

Infecciones inmunoprevenibles en la población adulta con diabetes

Celia López Diego

Médica interna residente de 4.º año de Medicina familiar y comunitaria en el Centro de Salud Las Fuentes Norte, Sector II, Zaragoza

Irantzu Bengoa Urrengoechea

Médica interna residente de 3.º año de Medicina preventiva y Salud Pública en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

Francisco M. Adán Gil

MFyC del Equipo de Atención Primaria de Épila, Zaragoza

RESUMEN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad con tendencia al alza a nivel global; no solo conlleva complicaciones cardiovasculares, sino también mayor susceptibilidad a diversas infecciones, con peor evolución, mayor necesidad de hospitalización e incremento en la mortalidad. Factores como la neuropatía periférica o la hiperglucemia sostenida deterioran la respuesta inmunitaria, facilitando la infección. Otros factores adicionales, muy prevalentes en la diabetes, como la obesidad, el tabaquismo, la edad avanzada y el tiempo de evolución de la enfermedad, aumentan la vulnerabilidad a la enfermedad infecciosa.

La creciente evidencia de la última década sitúa la vacunación, dentro de las guías de práctica clínica, como una prioridad en estos pacientes con objeto de reducir complicaciones graves relacionadas con infecciones inmunoprevenibles. Así lo recoge la última actualización de las recomendaciones de la Sociedad Americana de Diabetes (ADA) en 2024 que hace especial énfasis en la inmunización frente a la gripe de forma anual, COVID-19, neumococo, hepatitis B y herpes zóster, disponibles todas ellas en el territorio nacional. La última y reciente incorporación es la inmunización contra el virus respiratorio sincitial, cuya vacuna se incorporará previsiblemente a lo largo del 2024 en España.

Palabras clave: diabetes mellitus, inmunización, vacunas.

Keywords: diabetes mellitus, immunization, vaccines.

INTRODUCCIÓN

Como es sabido, la diabetes se ha posicionado con el tiempo como una de las enfermedades que lideran globalmente las causas de mortalidad y morbilidad en el mundo. Además, su carga de enfermedad promete incrementarse de forma considerable en las próximas décadas. Por ello, las complicaciones en relación con esta enfermedad como el ictus, la cardiopatía isquémica o las infecciones, entre otras, se incrementan acorde al aumento de prevalencia de la diabetes.

De la misma forma que el diagnóstico de DM supone un mayor riesgo cardiovascular, también conlleva una mayor probabilidad de contraer infecciones.

La relación entre DM e infección se establece por diferentes mecanismos causales. La respuesta inmunitaria adecuada frente a un microorganismo patógeno es el resultado del buen funcionamiento y coordinación de todas las líneas de defensa del organismo, desde la barrera física de la piel y las mucosas hasta el conjunto de órganos, células y moléculas que conforman el sistema inmune. Así la neuropatía periférica secundaria a la DM puede ocasionar alteración de la primera barrera de defensa, la piel. Por otro lado, la propia hiperglucemia de forma mantenida propicia una respuesta inmune más torpe y deteriorada, favoreciendo así la proliferación de los microorganismos.

Por lo tanto, los pacientes con DM no solo presentan mayor susceptibilidad a la infección, sino que a menudo la evolución del proceso infeccioso es diferente comparada con la población sin diabetes. Esto último se ve reflejado en el incremento de los ingresos hospitalarios, una mayor estancia hospitalaria y más complicaciones¹.

La edad es un factor relevante en la asociación entre la población con DM y el riesgo de infección. Con el aumento de la esperanza de vida media en la sociedad, la prevalencia de esta enfermedad endocrina es también mayor en los adultos mayores. Es precisamente este grupo de edad el que más riesgo de infección muestra entre la población con DM, probablemente en relación con el fenómeno de inmunosenescencia común en todas las personas². Se podría concluir que algunas infecciones en la población con diabetes de mayor edad podrían tener importantes repercusiones en la calidad de vida como las complicaciones macro y microvasculares.

Otras condiciones del paciente con DM que le hace más vulnerable a la infección, además de la edad, son la presencia de obesidad, la dependencia al tabaco o la larga evolución de la enfermedad diabética en caso de diabetes mellitus tipo 2 (DM2)^{2,3}.

