

## ■ ARTÍCULO ORIGINAL

### Relación entre la diabetes mellitus y la mortalidad de la neumonía adquirida en la comunidad

### Relation between diabetes mellitus and mortality of community acquired pneumonia

Autor: Deisy Gabriela Cardozo Jiménez<sup>1</sup>

Artículo recibido: 3 marzo 2015

Artículo aceptado: 30 julio 2015

### Resumen

**Introducción:** la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se asocia con una morbilidad y mortalidad considerables. La infección pulmonar lo hace por sí misma pero también por su asociación con la diabetes mellitus (DM), la que representa un papel importante en esos resultados.

**Objetivos:** determinar la influencia de la DM en el desenlace de la NAC.

**Materiales y método:** estudio de cohortes retrospectiva. Cohorte 1: varones y mujeres mayores de 16 años con DM y NAC ingresados al Hospital Nacional en los años 2013-2014. Cohorte 2: varones y mujeres mayores de 16 años portadores de NAC, sin DM, ingresados al Hospital Nacional en el mismo periodo.

**Resultados:** se incluyeron 32 sujetos en la cohorte 1 y 104 en la cohorte 2. Fallecieron 11 pacientes, de los cuales 3 (9%) corresponden a la cohorte 1 y 8 (7%) a cohorte 2 (RR 0,97 IC 95% 0,8-1,1 p 0,6). Se observó mayor estadía hospitalaria en pacientes con hiperglicemia al ingreso. Se encontró un Curb65 medio de 1,1±0,9 en altas vivos y 2,2±0,7 en pacientes que obitaron (p 0,0004).

**Conclusión:** la DM no se asoció significativamente con mayor mortalidad ni mayor estancia hospitalari en pacientes con NAC.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, neumonía aguda de la comunidad, mortalidad

### Abstract

**Introduction:** Community acquired pneumonia (CAP) is associated with considerable morbidity and mortality. The pulmonary infection does by itself but also by its association with diabetes mellitus (DM), which plays an important role in those results.

**Objectives:** To determine the influence of DM in the outcome of CAP.

**Materials and method:** Retrospective cohort study. Cohort 1: men and women older than 16 years old with DM and CAP admitted into the National Hospital in 2013 and 2014. Cohort 2: men and women older than 16 years old and carriers of CAP, without DM, admitted into the National Hospital in the same period.

**Results:** Thirty two subjects were included in cohort 1 and 104 in cohort 2. Eleven patients died, 3 (9%) of them from cohort 1 and 8 (7%) from cohort 2 (RR 0.97, CI 95%, 0.8-1.1, p = 0.6). There was longer hospital stay in patients with higher glycemia at admittance. There was a mean Curb65 of 1.1±0.9 in live discharges and 2.2±0.7 in patients who died (p= 0.0004).

**Conclusion:** DM was not significantly associated with either higher mortality or longer hospital stay in CAP patients.

**Keywords:** diabetes mellitus, community acute pneumonia, mortality

<sup>1</sup>Médico Residente del Postgrado en Medicina Interna en Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay). Universidad Nacional de Itapúa (Paraguay).

**Autor correspondiente:**

Dra. Deisy Gabriela Cardozo Jiménez

Dirección: Dpto. de Medicina Interna. Hospital Nacional. Itauguá, Paraguay

Teléfono: +(595) 971 341534 / Correo electrónico: chochigc@hotmail.com

## Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC), una de las infecciones más comunes en los países económicamente desarrollados, se asocia con una morbilidad y mortalidad considerables. La infección pulmonar lo hace por sí misma pero también por su asociación con una respuesta inflamatoria sistémica, la que representa un papel importante en esos resultados<sup>1</sup>. Puede ser causada por diferentes agentes infecciosos. Se caracteriza clínicamente por signos y síntomas de infección respiratoria baja: tos, fiebre y signos de consolidación al examen físico. Se asocia a un infiltrado nuevo en la radiografía de tórax y se presenta en pacientes no hospitalizados durante los 14 días previos a su aparición<sup>1</sup>. Existe una variación estacional, con mayor número de casos de NAC durante los meses de invierno. La frecuencia de NAC es mayor en hombres y las tasas de NAC son más altas en los extremos de la vida<sup>2</sup>.

