/12/2016.
121. MSSSI. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos(CIMA).<https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. 2016. Consultado : 12/04/2016.
122. Kassianos G, Blank P, Falup-Pecurariu O, et al. Influenza vaccination: key facts for general practitioners in Europe-a synthesis by European experts based on national

guidelines and best practices in the United Kingdom and the Netherlands. *Drugs Context*. 2016.

123. I-MOVE in Europe. <https://sites.google.com/site/epiflu/Home>. Consultado: 01/04/2017.

124. "I-MOVE" towards monitoring seasonal and pandemic influenza vaccine effectiveness: lessons learnt from a pilot multi-centric case-control study in Europe, 2008-9. 2009. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19388>. Consultado 12/3/2017.

125. Valenciano M, Kissling E, Cohen J-M, et al. Estimates of Pandemic Influenza Vaccine Effectiveness in Europe, 2009–2010: Results of Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe (I-MOVE) Multicentre Case-Control Study. Simonsen L, ed. *PLoS Med*. 2011;8(1)

126. Kissling E, Valenciano M, Cohen JM, et al. I-MOVE multi-centre case control study 2010-11: overall and stratified estimates of influenza vaccine effectiveness in Europe. *PLoS One*. 2011;6(11)

127. Jiménez-García R, Esteban-Vasallo MD, Rodríguez-Rieiro C, et al. Coverage and predictors of vaccination against 2012/13 seasonal influenza in Madrid, Spain: analysis of population-based computerized immunization registries and clinical records. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(2):449-455.

128. Valenciano M, Kissling E, Reuss A, et al. The European I-MOVE Multicentre 2013–2014 Case-Control Study. Homogeneous moderate influenza vaccine effectiveness against A(H1N1)pdm09 and heterogenous results by country against A(H3N2). *Vaccine*. 2015;33(33):2813-2822.

129. Kissling E, Rondy M, Kissling E. Early 2016/17 vaccine effectiveness estimates against influenza A(H3N2): I-MOVE multicentre case control studies at primary care and hospital levels in Europe , I-MOVE/I-MOVE+ study team 3. doi:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.7.30464.

130. Center for Disease Control and Prevention. Vaccine administration. In: *Pink Book*. ; 2014:79-106.

131. Comunidad de Madrid. Campaña de vacunación antigripal 2016. Portal de salud de la Comunidad de Madrid.

<http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2>

=cadena&blobheadervalue1

=filename%3DHOJA+RESUMEN+2016+ok.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&. Consultado: 15/03/2016

132. Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal Influenza Vaccine Safety: a Summary for Clinicians.

http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vaccine_safety.htm

.Consultado: 15/01/2016

133. Baxter R, Bakshi N, Fireman B, et al. Lack of Association of Guillain-Barré Syndrome With Vaccinations.

134. De Villiers PJT, Steele AD, Hiemstra LA, et al. Efficacy and safety of a live attenuated influenza vaccine in adults 60 years of age and older. *Vaccine*. 2009;28(1):228-234.

135. MARTIN WJ. Recent changes in the death rate from influenza. *Br Med J*. 1950;1(4648):267. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15405001>. Consultado: 15/01/2016

136. Stocks P. The effect of influenza epidemics on the certified causes of death. *Lancet*. 1935;226(5842):386-395.

137. Eickhoff TC, Sherman II, Serfling RE. Observations on excess mortality associated with epidemic influenza. *JAMA*. 1961;176(9):776-782.

138. Bouter KP, Diepersloot RJA, van Romunde LKJ, et al. Effect of epidemic influenza on ketoacidosis, pneumonia and death in diabetes mellitus: a hospital register survey of 1976-1979 in The Netherlands. *Diabetes Res Clin Pract*. 1991;12(1): 61-68.

139. Barker WH, Mullooly JP. Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention. *Arch Intern Med*. 1982;142(1):85-89.

