



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**“Influencia de la Diabetes Mellitus sobre el valor
pronóstico de biomarcadores inmunológicos
comparados con los índices de gravedad en pacientes
hospitalizados con Neumonía Adquirida en la
Comunidad”**

Modalidad de Graduación:
TESIS

Que para optar por el grado de:
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

Presenta:
DR. CARLOS LÓPEZ ELIZONDO

Tutora:
DRA. ALEJANDRA RENATA BÁEZ SALDAÑA
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío
Villegas”

Ciudad Universitaria, CD. MX., Junio 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORES

ALUMNO

Dr. Carlos López Elizondo

Neumólogo con alta especialidad en medicina de Función Ventricular Derecha y Circulación Pulmonar

Adscrito al servicio de Neumología e Inhaloterapia de la Unidad Médica de Alta Especialidad IMSS, Mérida Yucatán

Teléfono 9991220642, Correo Electrónico: cleneumo@icloud.com

TUTORA DE TESIS

Dra. A. Renata Báez Saldaña

Neumóloga Jefa del Servicio Clínico 3. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y Doctora en Ciencia Médicas

Calzada de Tlalpan 4502 sección XVI, Tlalpan Ciudad de México

Teléfono 54871700 Ext.: 5220, Correo Electrónico: baezrd@unam.mx

COLABORADORES

Dr. en C. Ricardo Lascurain Ledesma, Dra. en C. Patricia Gorocica Rosete y Dra. en C. Leslie Chávez Galán

Departamento de Investigación en Bioquímica, INER

Lic. Enf. Amada Araceli Santillán Martínez

Clínica de Atención, Investigación y Docencia en Neumonías, INER

Ciudad Universitaria, CD. MX., Junio 2016

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN	5
JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS, HIPÓTESIS Y MÉTODO.....	9
ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y CONSIDERACIONES ÉTICAS	16
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIÓN.....	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
ANEXOS.....	46

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC), además del tratamiento antibiótico, la participación de la respuesta inflamatoria orquestada por citocinas es fundamental para la eliminación del microorganismo. Se ha documentado que la producción excesiva de citocinas se asocia a la gravedad de la enfermedad y a malos desenlaces. Las escalas de gravedad para NAC ya validadas, no toman en cuenta los mecanismos de respuesta inflamatoria. En la diabetes tipo 2 hay defectos de la inmunidad y se ha visto que los sujetos con NAC y diabetes tienen mayor mortalidad comparada con los que no tienen diabetes. Hay información escasa sobre las escalas de gravedad para neumonía asociada al estudio de biomarcadores en pacientes con diabetes tipo 2.

Objetivo: En pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad con o sin diabetes mellitus (DM), comparar la concentración de biomarcadores inmunológicos y evaluar la asociación entre los biomarcadores inmunológicos y los índices de gravedad para neumonía.

Método: Estudio prospectivo transversal en pacientes hospitalizados con NAC y con diabetes o sin diabetes. Se valoró la gravedad de la neumonía con índices ya validados y los niveles séricos de biomarcadores inmunológicos, particularmente citocinas. Para ello se utilizó el equipo para detección múltiple de citocinas de Biorad sobre una plataforma *Luminex*. Se evaluaron los niveles de concentración de biomarcadores inmunológicos en pacientes diabéticos y no diabéticos, así como la correlación entre la puntuación de los índices de gravedad para NAC y dichos niveles de los biomarcadores. A la par también se tomaron controles de las citocinas en población sana (9 sujetos) y en controles diabéticos (8 sujetos).

Resultados: Se estudiaron 49 casos con NAC, de los cuales 20 (40.82%) presentaron diabetes y 29 (59.18%) sin diabetes. A pesar de que el comportamiento de los índices de gravedad para NAC y los niveles de biomarcadores inmunológicos fue similar para ambos grupos, si existieron biomarcadores que mostraron mayor concentración en la población de NAC con diabetes de forma significativa al compararse con el grupo control de sanos (IL-8, IL-12 y VEGF). Por otro lado, se demostró correlación significativa negativa entre los índices de gravedad para NAC (PSI, CURB-65 y SMART-COP) y los niveles séricos de TNF α , IL-2, IL-4, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-15, FGF y VEGF en el grupo de NAC con DM; así mismo en dicha población, hubo correlación positiva entre el nivel sérico de glucosa e IL-12 y VEGF.