Algunas infecciones, infrecuentes y graves, especialmente relacionadas con la patología diabética son la otitis externa maligna, mucormicosis, gangrena de Fournier o pielonefritis enfisematosa. Sin embargo, enfermedades infecciosas comunes como la infección de vías respiratorias bajas, infección de tracto urinario o celulitis también aparecen de forma más frecuente en población con diagnóstico de DM en comparación con la población general sin esta condición.

Especial atención hay que tener con las infecciones respiratorias, frecuentes en las personas con DM por varios motivos. La coexistencia de ambas entidades conlleva una mayor mortalidad en caso de infección respiratoria, independientemente de ser o no fumador y del índice de masa corporal. Algunos estudios muestran mayor riesgo en el grupo de edad entre 40-64 años que en el de 65-79 años³. Otra razón es el alto riesgo de evento cardiovascular agudo, infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular agudo, durante y posterior a la infección respiratoria, riesgo que va decreciendo con el paso de las semanas^{4,5}.

Una creciente evidencia en la última década sitúa la vacunación dentro de las guías de práctica clínica, como una prioridad en estos pacientes con objeto de reducir complicaciones graves relacionadas con infecciones inmunoprevenibles. La reciente actualización de 2024 de las recomendaciones de la ADA⁶, así como el consenso de 2023 de la Sociedad Americana de

Endocrinología Clínica (AAACE)⁷ incluyen el consejo vacunal en las personas con DM según criterio de edad, atendiendo a la recomendación emitida por el organismo regulador estadounidense, el Comité Asesor sobre Inmunización (ACIP)⁸. En España, al margen de la normativa específica de vacunación de cada comunidad autónoma, la última actualización de 2018 respecto al calendario vacunal de población con DM reflejaba la recomendación de vacunar anualmente frente a la gripe y completar la pauta de inmunización antineumocócica⁹, estrategia que fue ratificada en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud de 2023¹⁰.

A pesar de toda la información contrastada que justifica la vacunación en el individuo con DM, la evaluación del estado vacunal de los pacientes no se lleva a cabo de forma rutinaria con la frecuencia deseable. Es por ello por lo que los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (en inglés: *Centers for Disease Control and Prevention*, o por sus siglas, CDC) insisten en hacerlo, aportando algunos pasos a seguir para incrementar la tasa de vacunación recomendada en la diabetes⁸:

- Evaluar el estado de inmunización de todas las personas con diabetes en cada revisión programada.
- Realizar una recomendación firme de aquellas vacunas no administradas, que estén indicadas de forma individualizada.
- Administrar vacunas disponibles o facilitar la futura administración de aquellas que no se encuentren en *stock*.
- Documentar de forma correcta la actualización del calendario de inmunización.

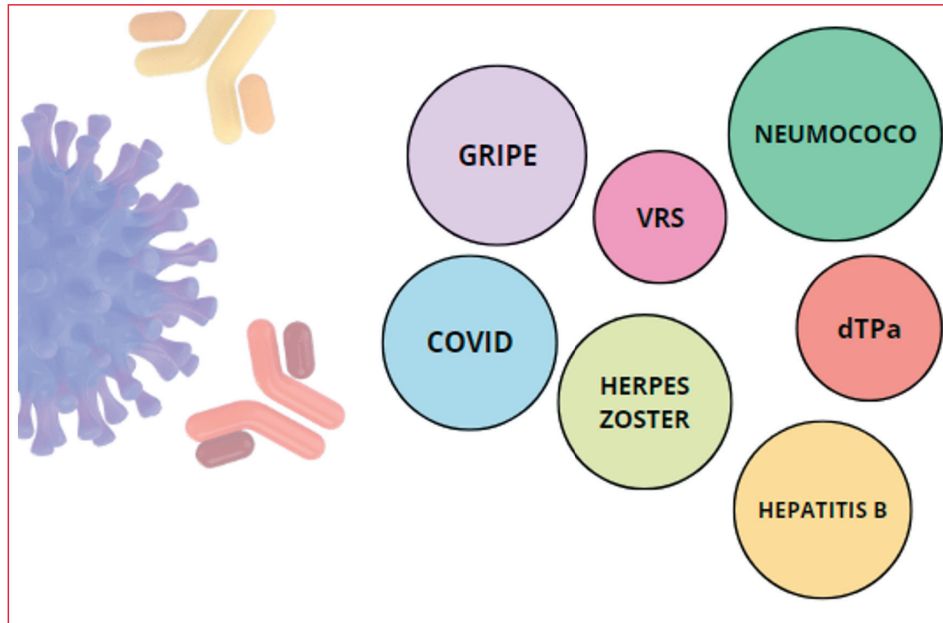
La inmunización recomendada para la población con diagnóstico de DM es la que se refleja en la Figura 1.