140. Carrat F, Valleron AJ. Influenza mortality among the elderly in France, 1980-90: how many deaths may have been avoided through vaccination? *J Epidemiol Community Health*. 1995;49(4):419-425

141. Smith SA, Poland GA. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(1):95-108.

142. WHO. World now at the start of 2009 influenza pandemic. http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/. Published 2010. Consultado: 23/04/2017.
143. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum T-NT-N. Diabetes and the Severity of Pandemic Influenza A (H1N1) Infection. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1491-1493.
144. Alves C, Casqueiro J, Casqueiro J. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(7):27.
145. Stoeckle M, Kaech C, Trampuz A, Zimmerli W. The role of diabetes mellitus in patients with bloodstream infections. *Swiss Med Wkly*. 2008;138(35-36):512-519.
146. Geerlings S, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26(3-4):259-265.
147. Price CL, Hassi HOS AI, English NR, Blakemore AIF, Stagg AJ, Knight SC. Methylglyoxal modulates immune responses: relevance to diabetes. *J Cell Mol Med*. 2010;14(6B):1806-1815.
148. Peleg AY, Weerathna T, McCarthy JS, Davis TME. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev*.
149. Cooke FJ. Infections in people with diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2015;43(1):41-43.
150. Klekotka RB, Mizgała E, Król W. The etiology of lower respiratory tract infections in people with diabetes. *Pneumonol Alergol Pol*. 2015;83(5):401-408.
151. Association American Diabetes. Influenza and Pneumococcal Immunization in Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(Supplement 1):S111-S113.
152. Jiménez-Trujillo I, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, et al. Cobertura y predictores de vacunación contra la gripe en adultos con diabetes en Madrid. *Vacunas*. 2008;9(3):102-107.
153. de Diego C, Vila-Corcoles A, Ochoa O, et al. Effects of annual influenza vaccination on winter mortality in elderly people with chronic heart disease. *Eur Heart J*. 2008;30(2):209-216. doi:10.1093/eurheartj/ehn498.
154. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The Protective Efficacy of Polyvalent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. *N Engl J Med*. 1991;325(21):1453-1460.

155. Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJMM, Buskens E, Nichol KL, Rutten GEHMHM, Hak E. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1771-1776.
156. Haynes B, Haines A. Barriers and bridges to evidence based clinical practice. *BMJ*. 1998;317(7153):273-276. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9677226>. Consultado March 19, 2017.
157. Haynes RB. Of studies, syntheses, synopses, and systems: the "4S" evolution of services for finding current best evidence. *Evid Based Med*. 2001;6(2):36-38.
158. Haynes RB. Of studies, syntheses, synopses, summaries, and systems: the "5S" evolution of information services for evidence-based healthcare decisions. *Evid Based Med*. 2006.
159. Dicenso A, Bayley L, Brian Haynes R. Accessing preappraised evidence: Fine-tuning the 5S model into a 6S model. *Ann Intern Med*. 2009.
160. Windish D. Searching for the right evidence: how to answer your clinical questions using the 6S hierarchy. *Evid Based Med*. 2013;18(3):93-97.
161. Institute of Medicine (U.S.). Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines., Graham R, National Research Council, et al. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington DC: The National Academies Press; 2011.
162. Bahtsevani C, Udén G, Willman A. Outcomes of evidence-based clinical practice guidelines: a systematic review. *Int J Technol Assess Health Care*. 2004;20(4):427-433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15609791>. Consultado: 27/03/2017.
163. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet*. 2003;362(9391):1225-1230.
164. Grupo de trabajo sobre implementación de GPC. Implementación de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social.
165. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*. 1999;282(15):1458-1465.