Conclusión: La ausencia de un efecto claro de la diabetes sobre la respuesta inmune evaluada mediante la expresión de múltiples biomarcadores circulantes en pacientes con NAC, sugiere que la diabetes pre-existente no se correlaciona con la respuesta inmune inmediata del paciente para la neumonía, posiblemente debido a que la respuesta generada para la neumonía es más compleja que las modestas alteraciones producidas por la diabetes *per se*. Sin embargo, es probable una asociación entre la respuesta inmune alterada en los pacientes con diabetes que desarrollan neumonía grave.

Influencia de la Diabetes Mellitus sobre el valor pronóstico de biomarcadores inmunológicos comparados con los índices de gravedad en pacientes hospitalizados con Neumonía Adquirida en la comunidad

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una de las patologías más frecuentes tanto en México como en el mundo ya que causa un gran morbilidad y mortalidad^{1,2}. La diabetes mellitus (DM) igualmente constituye un problema de salud pública en México y en el mundo, la prevalencia en México ha mostrado un incremento notable en las últimas décadas^{3,4}. Los pacientes con diabetes mellitus frecuentemente se complican con infecciones agudas y crónicas, ya que esta entidad se caracteriza desde el punto de vista inmunológico existen defectos de la inmunidad innata y adaptativa. Estudios previos han demostrado que los sujetos con NAC y diabetes tienen mayor mortalidad comparada con los pacientes con NAC sin diabetes⁵. Actualmente están disponibles escalas de gravedad de neumonía adquirida en la comunidad, las cuales ya han sido validadas, ellas constituyen un complemento al juicio clínico sobre la gravedad y pronóstico de los pacientes¹. Estas escalas no tienen en cuenta los mecanismos de respuesta inflamatoria cuyo aspecto actualmente constituye un campo de interés para entender tanto la fisiopatogenia de la NAC como su asociación con la gravedad. Así mismo, la aplicación aislada de los marcadores biológicos de gravedad tales como interleucinas proinflamatorias o reguladoras, proteína C reactiva, procalcitonina¹, pro-adrenomedulina, neopterinina y copeptina, hasta el momento no ofrecen una clara utilidad adicional a las escalas pronósticas o el mejor entendimiento de los factores asociados al desenlace de la enfermedad. Este tópico se ha investigado previamente en diferentes poblaciones, sin embargo la información en pacientes en los que coexiste diabetes es escasa. La información de que se dispone en la actualidad no es suficiente para poder determinar el desempeño de los biomarcadores de inflamación en grupos que presentan inmunocompromiso, por lo tanto el incluir población diabética en este estudio

proporciona información relevante que permitirá conocer la cinética de los biomarcadores en este tipo de población.

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una patología frecuente en nuestro país, en donde se estima que ocurren entre 200 y 400 mil casos por año y causa la muerte entre el 2 y 30% en casos hospitalizados y entre el 30 y 60% en la unidad de cuidados intensivos (UCI), así como otros informes de la literatura internacional mencionan que la mortalidad en adultos hospitalizados con NAC varía del 6-14%². La edad avanzada y la comorbilidad son factores que se han asociado con mayor mortalidad en estos casos. En términos generales la mortalidad debida a neumonía no ha mostrado disminución significativa desde la utilización rutinaria de la penicilina⁵. En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” (INER), las neumonías en general constituyeron la cuarta causa de morbilidad y mortalidad hospitalaria, con 215 casos promedio por año tomando en cuenta el periodo del 2005 al 2008; en el año 2009 ocupó la primera causa de morbilidad y mortalidad hospitalaria. En un análisis reciente sobre la prevalencia de NAC en el INER en los últimos cinco años se documenta que ésta ocupó el primer lugar de morbilidad y mortalidad. (Fuente: Departamento de Bioestadística, INER, Marzo 2016)