Los pulmones están constantemente expuestos a material particulado y a los microorganismos que están presentes en las vías respiratorias superiores y que, por microaspiración, entran en el tracto respiratorio inferior. En general, las vías respiratorias inferiores permanecen estériles debido a los mecanismos de defensa pulmonar. El desarrollo de la NAC indica un defecto en las defensas del huésped, la exposición a un microorganismo particularmente virulento o a un inoculo<sup>3-5</sup>. Diversos agentes infecciosos —virus, bacterias y hongos— causan NAC. El *Streptococcus pneumoniae* es la causa más común de NAC, seguido de *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y gérmenes atípicos<sup>6</sup>.

La presentación clásica incluye fiebre de inicio agudo con escalofríos, tos y taquipnea. Entre los signos y síntomas respiratorios se destacan la disnea con taquipnea, los quejidos, el aleteo nasal y las retracciones de la musculatura intercostal y abdominal<sup>7</sup>. Se distinguen tres tipos de neumonías según sus características morfológicas en la radiografía: neumonías alveolares, bronconeumonías, neumonías intersticiales<sup>7</sup>. Según las características morfológicas, las neumonías pueden producir diferentes síntomas y signos en el examen físico y radiológico. Muchos estudios han demostrado que el examen físico y radiografía de tórax no permiten identificar con seguridad el agente etiológico de la infección pulmonar, ya que existe mucha superposición entre las manifestaciones clínicas y radiográficas determinadas por los distintos gérmenes<sup>8-15</sup>.

La sensibilidad del examen físico pulmonar en las neumonías es limitada, ya que hasta en un 50% de los casos las manifestaciones clínicas son incompletas o están ausentes. Por lo tanto, son los signos generales, como fiebre, compromiso del estado general y aumento de la frecuencia respiratoria, junto a la anamnesis y a la búsqueda sistemática del origen respiratorio en los cuadros infecciosos, los que permiten plantear la neumonía como hipótesis diagnóstica para ser confirmada con un examen radiográfico<sup>16</sup>. No se necesitan pruebas para determinar el agente etiológico en NAC. Se justifican cuando sus resultados ayudan en las decisiones terapéuticas respecto de pacientes graves que necesitan hospitalización y debe elegirse correctamente el antibiótico. Los análisis también deben realizarse en sujetos con factores de riesgo<sup>17</sup>.

El inicio oportuno y adecuado del tratamiento antibiótico debe conducir a una evolución favorable en la

mayoría de los casos dentro de las primeras 48 hs de iniciado el tratamiento. Si esto no ocurre se deben descartar complicaciones de tipo supurativas a nivel del parénquima pulmonar, del espacio pleural o también pericárdicas y que incluyen: neumonía necrotizante, absceso de pulmón, neumatocele, gangrena pulmonar, derrame pleural y pericarditis purulenta. Cualquiera de ellas puede generar fiebre prolongada, mayor duración del tratamiento con antibióticos, de la hospitalización y tratamiento quirúrgico en el caso de empiema tabicado<sup>18</sup>. Además pueden presentarse complicaciones extrapulmonares asociadas, como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y el shock séptico que requieren manejo y monitorización en cuidados intensivos<sup>18</sup>.

Los factores de riesgo asociados con la mortalidad de la NAC son múltiples y han sido identificados en diversos estudios, los cuales incluyen la edad, gravedad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca crónica, diabetes mellitus, alcoholismo, inmunodepresión, enfermedad neoplásica, enfermedad neurológica y enfermedad crónica del hígado<sup>19,20</sup>. En pacientes que no tienen comorbilidad estos factores de riesgo incluyen signos de progresión; en la enfermedad pulmonar multilobar, la necesidad de ventilación mecánica y el uso de vasopresores<sup>21-30</sup>.