166. Fretheim A, Oxman AD, Flottorp S. Improving prescribing of antihypertensive and cholesterol-lowering drugs: a method for identifying and addressing barriers to change. *BMC Health Serv Res.* 2004;4(1):23.
167. Wensing M, Grol R. Determinants of effective change. En: Grol R, Wensing M, Eccles M, editores. *Improving patient care: the implementation of change in clinical practice.* Edinburgh: Elsevier; 2005. p. 94-108.
168. Cheater F, Baker R, Gillies C, et al. Tailored interventions to overcome identified barriers to change: effects on professional practice and health care outcomes. In: Shaw EJ, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005:
169. Sitzia J. Barriers to research utilisation: the clinical setting and nurses themselves. *Intensive Crit care Nurs.* 2002;18(4):230-243.
170. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2009. Australia.
171. Solà I, Carrasco JM, Díaz del Campo P, et al. Attitudes and Perceptions about Clinical Guidelines: A Qualitative Study with Spanish Physicians. Manchikanti L, ed. *PLoS One.* 2014;9(2).
172. Pope C, Mays N: *Qualitative Research in Healthcare.* London: BMJ Books; 2000.
8 Murphy E, Dingwall R: *Qualitative Methods and Health Policy Research.* New York Aldine de Gruyter; 2003.
173. Murphy E DR. *Qualitative Methods and Health Policy Research - Elizabeth A. Murphy, Robert Dingwall - Google Libros.* New York Aldine de Gruyter; 2003.
174. Taylor S., Bogdan R. Introducción a los métodos cualitativos. *Introd a los métodos Cual Investig.* 2000:301.
175. Ibañez Jesús. Más Allá de La Sociología. El Grupo de Discusión: Teoría Y Crítica - Jesús Ibañez - Siglo XXI. Madrid: Siglo XXI; 1986.
176. Callejo J. El grupo de discusión: Introducción a una práctica de investigación. Barcelona: Ariel; 2001.
177. AHRQ. National Guideline Clearinghouse. Agency for Healthcare Research And Quality. <https://www.guideline.gov/>. Consultado 16/02/2017

178. CMA. CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines. Canadian Medical Association. <https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx>. Consultado: 16/02/2017.
179. NHMRC. Australian Clinical Practice Guidelines. National Health And Medical Reseach Council. <https://www.clinicalguidelines.gov.au/>. Consultado: 16/02/2017.
180. SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Scotlamd. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>. Consultado: 16/02/2017.
181. NHS. The Knowledge Network. Education for Scotland. <http://www.knowledge.scot.nhs.uk/home.aspx>. Consultado:16/02/2017.
182. SNS. Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Portal GuíaSalud. <http://portal.guiasalud.es/web/guest/home;jsessionid=7f796431ef1f0d9cb6e945267e77>. Consultado:16/02/2017.
183. Fisterra. Guías de práctica clínica. Atención Primaria en la Red. <http://www.fisterra.com/>. Published 2016. Consultado: 23/01/2017.
184. de Burgos-Lunar C, Salinero-Fort MA, Cárdenas-Valladolid J, et al. Validation of diabetes mellitus and hypertension diagnosis in computerized medical records in primary health care. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11(1):146.
185. de Burgos-Lunar C, del Cura-González I, Salinero-Fort MA, Gómez-Campelo P, Pérez de Isla L, Jiménez-García R. Delayed Diagnosis of Hypertension in Diabetic Patients Monitored in Primary Care. *Rev Española Cardiol*
186. de Burgos-Lunar C, Jiménez-García R, Salinero-Fort MA, et al. Trends in Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment and Control in an Adult Type 2 Diabetes Spanish Population between 2003 and 2009. Saez ME, ed. *PLoS One*. 2014;9(1)
187. Comunidad de Madrid. Calendario de vacunación para adultos. http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142425057113&language=es&pagename=PortalSalud%2FPage%2FP TSA_pintarContenidoFinal&vest=1156329914017. Portal de salud de la Comunidad de Madrid. . Consultado: 8/04/2017.
188. Sarriá-Santamera A, Prado-Galbarro FJ, Martín-Martínez MA, et al. Supervivencia de pacientes con insuficiencia cardiaca en atención primaria. *Atención Primaria*. 2015;47(7):438-445.

189. Jimenez-Trujillo I, López-de Andrés A, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Santos-Sancho JM, Jiménez-García R. Influenza vaccination coverage rates among diabetes sufferers, predictors of adherence and time trends from 2003 to 2010 in Spain. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(6):1326-1332.
190. Astray-Mochales J, López de Andres A, Hernandez-Barrera V, et al. Influenza vaccination coverages among high risk subjects and health care workers in Spain. Results of two consecutive National Health Surveys (2011–2014). *Vaccine.* 2016;34(41):4898-4904.
191. Escobar C, Barrios V, Calderón A, et al. Diabetes mellitus en la población hipertensa asistida en Atención Primaria en España. Grado de control tensional y lipídico. *Rev Clínica Española.* 2007;207(5):221-227.
192. Catalá Bauset M, Girbés Borrás JA, Lluch Verdú I, Catalá Pascual MJ, Bataller A ABF. Estudio de prevalencia de diabetes en la Comunidad Valenciana. *Av Diabetol.* 2006;22(1).
193. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2012;35(Supplement_1):S64-S71.
194. Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Rodríguez-Rieiro C, et al. Hospitalizations from pandemic Influenza [A(H1N1)pdm09] infections among type 1 and 2 diabetes patients in Spain. *Influenza Other Respi Viruses.* 2013;7(3):439-447.
195. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu J V. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2006;368(9529):29-36.
196. Gavard JA, Lustman PJ, Clouse RE. Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiological evaluation. *Diabetes Care.* 1993;16(8):1167-1178.
197. Haro JM, Palacín C, Vilagut G, et al. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-España. *Med Clin (Barc).* 2006;126(12):445-451.
198. Lopez-de-Andrés A, Jiménez-Trujillo MI, Hernández-Barrera V, et al. Trends in the Prevalence of Depression in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes in Spain: Analysis of Hospital Discharge Data from 2001 to 2011. Walter M, ed. *PLoS One.* 2015;10(2)