La diabetes mellitus (DM) constituye un problema de salud pública en México y en el mundo. La prevalencia de DM en México ha tenido un incremento notable de 1993 al año 2000, de 6.7% a 8.18% respectivamente³ y en la última encuesta nacional de salud y nutrición del 2012 se reporta un 9.17% en población adulta⁴. Se ha observado una mayor frecuencia de infecciones en pacientes con diabetes en comparación con los sujetos sin diabetes, así como mayor gravedad de dichas infecciones, en este contexto ya se ha descrito en estudios previos la asociación entre la diabetes mellitus y mayor mortalidad en NAC⁵. El componente de la hiperglucemia aguda en un paciente con NAC es un componente importante ya que si se presenta, ya sea en un paciente diabético o no, está asociada con mayor respuesta inflamatoria y con resultados clínicos adversos relacionados con este tipo de neumonía⁶. Al respecto se ha señalado que existe una disminución en los

niveles del factor 4 del complemento, disminución de la respuesta a citocinas y disminución de la actividad fagocítica y de quimiotaxis entre otras⁷. El contexto de hiperglucemia es el componente principal para la mayor frecuencia de infecciones en los pacientes diabéticos favoreciendo la disfunción inmune (por ejemplo: alteración en la función de neutrófilos, depresión del sistema anti-oxidante y de la inmunidad humoral), la micro y macro-angiopatías, neuropatía, disminución de la actividad antibacteriana a nivel urinario, alteración en la motilidad urinaria y gastrointestinal, y mayor necesidad de intervenciones médicas en este tipo de pacientes. Además de las clásicas complicaciones de la enfermedad, la DM está asociada con una respuesta reducida de las células T (Diagrama 1)⁸.

El riesgo de sepsis grave (especialmente asociada con *Streptococcus pneumoniae*) es alta en pacientes diabéticos, siendo que la disfunción de los neutrófilos está claramente involucrada en este aspecto. Por otro lado, la función antimicrobiana también está reducida por la hiperglucemia a través de la inhibición de G6PD o por desviación de NADPH en la vía del poliol; al igual mencionan que la vía AGE/RAGE/NF-kappaB está involucrada en la patogénesis de las complicaciones crónicas de la diabetes amplificando las manifestaciones sistémicas inflamatorias asociadas con las infecciones y jugando un rol en la mortalidad elevada en pacientes diabéticos con infecciones graves⁹.

La respuesta inmune humana en la NAC depende del agente causal y de la gravedad de la enfermedad, un componente importante de esta respuesta es la liberación de citocinas. Las citocinas son proteínas secretadas por células de la inmunidad adaptativa e innata, y median las funciones de éstas en el proceso de inflamación¹⁰. El papel de cada citocina en específico en la respuesta inflamatoria en la NAC no se conoce exactamente y permanece en estudio; en general, TNF-alfa e IL-6 son consideradas citocinas pro-inflamatorias e IL-10 es considerada la más importante citocina con propiedades anti-inflamatorias en esta infección. En las neumonías bacterianas, la respuesta de las citocinas está en la mayoría de los casos confinada al pulmón dañado. Sin embargo los niveles sistémicos de las

citocinas están casi siempre elevados¹¹. Un estudio que evaluó la respuesta sistémica a citocinas inflamatorias en neumonía y sepsis, documentó que ésta es heterogénea y muestra una gran sobreposición entre los casos graves y no graves, sin embargo la mortalidad es mayor cuando las citocinas proinflamatorias y anti-inflamatorias se expresan a mayores niveles¹².

Agregado a lo anterior, los monocitos y células mononucleares en personas con DM secretan menos IL-1 e IL-6 en respuesta a la estimulación por lipopolisacáridos. Aparentemente la baja producción de interleucinas es una consecuencia de un defecto intrínseco en las células de individuos con DM. Sin embargo, otros estudios reportan que el incremento de la glucosilación puede inhibir la producción de IL-10 por células mieloides, así como con el interferón gamma (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) por células T. La glucosilación también puede reducir la expresión del complejo principal de histocompatibilidad clase I (MHC) en la superficie de las células mieloides, disminuyendo así la inmunidad celular⁸.