GRUPE

El diagnóstico de DM conlleva un mayor riesgo de complicaciones como la neumonía o eventos cardiovasculares en el contexto de una infección por el virus influenza. Este grupo de población tiene un mayor riesgo de ingreso hospitalario, así como de ventilación mecánica, derivando en un aumento de la probabilidad de mortalidad por influenza^{11,12}.

La infección por gripe, debido a la inflamación que provoca, aumenta el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares. Se asocia a un aumento de riesgo de tromboembolismo o enfermedad cardiovascular que incluye eventos agudos como el infarto de miocardio, añadiendo, por tanto, más posibilidades de desarrollar enfermedad vascular en esta población con DM¹¹⁻¹³.

Figura 1. Vacunas recomendadas en población con diabetes según los estándares de la ADA de 2024⁶.



Fuente: elaboración propia basada en ADA⁶.

Por otro lado, este proceso infeccioso agudo puede agravar la enfermedad endocrina, elevando hasta un 75% los niveles de glucosa sérica, desencadenando en cetoacidosis diabética e impactando en la vida diaria del paciente, disminuyendo la actividad física o el descanso¹¹.

Por ello, los individuos con DM, debido a su mayor susceptibilidad al desarrollo de complicaciones severas, deben ser considerados personas de alto riesgo con recomendación de vacunación anual frente a la gripe^{12,13}.

ENFERMEDAD INFECCIOSA POR EL SARS-CoV-2 O CORONAVIRUS (COVID-19)

En numerosos estudios en los últimos cuatro años, la DM ha sido considerada como predictor de mal pronóstico en los pacientes con COVID-19. La población con DM presenta mayor vulnerabilidad a la infección y mayor riesgo de presentar una evolución desfavorable, complicaciones severas e incluso la muerte. Más allá de la hiperglucemia, la afectación del sistema inmune se añade a las comorbilidades frecuentes en este grupo de población. Por otro lado, la hipertensión arterial frecuentemente presente en estos pacientes aumenta el riesgo de infección. Respecto a los tratamientos farmacológicos que inhiben el receptor de la enzima convertidora de angiotensina,

diana del SARS-CoV-2, aunque inicialmente se asociaron con un mayor riesgo, los últimos metaanálisis han descartado esta relación^{14,15}.

La alta prevalencia de la DM entre los casos severos y decesos por COVID-19 hace de ella un factor importante a tener en cuenta en este contexto, debido a la mayor probabilidad de progresión de la infección por SARS-CoV-2 a complicaciones graves en aquellos sujetos infectados que asocian esta condición^{16,17}.

La DM genera un estado inflamatorio sistémico de forma crónica y una disfunción endotelial que se ve exacerbado por la respuesta inflamatoria a la infección por SARS-CoV-2, aumentando la probabilidad de tromboembolismo, coagulación intravascular diseminada o disfunción multiorgánica secundaria al incremento del estrés oxidativo, que conducen a un estado de disfunción multiorgánica^{14,16}. Además, complicaciones en la esfera micro o macrovascular como la enfermedad renal o la enfermedad cardiovascular, también contribuyen al incremento del riesgo de mortalidad^{16,17}.

Por todo ello se recomienda, además del control exhaustivo de la enfermedad diabética que mejora el pronóstico de la infección, la vacunación a partir de los seis meses de edad en aquellos individuos con factores de riesgo como la diabetes^{16,18}.

VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL (VRS)

De forma habitual este patógeno viral se reconoce como una causa importante de enfermedad respiratoria en población infantil, sobre todo en lactantes menores de seis meses, provocando clínicamente los cuadros de bronquiolitis. El impacto y la carga de enfermedad en la población adulta ha cobrado relevancia tras la publicación de recientes estudios aleatorizados¹⁹⁻²¹.