199. Naicker K, Johnson JA, Skogen JC, et al. Type 2 Diabetes and Comorbid Symptoms of Depression and Anxiety: Longitudinal Associations With Mortality Risk. *Diabetes Care*. 2017;40(3):352-358.
200. Vleming EN, Castro M, López-Molina MI, Teus MA. Estudio de prevalencia de retinopatía diabética en pacientes diabéticos mediante retinógrafo no midriático. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84(5):231-236.
201. Tudor SM, Hamman RF, Baron A, Johnson DW, Shetterly SM. Incidence and progression of diabetic retinopathy in Hispanics and non-Hispanic whites with type 2 diabetes. San Luis Valley Diabetes Study, Colorado. *Diabetes Care*. 1998;21(1):53-61.
202. Varma R, Choudhury F, Klein R, et al. Four-Year Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy and Macular Edema: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(5):752-761.
203. Salinero-Fort MÁ, San Andrés-Rebollo FJ, de Burgos-Lunar C, Arrieta-Blanco FJ, Gómez-Campelo P, MADIABETES Group on behalf of M. Four-year incidence of diabetic retinopathy in a Spanish cohort: the MADIABETES study. *PLoS One*. 2013;8(10)
204. Consejería de Sanidad. Dirección General de Coordinación de la Asistencia Sanitaria. Cartera de Servicios Estandarizados de Atención Primaria (Revisión 2014). http://www.madrid.org/cs/Satellite?c=CM_Publicaciones_FA&cid=1142521116585&idConsejeria=1109266187266&idListConsj=1109265444710&idOrganismo=1354503211337&idPagina=1343068184421&language=es&pagename=ComunidadMadrid%2FEstructura&site=ComunidadMadrid&sm=1343. 2014. Consultado: 21/03/2016.
205. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, et al. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2003;26(suppl 1).
206. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad - - Encuesta Nacional de Salud de España. <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/home.htm>. Consultado: 22/03/2016.
207. Jiménez-García R, Hernandez-Barrera V, Rodríguez-Rieiro C, et al. Comparison of self-report influenza vaccination coverage with data from a population based computerized vaccination registry and factors associated with discordance. *Vaccine*. 2014;32(35):4386-4392.

208. Jiménez-García R, Lopez-de-Andres A, Hernandez-Barrera V, et al. Influenza vaccination in people with type 2 diabetes, coverage, predictors of uptake, and perceptions. Result of the MADIABETES cohort a 7years follow up study. *Vaccine*. 2017;35(1):101-108.
209. European U. Council recommendation of 22 December 2009 on seasonal influenza vaccination. *J Eur Union*; . 2009;L348/71:71-72.
210. Jimenez-Garcia R, Carrasco-Garrido P, Hernandez-Barrera V, de Andres AL, de Miguel AG. Estimates of influenza vaccination target population sizes in Spain for the 2006-2007 season. *Vaccine*. 2007;25(17):3249-3253.
211. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A(H1N1) Infection in Canada. *JAMA*. 2009;302(17):1872.
212. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA*. 2009;302(17):1880.
213. Healthy People Healthy People 2020 .
https://www.cdc.gov/nchs/healthy_people/hp2020.htm. Consultado: 16/01/2017
214. Jimenez-Garcia R, Jimenez I, Garrido PC, et al. Coverage and predictors of influenza vaccination among adults with diabetes in Spain. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;79(3):510-517.
215. Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, López de Andrés A, Pérez N, de Miguel AG. Influenza vaccination coverages among children, adults, health care workers and immigrants in Spain: related factors and trends, 2003-2006. *J Infect*. 2008;57(6):472-480.
216. Rodríguez-Rieiro C, Domínguez-Berjón MF, Esteban-Vasallo MD, et al. Vaccination coverage against 2009 seasonal influenza in chronically ill children and adults: Analysis of population registries in primary care in Madrid (Spain). *Vaccine*. 2010;28(38):6203-6209.
217. Ministerio de Sanidad. Cobertura de vacunados en mayores de 65 años. <http://www.msps.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/gripe/coberturas.htm> . Consultado: 27/01/2016.
218. Santa-Olalla PP, Cortes GM, Limia SA, Andres PJ P, DAI SMM. Casos de infección por gripe pandémica (H1N1)2009 hospitalizados en cuidados intensivos en