De manera contradictoria a lo anteriormente mencionado, un estudio previo sobre la respuesta inmune y el desenlace de neumonía en pacientes con diabetes documentó que ésta se asocia a mayor riesgo de muerte, pero no debida a la respuesta inmunológica deficiente, sino más bien por el daño cardiovascular y renal previo que presentan estos pacientes¹³. Por lo que la relevancia a nivel clínico, radiológico, en la respuesta al tratamiento y en el pronóstico de la NAC cuando coexiste con la DM no está completamente dilucidada, ya que la mayoría de los estudios sobre NAC y diabetes no aportan información suficiente sobre el desenlace de la NAC¹⁴, y por lo tanto la información en este contexto es escasa y poco concluyente siendo necesario estudiar más la relación entre las citocinas y los pacientes diabéticos con neumonía.

JUSTIFICACIÓN

Los resultados de este estudio permiten proporcionar información útil referente a la respuesta inmune en el paciente con NAC en el que coexiste la diabetes. Se conjunta información clínica y de biología molecular referente a estas dos entidades ya que ambas son un problema de salud pública tanto a nivel nacional como global.

OBJETIVOS

- Comparar, en pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad diabéticos y no diabéticos, la concentración de biomarcadores inmunológicos.
- Evaluar la correlación entre biomarcadores inmunológicos y los índices de gravedad para neumonía en estos grupos de estudio.

HIPÓTESIS

- La concentración de los biomarcadores inmunológicos son diferentes en los pacientes con NAC y DM comparados con los pacientes con NAC sin DM.
- Existe una correlación entre la concentración de los biomarcadores inmunológicos y los índices de gravedad en los pacientes con NAC y diabetes.

MÉTODO

Diseño, pacientes, lugar y período de estudio.

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo de pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad y diabetes, de diciembre 2011 a mayo 2012 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”. El muestreo fue no probabilístico, por conveniencia y los

pacientes se incluyeron de forma consecutiva conforme cumplieron con los criterios de inclusión. Teniendo un total de 49 casos, correspondiendo 20 pacientes al grupo que presentó NAC más DM, y 29 pacientes del grupo de sólo NAC.

Criterios de inclusión

De acuerdo con las definiciones:

- Casos hospitalizados con diagnóstico de NAC y DM.
- Casos hospitalizados con diagnóstico de NAC no diabéticos.

Criterios de exclusión

- Historia de hospitalización durante las dos semanas previas a la admisión.
- Neumonía nosocomial.
- Neumonía por influenza.
- Que al momento del ingreso recibieran esteroides sistémicos.
- Neumonía adquirida en la comunidad en paciente con VIH.
- Pacientes con alguna otra inmunodeficiencia ya sea congénita o adquirida.
- Pacientes con patología pulmonar previa donde se afecta la arquitectura pulmonar y la expresión de los biomarcadores, como son la neumopatías intersticiales incluyendo a la fibrosis pulmonar idiopática y a las secundarias a enfermedades autoinmunes (que en este punto ya está claramente demostrada la alteración en el sistema inmune), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y cáncer pulmonar.

Al ingreso (primeras 24 hrs) se realizó la obtención de datos y la medición de los índices de gravedad; y se tomó la muestra de sangre periférica para realizar la medición los biomarcadores inmunológicos sanguíneos. Posteriormente se dio el seguimiento necesario hasta el egreso de los pacientes, para medir las variables pronósticas: días de estancia intrahospitalaria, ingreso a UCI y muerte hospitalaria.

A la par también se tomaron controles de las citocinas de sangre periférica en población sana (9 sujetos) y en controles diabéticos (8 sujetos).