### **Consecuencias clínicas y evolutivas de la hiperglucemia en el paciente críticamente enfermo.**

La DM es un grupo de alteraciones metabólicas que se caracteriza por hiperglucemia crónica, debida a un defecto en la secreción de la insulina, a un defecto en la acción de la misma, o a ambas. Además de la hiperglucemia, coexisten alteraciones en el metabolismo de las grasas y de las proteínas<sup>31</sup>. La hiperglucemia sostenida en el tiempo se asocia con daño, disfunción y falla de varios órganos y sistemas, especialmente riñones, ojos, nervios, corazón y vasos sanguíneos<sup>32-37</sup>.

Los niveles plasmáticos de glucemia y la presencia de la resistencia a la insulina se integran en la clasificación de la intensidad de la agresión por niveles de estrés junto con las pérdidas nitrogenadas, el nivel de ácido láctico, el consumo de oxígeno y la excreta urinaria de 3-metil histidina<sup>38</sup>. La hiperglucemia y la intolerancia a la glucosa son características del síndrome inflamatorio postagresión. Su presencia está relacionada con la intensidad de la agresión y con la morbimortalidad, por lo que es un buen marcador pronóstico. Entre sus principales consecuencias clínicas destacan:

- Hiperglucemia, glucosuria
- Aumento de ácidos grasos libres y glicerol.
- Catabolismo, empleo de aminoácidos neoglucogénicos, disminución de las inmunoglobulinas.
- Alteración de la inmunidad.
- Extensión de la lesión neural postisquemia.
- Neuropatía periférica.
- Aumento de la morbimortalidad.

Especial interés, por sus implicaciones pronósticas, tiene la afectación del sistema inmune, pues se sabe

que la hiperglucemia lo afecta a todos los niveles: adherencia, quimiotaxis, fagocitosis, estrés oxidativo, actividad microbicida, glicosilación de las inmunoglobulinas y complemento<sup>38</sup>. Estudios recientes indican que la DM o las alteraciones de la glucemia se asocian con una prolongación de la estancia hospitalaria o una mortalidad aumentada por infecciones, incluyendo la NAC<sup>38</sup>. Dada la estrecha asociación entre la DM y la enfermedad cardiovascular, ésta contribuye a la mortalidad global por NAC. La hiperglucemia en la admisión y la DM preexistente se asocian con la mortalidad de los pacientes hospitalizados por NAC. Cualquier enfermedad que aumente la susceptibilidad a la infección y predisponga a una enfermedad grave puede afectar la evolución. La DM está relacionada con una alteración inmunológica y es considerada un factor predisponente de una amplia variedad de enfermedades infecciosas, incluyendo la neumonía. Casi el 25% de los pacientes con NAC tiene DM<sup>38</sup>.

Existen muchas afecciones asociadas a la DM que hacen que esta enfermedad se asocie con la NAC, como el mayor riesgo de aspiración, la depresión inmunológica, el deterioro de la función pulmonar y la microangiopatía pulmonar<sup>38</sup>. Podría ser que la hiperglucemia crónica por sí misma influya sobre diversas funciones de defensa del huésped, como la quimiotaxis, la fagocitosis y la actividad bactericida de los histiocitos. Sin embargo, se ha demostrado que el tratamiento insulínico intensivo para corregir el estado metabólico en los pacientes hospitalizados no tiene un efecto evidente sobre las infecciones o la mortalidad<sup>39</sup>.

Entre los diabéticos, las infecciones más comunes son las de vías respiratorias bajas, urinarias y de piel<sup>40</sup>. Hasta el año 1950, en que se introdujo la insulina en el tratamiento de la DM, la mortalidad por NAC era 20%<sup>41</sup>. La mortalidad por NAC observada en diabéticos varía entre 4,1% en Inglaterra<sup>40</sup>, 7,6% en Japón<sup>42</sup>, 9% en Canadá<sup>43</sup>, 4,7% en Alemania<sup>44</sup>, 12,1% en estados Unidos<sup>46</sup>. En cambio, en no diabéticos, la mortalidad actual es alrededor de 5,1%.