España:factores asociados a riesgo de muerte, abril 2009-enero 2010. Rev Esp Salud Pública. 2010;84:547-567.

219. González-Vélez AE, Díaz-Agero-Pérez C, Robustillo-Rodela A, et al. Factores asociados a ingreso en unidad de cuidados intensivos en pacientes hospitalizados por Influenza pandémica A/H1N1 2009. Med Intensiva. 2011;35(8):463-469. doi:10.1016/j.medin.2011.03.007.

220. World Health Assembly; Prevention and control of influenza pandemics and annual epidemics.

http://www.who.int/immunization/sage/1_WHA56_19_Prevention_and_control_of_influenza_pandemics.pdf. 2003. Consultado: 22/03/2016.

221. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Sistema Nacional de Salud [monografía en internet]. www.mssi.gob.es. 2012. Consultado: 19/12/2016.

222. Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, de Andres AL, Esteban y Peña MM, de Miguel ÁG. Coverage and predictors of influenza vaccination among adults living in a large metropolitan area in Spain: A comparison between the immigrant and indigenous populations. Vaccine. 2008;26(33):4218-4223.

223. Novena campaña conjunta frente a la gripe estacional y el neumococo. http://www.madrid.org/cs/Satellite?c=CM_Actualidad_FA&cid=1142698322777&language=es&pagename=ComunidadMadrid%2FEstructura. Consultado :24/03/2016.

224. SNS. GuíaSalud. Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud - Preguntas más frecuentes (FAQs). [http:// portal.guiasalud.es/web/guest/faq](http://portal.guiasalud.es/web/guest/faq). Consultado: 5/04/2017.

225. Renschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2015;13(1):53.

Índice de tablas

Tabla 1 Clasificación de los distintos tipos de diabetes tipo MODY.

Tabla 2. Etiología de los distintos tipos de diabetes mellitus.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus(OMS 1985 y ADA 1997).

Tabla 4. Estimaciones de la prevalencia de la diabetes y del número de personas con la enfermedad (Mayores de 18 años).

Tabla 5. Estudios de prevalencia de diabetes en España desde 1992.

Tabla 2. Tasas de mortalidad atribuibles a la hiperglucemia en mayores de 20 años por 100.000 habitantes por regiones de la OMS 2012, ajustada por edad.

Tabla 7. Mortalidad en España por Diabetes. 2016

Tabla 8. Mortalidad en España por Hiperglucemia. 2016

Tabla 9. Tasas de mortalidad por diabetes por 100.000 habitantes en la Comunidad de Madrid. 2012.

Tabla 10. Procesos fisiopatológicos asociados a la disfunción cardíaca, la insuficiencia cardíaca congestiva y los resultados adversos en la diabetes.

Tabla 11. Clasificación de la nefropatía.

Tabla 12. Formas clínicas de la neuropatía diabética⁵⁹.

Tabla 13. Puntos clave para la evaluación del pie diabético.

Tabla 14. Defunciones y tasas de exceso de mortalidad atribuibles a la gripe en España desde el 2006 al 2012, en toda la población y en mayores de 65 años.

Tabla 15. Calendario de vacunación del adulto de la Comunidad de Madrid.

Tabla 16. Vacunas de gripe estacional comercializadas en la temporada de gripe 2016-2017.

Tabla 17. Efectividad de la vacuna de la gripe estacional. Estudio I-MOVE.