Este virus infecta a adultos de cualquier edad, provocando una sintomatología variable. Sin embargo, la gravedad de la infección recae sobre los individuos de mayor edad en relación al envejecimiento del sistema inmune, sobre todo con antecedentes de enfermedad cardiopulmonar^{19,20}. Recientemente se ha podido constatar el mayor riesgo en personas con DM de presentar infecciones de mayor gravedad por el VRS, así como una mayor tasa de hospitalización que la población sin DM de su mismo grupo de edad²⁰.

La infección por VRS puede derivar en complicaciones graves a nivel cardiovascular incluyendo: evento coronario agudo, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias. Además, con mayor frecuencia que el virus influenza, se relaciona con la coinfección con otros microorganismos como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*¹⁹.

La inmunización frente a VRS es reciente. Hoy día disponemos de anticuerpos monoclonales que aportan inmunización pasiva a los lactantes, y dos vacunas —inmunización activa— aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) a lo largo de 2023. Se recomienda en la población infantil, en los lactantes, embarazadas y en población adulta a partir de 60 años, donde la DM supone un prevalente factor de riesgo. Aún sin datos exactos en vida real, se considera que transfiere protección durante al menos dos años^{19,21}.

ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA

Las infecciones ocasionadas por *Streptococcus pneumoniae* suponen un importante factor de morbimortalidad y mortalidad en todo el mundo, siendo la causa de casi la mitad de todas las neumonías, causando cuadros clínicos más graves en comparación con otros patógenos. La presentación más común es la neumonía, aunque no se debe olvidar la enfermedad neumocócica invasiva, por su gravedad y elevada mortalidad²².

Aunque la inmunosenescencia hace de la edad el factor de riesgo más relevante en la morbimortalidad por infección

neumocócica, otras comorbilidades también tienen su impacto de forma significativa. Este es el caso de la DM, considerada por diferentes estudios como un factor de riesgo añadido para desarrollar enfermedad neumocócica, con alta tasa de hospitalización y mayor mortalidad que los individuos sin diabetes. Aquellos con una diabetes de larga evolución y/o escaso control de la enfermedad basado en los objetivos de hemoglobina glicosilada cursan además con cuadros clínicos infecciosos más graves^{23,24}.

La introducción de las vacunas antineumocócicas conjugadas en los calendarios de inmunización pediátricos desde la década del 2000 redujo la transmisibilidad de la bacteria, no solo en la población infantil, sino por efecto rebaño debido a la alta tasa de vacunación en población adulta. Sin embargo, esta protección indirecta no es suficiente, sobre todo en pacientes de mayor edad o con comorbilidades como la diabetes²²⁻²⁴.

En el momento actual, las recomendaciones en relación a la vacunación antineumocócica en población con diabetes son las siguientes^{8,24}:

- Todos los niños deben recibir una serie de cuatro dosis de la vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos (VNC13) o de 15 serotipos (VNC15) a los 15 meses de edad. Para niños con diabetes con vacunación incompletas entre los dos y cinco años se aconseja un cronograma de recuperación¹⁰ con el objetivo de adquirir las cuatro dosis. Entre seis y 18 años, se recomienda una dosis de vacuna neumocócica polisacárida de 23 serotipos (VNP23) después de haber recibido VNC13.
- En adultos con edad superior a 19 años cuyo estado de inmunización sea desconocido o no haya recibido ninguna vacuna antineumocócica, se aconseja recibir una dosis de VNC15 o una única dosis de vacuna neumocócica conjugada de 20 serotipos, sin precisar recuerdos en población adulta. En caso de disponer de VNC15 en adultos con 65 o más años se debe añadir una dosis de VNP23 con un intervalo de 12 meses entre una y otra vacuna. Una vez completada la pauta de VNC13 + VNP23 no son necesarias dosis de recuerdo.

HERPES ZÓSTER

En los últimos 20 años la incidencia global de herpes zóster ha aumentado considerablemente. El envejecimiento de la población y el creciente peso demográfico de las personas con comorbilidad incrementan el riesgo de reactivación de la infección latente por el virus varicela zóster²⁵. La edad y,

de forma consecuente, la inmunosenescencia, es el factor más importante a tener en cuenta para su desarrollo. Además, se han identificado las patologías y situaciones que provocan inmunosupresión, así como las enfermedades crónicas como la DM como factores de riesgo de esta entidad^{25,26}.