Un estudio de casos y controles atribuyó la mortalidad por NAC a la DM con un OR 1,5 (IC 95% 1,1-2,0)<sup>41</sup>. Está demostrado que el efecto de la DM sobre la susceptibilidad a las infecciones está muy relacionado al síndrome inflamatorio crónico en el que ambos, la respuesta innata y el sistema inmune adquirido, se encuentran disregulados<sup>41</sup>. La hiperglicemia altera la función de los neutrófilos, disminuye la quimiotaxis, fagocitosis y destrucción bacteriana<sup>42</sup>.

Hay artículos que demuestran que los niveles elevados de glucemia al ingreso y la media mantenida durante la internación por NAC tienen correlación con el desenlace fatal. La glucemia media al ingreso de los sobrevivientes de NAC fue 223,9±105,7 mg/dL vs. 311,4±155,2 mg/dL en los óbitos (p 0,01). La misma diferencia se vio con la HbA1c 7,9±1,8% vs 9,2±3,9% (p 0,07) y la glucemia media mantenida durante la internación: 170,3±51,1 mg/dL vs. 255,3±65,5 mg/dL (p <0,0001). El score CURB 65 al ingreso también muestra diferencia entre los diabéticos con NAC vivos y fallecidos: 2,1±1,1 vs 3,6±0,9 (p<0,0001)<sup>42-44</sup>.

La escala CURB-65 es ampliamente utilizado como predictor de gravedad de la NAC. Utiliza los sgtes. criterios de gravedad: conciencia alterada, BUN >20 mg/dL, frecuencia respiratoria >30/min, presión arterial

sistólica <90 mm Hg ó presión arterial diastólica <60 mm Hg y edad >65 años. Este score ha demostrado elevada sensibilidad para predecir admisión a Terapia intensiva (75%), sepsis severa (76%), necesidad de ventilación mecánica (77%) y falla terapéutica (60%)<sup>45</sup>.

## Objetivos

- Determinar el efecto de la DM en el tiempo de internación y frecuencia de mortalidad en NAC.
- Describir las variables demográficas y clínicas en ambas cohortes
- Relacionar la escala CURB-65 al ingreso y la mortalidad

## Metodología

**Diseño del estudio:** cohortes transversal

### **Población de estudio:**

Cohorte 1: varones y mujeres, mayores de 16 años, con DM y NAC, ingresados al Hospital Nacional en los años 2013- 2014

Cohorte 2: varones y mujeres, mayores de 16 años, portadores de NAC, sin DM, ingresados al Hospital Nacional en los años 2013- 2014

### **Criterios de inclusión**

Pacientes con NAC confirmada por cuadro clínico, radiografía de tórax y/o bacteriología

DM tipo 1 y 2, para cohorte 1, sin diferenciación entre presencia o no de daño de órganos blanco, tipo de tratamiento ni duración de la DM

Pacientes con o sin inmunodepresión (SIDA, corticoterapia)

**Criterios de exclusión:** datos incompletos en la ficha clínica

**Muestreo:** no probabilístico de casos consecutivos

### **Variables**

Demográficas: edad, sexo, comorbilidades (obesidad, hipertensión arterial), tabaquismo

Clínica: gravedad de la NAC (escala CURB-65)

Predictora: DM

Desenlaces: mortalidad y tiempo de internación

### **Reclutamiento**

Se recurrió al Servicio de Bioestadística para obtener las fichas de los pacientes dados de alta con el diagnóstico de NAC en el tiempo establecido; posteriormente se extrajeron las variables de los expedientes médicos obrantes en Archivo.