Tabla 18. Registro de los principales organismos elaboradores de Guías de Práctica Clínica.

Tabla 19. Descripción de la edad al diagnóstico de DM en los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

Tabla 20. Características sociodemográficas y de vacunación de gripe de la temporada previa (2013) en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

Tabla 21. FRCV de los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

Tabla 22. Comorbilidades de los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

Tabla 23. Descripción de las complicaciones microvasculares de los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

Tabla 24. Descripción de las complicaciones macrovasculares de los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

Tabla 25. Coberturas de vacunación de gripe estacional en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo2 en las campañas del 2006 al 2014.

Tabla 26. Cobertura de vacunación de gripe estacional en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 ≥ 60 años en las campañas del 2006 al 2014.

Tabla 27. Cobertura de vacunación de gripe estacional en pacientes con diabetes tipo 1 y con diabetes tipo 2 < 60 años en las campañas del 2006 al 2014.

Tabla 28. Coberturas de vacunación de los pacientes con diabetes tipo 1 y los pacientes con diabetes tipo 2 en función de los factores sociodemográficos y antecedentes de vacunación previa.

Tabla 29. Diferencias en las coberturas de vacunación de gripe estacional en las mujeres, varones y los pacientes vacunados previamente en función el tipo de diabetes que presentan.

Tabla 30. Coberturas de vacunación de los pacientes con diabetes tipo 1 y los pacientes con diabetes tipo 2 en función de los factores de riesgo cardiovascular asociados.

Tabla 31. Diferencias en las coberturas de vacunación gripe estacional en los pacientes con distintos FRCV y según el tipo de diabetes.

Tabla 32. Coberturas de vacunación de los pacientes con diabetes tipo 1 y los pacientes con diabetes tipo 2 en función de las comorbilidades que presentan.

Tabla 33. Diferencias en las coberturas de vacunación de gripe estacional en los pacientes con IC, depresión, y según el tipo de diabetes.

Tabla 34. Coberturas de vacunación de los pacientes con diabetes tipo 1 y los pacientes con diabetes tipo 2 en función de los distintos tipos de patología microvascular que pueden presentar.

Tabla 35. Diferencias en las coberturas de vacunación gripe estacional en los pacientes con una complicación microvascular y según el tipo de diabetes.

Tabla 36. Coberturas de vacunación de los pacientes con diabetes tipo 1 y los pacientes con diabetes tipo 2 en función de los distintos tipos de patología macrovascular que pueden presentar.

Tabla 37. Diferencias en las coberturas de vacunación gripe estacional en los pacientes con una complicación macrovascular y según el tipo de diabetes.

Tabla 38. Factores que se han asociado con un aumento de coberturas de gripe estacional en pacientes con diabetes tipo 1.

Tabla 39. Factores que se han asociado con un aumento de coberturas de gripe estacional en pacientes con diabetes tipo 2.

Tabla 40. Factores que se han asociado con un aumento de coberturas de gripe estacional en pacientes con diabetes <60 años.

Tabla 41. Factores que se han asociado con un aumento de coberturas de gripe estacional en pacientes con diabetes \geq 60 años.

Tabla 42 Relación de GPC de pacientes con diabetes de ámbito nacional e internacional

Índice de figuras

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de diabetes de la ADA 2017²³

Figura 2. Mortalidad de España proporcional (porcentaje del total de muertes, todas las edades)2016.

Figura 3. Las "6S" de la pirámide de las fuentes de información¹⁵⁹.

Figura 4. Diagrama de cajas de la edad al diagnóstico de DM en los pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2.

Figura 5. FRCV de la cohorte del 2006 de pacientes con diabetes tipo1 y tipo 2. Periodo 2006-2014.

Figura 6. Complicaciones microvasculares de la cohorte del 2006 de pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. Periodo 2006-2014.

Figura 7. Complicaciones macrovasculares de la cohorte del 2006 de pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. Periodo 2006-2014.

Figura 8. Coberturas de vacunación de gripe estacional en pacientes con diabetes tipo 1 Global y segmentada por edad. Campañas 2006-2014.

Figura 9. Coberturas de vacunación anual de gripe en pacientes con diabetes tipo 2. Global y segmentada por edad. Campañas 2006-2014.