La relación entre la DM y el riesgo de desarrollar herpes zóster es robusta: el antecedente médico de diabetes supone una mayor probabilidad de desarrollarlo que la población del mismo grupo de edad sin esta condición^{26,27}.

Además, la presencia de enfermedad renal crónica o enfermedad cardiovascular —ambas importantes comorbilidades en la DM— son también factores influyentes. La enfermedad renal diabética es la principal causa de enfermedad renal terminal en el mundo. Por otro lado, la enfermedad cardiovascular establecida como la arteriopatía periférica, el accidente cerebrovascular o la enfermedad coronaria, son motivos frecuentes de fallecimiento en la población con DM. Tanto la enfermedad renal como la enfermedad cardiovascular son factores de riesgo independientes para la aparición de herpes zóster, suponiendo en el individuo con diabetes un riesgo añadido^{26,27}.

La vacunación frente al herpes zóster se realiza con una vacuna recombinante adyuvada que ha demostrado una eficacia superior al 90 %. En nuestro país está financiada su administración a la población general a partir de los 65 años, haciendo hincapié en aquellos con otros factores de riesgo añadidos como la diabetes, con dos dosis separadas entre 2-6 meses²⁷.

HEPATITIS B

En comparación con la población general, los individuos con DM presentan mayores tasas de hepatitis B, en probable relación con un mayor riesgo en la transmisión. El mecanismo de contagio es por el contacto con la sangre o fluidos corporales de personas infectadas o a través de superficies u objetos contaminados actuando como fómites (ejemplos son el glucómetro o material de insulina)²⁸.

La hepatitis B puede evolucionar desde una infección aguda asintomática hasta la cronicidad, complicándose con cirrosis, carcinoma hepatocelular y fracaso hepático^{28,29}.

Las vacunas frente a la hepatitis B han demostrado ser seguras y efectivas durante décadas. Sin embargo, las tasas de vacunación, sobre todo entre la población con factores de riesgo como la DM, es subóptima²⁸.

Se recomienda la vacunación a la población menor de 60 años con diagnóstico de DM. En caso de presentar mayor edad, la decisión de precisar esta inmunización debe ser sopesada por el facultativo médico en función de la probabilidad de contraer la infección por hepatitis B²⁹.

TÉTANOS, DIFTERIA Y TOSFERINA

Por último, se debe recordar la inmunización con la vacuna DTaP (por sus siglas en inglés, *Diphtheria, Tetanus y acellular Pertussis*) que incluye protección frente al tétanos, difteria y tosferina a toda la población, en intervalos de 5-10 años hasta completar el número de cinco dosis³⁰.

REFLEXIÓN FINAL

Concluimos que implementar la vacunación en el seguimiento del paciente con DM es indispensable ante la trascendencia de la inmunoprevención en este sector de la población. Se recomienda establecer la revisión de su estado de inmunización según las actualizaciones del calendario vacunal como un pilar más y según protocolo (Tabla 1), de igual importancia que la revisión de la función renal, la retinografía o el pie diabético.

A modo de consulta, adjuntamos la infografía publicada recientemente por el Ministerio de Sanidad de España, donde se recoge la actualización del Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida (Tabla 2). Las principales novedades del año 2023 han sido:

- La inclusión de la vacuna frente al herpes zóster en la cohorte de edad de 65 años. Como ya mencionamos, se administrarán dos dosis separadas por un intervalo mínimo de ocho semanas. Se podrán captar progresivamente cohortes entre 66 y 80 años, comenzando por la población que cumple 80 años. La vacunación se incorporará en todas las comunidades autónomas (CCAA) antes de fin de 2024.
- La vacunación del virus del papiloma humano (VPH) en niños se incorporará en todas las CCAA antes de finalizar el 2024.

Infecciones inmunoprevenibles en la población adulta con diabetes

Tabla 1. Recomendaciones vacunales según los estándares de la ADA de 2024 en población con DM⁶ (se indica dosificación tal como se aplica actualmente en España).