### **Hipótesis**

Se consideró a la mortalidad como la principal variable de desenlace

$H_0$  No existe diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de mortalidad entre ambas cohortes

$H_{a1}$  La frecuencia de mortalidad es estadísticamente mayor en la cohorte 1

$H_{a2}$  La frecuencia de mortalidad es estadísticamente mayor en la cohorte 2

### Cálculo de tamaño de la muestra

Se utilizó la mortalidad como principal variable de desenlace.

Se esperó una mortalidad de 30% en la cohorte 1<sup>47</sup> y de 3% en la cohorte 2<sup>47</sup>. Con el programa estadístico EPI INFO 7<sup>®</sup> se calculó un tamaño mínimo en 29 sujetos para la cohorte 1 y 29 sujetos para la cohorte 2, utilizando un error alfa 5% y error beta 20%.

**Gestión de datos:** las variables fueron registradas en una planilla electrónica y fueron sometidas a estadística analítica con el programa EPI INFO 7<sup>®</sup>. Las variables cuantitativas fueron analizadas con la prueba ANOVA y las cualitativas con la prueba  $\chi^2$ . Se consideró significativo todo valor de  $p < 0,05$ . Se calculó el RR con IC 95%.

**Aspectos éticos:** se respetaron los principios de la Bioética. Se mantuvo la confidencialidad de los datos personales

## Resultados

Se detectaron 136 pacientes con NAC ingresados al Hospital Nacional de Itauguá durante el periodo comprendido entre el 2013 y el 2014, de los cuales fueron seleccionados los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio. La cohorte 1 (pacientes con DM) se conformó con 32 sujetos y la cohorte 2 (pacientes sin DM) se constituyó con 104 pacientes.

Ambas cohortes eran comparables por sus características demográficas, presencia de comorbilidades y escala CURB-65 (tabla 1)

**Tabla 1. Conformación de cohortes con neumonía aguda de comunidad**

Variabes	Cohorte 1 (n 32)	Cohorte 2 (n 104)	Valor p
Edad (media±DE)	65±15	58 ±22	0,2*
Sexo femenino	15 (18%)	68 (81%)	0,06**
Sexo masculino	17(32%)	36 (67%)	
Comorbilidad	16(28%)	42 (72%)	0,3**
Tabaquismo	2 (13%)	14 (87%)	0,2**
CURB-65	1,4 ± 0,9	1,2 ± 1	0,3 ***

\* Prueba ANOVA

\*\* Prueba  $\chi^2$

\*\*\* Prueba Kruskal-Wallis

Fallecieron 11 pacientes, de los cuales 3 (9%) corresponden a sujetos con DM al ingreso y 8 (7%) con glicemia normal, encontrándose un RR= 0,97 (IC 95%, 0,8-1,1) y valor  $p = 0,6$  (prueba  $\chi^2$ ). Se observó mayor estadía hospitalaria en pacientes con DM al ingreso (tabla 2).

**Tabla 2. Distribución de pacientes de acuerdo a valores de glicemia al ingreso y desenlaces**

Desenlaces	Cohorte 1 (n=31)	Cohorte 2 (n=105)	Valor p
Días de internación	9,5 ± 11,3	8,6 ± 9,5	0,6 *
Mortalidad	3 (9%)	8 (7%)	0,6**

\*prueba ANOVA      \*\*prueba Chi<sup>2</sup>

Se realizó un cruce entre la variable CURB-65 y la mortalidad. Se encontró un CURB-65 medio 1,1±0,9 en sujetos vivos al alta y 2,2±0,7 en pacientes que obitaron, con valor p= 0,0004 (ANOVA).

## Discusión

La neumonía es un problema de salud pública debido a la elevada morbimortalidad y alto costo económico y social que conlleva; tanto los adultos mayores así como las personas que presentan factores de riesgo para la comorbilidad son los grupos que más se asocian a complicaciones por esta enfermedad<sup>39</sup>. En las muestras se encontró que 58 pacientes (42,65%) presentaba alguna comorbilidad asociada, lo cual no es infrecuente en nuestra población hospitalaria.

La hiperglucemia leve a moderada en la admisión hospitalaria (109-199 mg/dL) tiene un impacto más acentuado en la mortalidad a los 90 días en los pacientes con NAC y DM preexistente. Varios autores comprobaron que los pacientes con DM mostraron mayor riesgo de muerte dentro de los 90 días independientemente de su valor glucémico en la admisión, que la mayoría de las muertes ocurrieron temprano<sup>43,44</sup>. Los resultados indican que tanto el metabolismo de la glucosa como la DM de larga evolución influyen en la muerte por NAC<sup>13,14</sup>.

En este estudio se encontró asociación entre hiperglicemia al ingreso y mayor tiempo de estadía hospitalaria, pero dicho resultado no fue significativo, tal vez por el tamaño de muestra. Tampoco se encontró una relación entre la mortalidad y la DM, lo cual pudo deberse a que no se evaluó la gravedad de la DM en cuanto a tiempo de evolución, daño de órganos blanco ni grado de control metabólico. La mayor frecuencia de tabaquismo y comorbilidades en la cohorte sin DM, sin bien no fue estadísticamente significativa, tal vez pudo influenciar para que los días de internación y la mortalidad no sean más elevados en la cohorte con DM. Debería realizarse otra investigación donde estos factores, que pueden influenciar en estos desenlaces, sean pareados entre ambas cohortes y evitar estas variables de confusión.

En el análisis entre CURB-65 y la mortalidad se encontró un valor medio 1,1±0,9 en alta vivo y 2,2±0,7 en pacientes que obitaron (p 0,0004). Esta escala, como índice de gravedad, permite predecir el riesgo de muerte en adultos hospitalizados con NAC en nuestro medio, así como lo demostraron otros estudios<sup>42,45</sup>. La Sociedad Británica del Tórax estableció que la presencia de más de 2 de estos criterios aumenta 21 veces el riesgo de muerte<sup>48</sup>.

En esta investigación no se pudo evaluar el efecto de la vacuna antigripal en los pacientes, por falta de datos concretos<sup>49</sup>. Tampoco se evaluó las causas del óbito, la influencia de las comorbilidades, los gérmenes aislados ni los antibióticos utilizados<sup>22</sup>.

Estas variables deberían considerarse en otra investigación. Tampoco se evaluó la gravedad de la DM en cuanto a tiempo de evolución, daño de órganos blanco y control metabólico. Es sabido que la mayor mortalidad (32%) se relaciona a la presencia de ciertos gérmenes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*) mientras que las menores se asocian a *Mycoplasma pneumoniae* (1,4%). Mortalidad intermedia se observa con *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (12 a 15%) e influenza A (9%)<sup>47</sup>.

Concluyendo, se encontró que la hiperglicemia al ingreso no es un factor influyente tanto en los días de internación como en la mortalidad en pacientes diabéticos como no diabéticos. Se observó un predominio del sexo femenino en pacientes no diabéticos con NAC, en cambio en los diabéticos fue predominante el sexo masculino. Se demostró que el CURB-65 es el único predictor significativo de mortalidad en pacientes con NAC. Aplicar la escala del CURB-65 al ingreso es útil en la predicción de riesgo de muerte en los pacientes de Medicina Interna.