Inmunización en diabetes		
GRIPE	Anual	
COVID	Cada refuerzo	
NEUMOCOCO	ADULTOS	VNC15 (dosis única) + VNP23 (tras 12 meses) VNC20 (dosis única)
	NIÑOS	VNC15(3 dosis) + VNP23 (tras 12 meses)
VRS	A partir de los 60 años. (Próxima incorporación en calendario vacunal)	
HERPES ZÓSTER (HZ)	A partir de los 50 años, aunque no existen estudios específicos en población con DM*. En España, en proceso de incorporación: se recomienda en población general a partir de los 65 años con 2 dosis; latencia 2-6 meses.	
HEPATITIS B	Todos los menores de 60 años Mayor de 60 años según decisión médica	DOSIS 1: Inicio 2: Tras un mes 3: Tras 6 meses de la primera dosis
TÉTATOS, DIFTERIA, TOSFERINA	Completar el número de 5 dosis (en intervalos de 5-10 años)	

* El análisis *post hoc* de eficacia frente a HZ confirmado realizado en pacientes con enfermedades habituales (enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de las arterias coronarias, depresión o diabetes mellitus), a partir de los 50 años, indica que la eficacia de la vacuna está en línea con la eficacia global frente a HZ.

Fuente: tomada y parcialmente modificada de la ADA⁶.

Tabla 2. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida (2023).

VACUNACIÓN	EDAD																
	Pre-natal	0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	11 meses	12 meses	15 meses	3-4 años	5 años	6 años	12 años	14 años	15-18 años	19-64 años	≥65 años	
Poliomielitis			VPI	VPI		VPI					VPI ⁽¹⁾						
Difteria, tétanos, tosferina	dTpa ⁽²⁾		DTPa	DTPa		DTPa					dTpa/ DTPa ⁽²⁾		Td	Td ⁽²⁾		Td	
Haemophilus influenzae b			Hib	Hib		Hib											
Sarampión, rubeola, parotiditis							TV		TV			TV ⁽³⁾					
Hepatitis B ⁽⁴⁾		HB	HB	HB		HB					HB						
Enfermedad meningocócica ⁽⁵⁾			MenB	MenB MenC			MenB MenC					MenACWY		MenACWY			
Varicela								VVZ	VVZ				VVZ ⁽⁶⁾				
Virus del Papiloma Humano ⁽⁷⁾												VPH		VPH			
Enfermedad neumocócica ⁽⁸⁾			VNC	VNC		VNC										VN	
Virus Herpes Zóster ⁽⁹⁾																HZ	
Gripe ⁽¹⁰⁾	gripe																gripe anual

Calendario aprobado por la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del SNS el 19 de diciembre de 2022

Color Administración sistemática

Con Administración en personas susceptibles o no vacunadas con anterioridad

Fuente: tomado del calendario de vacunaciones de la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Feb;4(2):148-58.
2. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care.* 2018 Mar;41(3):513-521.
3. Wang M, Muraki I, Liu K, Shirai K, Tamakoshi A, Hu Y, et al. Diabetes and mortality from respiratory diseases: The Japan collaborative cohort study. *J Epidemiol* 2020;30(10):457-63.
4. Davidson JA, Banerjee A, Smeeth L, McDonald HI, Grint D, Herrett E, et al. Risk of acute respiratory infection and acute cardiovascular events following acute respiratory infection among adults with increased cardiovascular risk in England between 2008 and 2018: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet Digit Health.* 1 de diciembre de 2021;3(12):e773-83.
5. Clayton TC, Thompson M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: Case-control study through a general practice database. *Eur Heart J.* enero de 2008;29(1):96-103.
6. ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, Cusi K, et al. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* [Internet]. 1 de enero de 2024;47(Supplement_1):S52-76.
7. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. *Endocr Pract.* 2023 May;29(5):305-340. Erratum in: *Endocr Pract.* 2023 Sep;29(9):746. Erratum in: *Endocr Pract.* 2023 Dec;29(12):1025.
8. Murthy N, Wodi AP, McNally V, Cineas S, Ault K. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older—United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72: 141-1449.
9. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018.
10. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Calendario acelerado de vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, 12 julio 2023.
11. Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS, Nealon J, Nunes MC, Samson SI, et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. *Vaccine.* 2021 Mar 15;39 Suppl 1:A6-A14.
12. Rondy M, El Omeiri N, Thompson MG, Levêque A, Moren A, Sullivan SG. Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies. *J Infect.* 2017 Nov;75(5):381-394.
13. Goeijenbier M, van Sloten TT, Slobbe L, Mathieu C, van Genderen P, Beyer WEP, Osterhaus ADME. Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: A review. *Vaccine.* 2017 Sep 12;35(38):5095-5101.
14. Jeong IK, Yoon KH, Lee MK. Diabetes and COVID-19: Global and regional perspectives. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Aug;166:108303.
15. Zhang X, Yu J, Pan LY, Jiang HY. ACEI/ARB use and risk of infection or severity or mortality of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2020 Aug;158:104927.
16. Li R, Shen M, Yang Q, Fairley CK, Chai Z, McIntyre R, Ong JJ, Liu H, Lu P, Hu W, Zou Z, Li Z, He S, Zhuang G, Zhang L. Global Diabetes Prevalence in COVID-19 Patients and Contribution to COVID-19- Related Severity and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2023 Apr 1;46(4):890-897.
17. Müller-Wieland D, Marx N, Dreher M, Fritzen K, Schnell O. COVID-19 and Cardiovascular Comorbidities. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2022 Mar;130(3):178-189.
18. CDC COVID. [citado 22 de enero de 2024]; disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>
19. Redondo E, Rivero-Calle I, Mascarós E, Ocaña D, Jimeno I, Gil Á, et al. Respiratory Syncytial Virus Vaccination Recommendations for Adults Aged 60 Years and Older: The NeumoExperts Prevention Group Position Paper. *Arch Bronconeumol.* 2024 Jan 17:S0300-2896(24)00006-
20. Bouzid D, Visseaux B, Ferré VM, Peiffer-Smadja N, Le Hingrat Q, Loubet P. Respiratory syncytial virus in adults with comorbidities: an update on epidemiology, vaccines, and treatments. *Clin Microbiol Infect.* 2023 Dec;29(12):1538-1550.
21. Mazur NI, Terstappen J, Baral R, Bardají A, Beutels P, Buchholz UJ, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis.* 2023 Jan;23(1):e2-e21.
22. Blasi F, Akova M, Bonanni P, Dartois N, Sauty E, Webber C, Torres A. Community-acquired pneumonia in adults: Highlighting missed opportunities for vaccination. *Eur J Intern Med.* 2017 Jan;37:13-18.
23. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax.* 2015 Oct;70(10):984-9.

24. Gil-Prieto R, Allouch N, Jimeno I, Hernández-Barrera V, Arguedas-Sanz R, Gil-de-Miguel A. Burden of Hospitalizations Related to Pneumococcal Infection in Spain (2016-2020). *Antibiotics (Basel)*. 2023 Jan 14;12(1):172.
25. Kawai K, Yawn BP. Risk Factors for Herpes Zoster: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 1 de diciembre de 2017;92(12):1806-21.
26. Huang CT, Lee CY, Sung HY, Liu SJ, Liang PC, Tsai MC. Association between Diabetes Mellitus and the Risk of Herpes Zoster: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1 de febrero de 2022;107(2):586-97.
27. Oostvogels L, Heineman TC, Johnson RW, Levin MJ, McElhaney JE, Van den Steen P, et al. Medical conditions at enrollment do not impact efficacy and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: a pooled post-hoc analysis of two parallel randomized trials. *Hum Vaccin Immunother*. 2 de diciembre de 2019;15(12):2865-72.
28. Lu P jun, Hung MC, Srivastav A, Williams WW, Harris AM. Hepatitis B Vaccination Among Adults With Diabetes Mellitus, U.S., 2018. *Am J Prev Med*. 1 de noviembre de 2021;61(5):652-64.
29. Weng MK, Doshani M, Khan MA, Frey S, Ault K, Kelly, et al. INSIDE 484 Assessment of Epidemiology Capacity in State Health Departments-United States [Internet]. 2022. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/mmwr_continuingEducation.html
30. Havers FP, Moro PL, Hunter P, Hariri S, Bernstein H. Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccines: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jan 24;69(3):77-83.