---

### Referencias bibliográficas

1. Rello J. Demographics, guidelines, and clinical experience in severe community-acquired pneumonia. Crit Care. 2008; 12 Suppl 6: S2.
2. Rudan I, O'Brien KL, Nair H, Liu L, Theodoratou E, Qazi S, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. J Glob Health. 2013 Jun; 3(1): 010401.
3. Wunderink RG, Waterer GW. Community-acquired pneumonia: pathophysiology and host factors with focus on possible new approaches to management of lower respiratory tract infections. Infect Dis Clin North Am. 2004 Dec; 18 (4): 743-59.
4. Strieter RM, Belperio JA, Keane MP. Host innate defenses in the lung: the role of cytokines. Curr Opin Infect Dis. 2003 Jun; 16(3): 193-8.
5. Mason CM, Nelson S. Pulmonary host defenses and factors predisposing to lung infection. Clin Chest Med. 2005 Mar; 26(1): 11-7.
6. Levy ML, Le Jeune I, Woodhead MA, Macfarlane JT, Lim WS. Primary care summary of the British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: 2009 update. Endorsed by the Royal College of General Practitioners and the Primary Care Respiratory Society UK. Prim Care Respir J. 2010 Mar; 19(1): 21-7.
7. Arancibia MF, Vega-Briceño LE, Pizarro ME, Pulgar D, Holmgren N, Bertrand P, et al. Empyema and pleural effusion in children. Rev Chilena Infectol. 2007 Dec; 24(6): 454-61.
8. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al. Guidelines for the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2005 May; 41(5): 272-89.
9. Dhar R. Pneumonia: review of guidelines. J Assoc Physicians India. 2012 Jan; 60 Suppl: 25-8.
10. Miskovich-Riddle L, Keresztes PA. CAP management guidelines. Nurse Pract. 2006 Jan; 31(1):43-7.
11. Moran GJ, Talan DA, Abrahamian FM. Diagnosis and management of pneumonia in the emergency department. Infect Dis Clin North Am. 2008 Mar; 22(1): 53-72.
12. Boyd AR, Orihuela CJ. Dysregulated inflammation as a risk factor for pneumonia in the elderly. Aging Dis. 2011 Dec; 2(6): 487-500.
13. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur Respir J. 2006 Feb; 27(2): 397-412.
14. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jan 15; 165(2): 277-304.

15. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F, et al. Community acquired pneumonia: New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2010 Oct; 46(10): 543-58.
16. Preventing pneumococcal disease: a Canadian consensus conference. 16-18 February 1998. *Can Commun Dis Rep*. 1999 Feb 15; 25(4): 25-35.
17. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jun; 163(7): 1730-54.
18. Erdem H, Kocak-Tufan Z, Yilmaz O, Karakurt Z, Cilli A, Turkan H, et al. The interrelations of radiologic findings and mechanical ventilation in community acquired pneumonia patients admitted to the intensive care unit: a multicentre retrospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2014 Jan 8; 13: 5.
19. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest*. 2003 Mar; 123(3): 784-91.
20. Mapel D, Schum M, Yood M, Brown J, Miller D, Davis K. Pneumonia among COPD patients using inhaled corticosteroids and long-acting bronchodilators. *Prim Care Respir J*. 2010 Jun; 19(2): 109-17.
21. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, Breiman RF. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med*. 2000 Mar 9; 342(10): 681-9.
22. Jover F, Cuadrado JM, Andreu L, Martínez S, Cañizares R, de la Tabla VO, et al. A comparative study of bacteremic and non-bacteremic pneumococcal pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2008 Jan; 19(1): 15-21.
23. Rosón B, Carratalà J, Verdagué R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis*. 2000 Oct; 31(4): 869-74.
24. Waterer GW, Wunderink RG. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir Med*. 2001 Jan; 95(1): 78-82.
25. Afshar N, Tabas J, Afshar K, Silbergleit R. Blood cultures for community-acquired pneumonia: are they worthy of two quality measures?: A systematic review. *J Hosp Med*. 2009 Feb; 4(2): 112-23.
26. Domínguez J, Galí N, Matas L, Pedroso P, Blanco S, Giménez M, et al. PCR detection of *Streptococcus pneumoniae* DNA in serum samples for pneumococcal pneumonia diagnosis. *Clin Microbiol Infect*. 2001 Mar; 7(3): 164-6.
27. Leroy O, Santré C, Beuscart C, Georges H, Guery B, Jacquier JM, Beaucaire G. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1995 Jan; 21(1): 24-31.
28. Saldias PF, Pavie GJ. Evaluación de la gravedad en la neumonía del adulto adquirida en la comunidad. *Rev Chil Enferm Respir*. 2005; 21(2): 103-10.
29. Eccles S, Pincus C, Higgins B, Woodhead M, Guideline Development Group. Diagnosis and management of community and hospital acquired pneumonia in adults: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2014 Dec 3; 349: g6722.
30. Lim WS, Woodhead M, British Thoracic Society. British Thoracic Society adult community acquired pneumonia audit 2009/10. *Thorax*. 2011 Jun; 66(6): 548-9.31. Aliberti S, Mantero M, Mirsaeidi M, Blasi F. The role of vaccination in preventing pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2014 May; 20 Suppl 5: 52-8.
31. Aliberti S, Mantero M, Mirsaeidi M, Blasi F. The role of vaccination in preventing pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2014 May; 20 Suppl 5: 52-8.
32. Domínguez A, Salleras L, Cardeñosa N, Ciruela P, Carmona G, Martínez A, et al. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Catalonia (Spain). A hospital-based study. *Vaccine*. 2002 Jul 26; 20(23-24): 2989-94.
33. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Jan; 33 Suppl 1: S62-9.

34. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Booth G, Cheng AY. Clinical practice guidelines: Methods. *Can J Diabetes*. 2013 Apr; 37 Suppl 1: S4-7.
35. Zitkus BS. Update on the American Diabetes Association Standards of medical care. *Nurse Pract*. 2014 Aug 16; 39(8): 22-32.
36. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010 Mar; 33(3): 676-82.
37. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL, Sacks DB, Goldstein DE, et. The national glycohemoglobin standardization program: a five-year progress report. *Clin Chem*. 2001 Nov; 47(11): 1985-92.
38. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul; 32(7): 1327-34.
39. Arce P, Galvis E, Espinal C, Mojica J. Mortalidad y morbilidad por neumonía según grupos de edad, localidad y por causa asociada a diabetes en Bogotá 1999-2007. *Rev Colomb Neumol*. 2008; 20(3): 82-91.
40. McDonald HI, Nitsch D, Millett ER, Sinclair A, Thomas SL. New estimates of the burden of acute community-acquired infections among older people with diabetes mellitus: A retrospective cohort study using linked electronic health records. *Diabet Med*. 2014 May; 31(5): 606-14.
41. Fisher-Hoch SP, Mathews CE, McCormick JB. Obesity, diabetes and pneumonia: the menacing interface of non-communicable and infectious diseases. *Trop Med Int Health*. 2013 Dec; 18(12): 1510-19.
42. Hirata Y, Tomioka H, Sekiya R, Yamashita S, Kaneda T, Kida Y, et al. Association of hyperglycemia on admission and during hospitalization with mortality in diabetic patients admitted for pneumonia. *Intern Med*. 2013; 52(21): 2431-8.
43. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care*. 2005 Apr; 28(4): 810-5.
44. Lepper PM, Ott S, Nüesch E, von Eynatten M, Schumann C, Pletz MW, et al. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study. *BMJ*. 2012 May 28; 344: e3397.
45. Yandiola PP, Capelastegui A, Quintana J, Diez R, Gorordo I, Bilbao A, et al. Prospective comparison of severity scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2009 Jun; 135(6): 1572-9.
46. Metersky ML, Waterer G, Nsa W, Bratzler DW. Predictors of in-hospital vs postdischarge mortality in pneumonia. *Chest*. 2012;142(2):476-81.
47. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, Kapoor WN. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *JAMA*. 1996; 275(2):134-41.
48. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. The British Thoracic Society. *Br J Hosp Med*. 1993 Mar 3-16; 49(5): 346-50
49. Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, Katz A, Johnson JA. Effectiveness of influenza vaccination in working-age adults with diabetes: a population-based cohort study. *Thorax*. 2013 Jul; 68(7): 658-63.