Definiciones

Neumonía adquirida en la comunidad

Enfermedad aguda en la que el paciente presenta una opacidad pulmonar nueva asociada al menos a uno de los siguientes signos o síntomas: tos de reciente inicio, fiebre o hipotermia, leucocitosis o leucopenia con desviación a la izquierda, para los que no hay otra explicación y la enfermedad es la causa principal para la admisión hospitalaria y se tratará como neumonía. Esta definición excluye los casos de neumonía post-obstructiva. Se considerará neumonía adquirida en la comunidad si el paciente no tiene historia de hospitalización durante las dos semanas previas a la admisión².

Diabetes Mellitus

Se considerará diabetes mellitus si el paciente cuenta con al menos uno de los siguientes criterios:

Que el paciente proporcione el antecedente en su historia clínica y al momento del ingreso refiera que recibe insulina o se trata con hipoglucemiantes orales; y/o un valor de glucosa sérica en ayuno > 126 mg/dl en 2 ocasiones o glucosa sérica > 200 mg/dl más síntomas de poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso¹⁵.

Variables a estudiar

Variables desenlace (dependientes): Niveles de concentración de los biomarcadores inmunológicos.

Variables independientes: Índices de gravedad, sociodemográficas, características clínicas (comorbilidad, síntomas y tiempo de padecimiento), antecedentes de vacunación, características y extensión del daño radiológico, obesidad (IMC >30 Kg/m²) y desnutrición (IMC < 18.5 Kg/m² para mujeres y para hombres < 20 Kg/m²)¹⁶, niveles séricos de glucosa, resultados del estudio microbiológico, tiempo entre el inicio del padecimiento y la decisión del tratamiento y microorganismos aislados.

Medición y definición de variables

Medición de índices de gravedad

Se midieron al ingreso los siguientes índices de gravedad para neumonía: Pneumonia Severity Index - PSI¹⁷, CURB-65¹⁸ y SMART-COP¹⁹.

Para el primer caso (escala PSI), se van sumando puntos de acuerdo a la edad, género, presencia de comorbilidad asociada, alteraciones en la exploración física y en estudios de laboratorio y radiológicos. Con el puntaje obtenido los pacientes son estratificados en categorías del I al V de acuerdo con la gravedad del caso. La clase I incluye a un paciente menor de 50 años de edad sin asociación a ninguna de las siguientes condiciones comórbidas: enfermedad neoplásica, hepática, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad cerebrovascular o renal, signos vitales normales o discretamente alterados y sin trastorno del estado mental. Las clases II a la V se asignan de acuerdo con 3 variables demográficas (edad, género y residencia en asilos); 5 condiciones comórbidas; 5 hallazgos a la exploración física y 7 de laboratorio o imágenes radiográficas. La clase de riesgo I corresponde a 0 puntos, la clase II entre 1 y 70 puntos, la clase de riesgo III entre 71 y 90 puntos, para la IV 91-130 puntos y más de 130 para la clase V. El porcentaje de mortalidad de las clases I a la V es de 0.1%, 0.6%, 2.8%, 8.2% y 29.2% respectivamente. Los pacientes en riesgo clase I y II generalmente no requieren hospitalizarse, aquellos en riesgo III pueden requerir hospitalización muy breve y las clases IV y V generalmente requieren hospitalización.

El segundo índice es un sistema elaborado por la BTS (British Thoracic Society) se basa en la evaluación de cuatro variables pronósticas esenciales además de edad mayor de 65 años (CURB-65 por sus siglas en inglés): confusión, definida esta al obtener una calificación de 8 o menos en la prueba del estado mental abreviado; nitrógeno ureico mayor o igual a 20 mg/dL, frecuencia respiratoria mayor o igual a 30 por minuto y presión sistólica menor de 90 mm Hg y/o diastólica menor o igual a 60 mm Hg. Cada variable representa un punto y aquellos pacientes con dos o más de estos factores pronósticos tienen un riesgo

muy elevado de muerte y deben ser referidos inmediatamente al hospital, ya que ello decide el ingreso a la unidad de cuidados intensivos. La probabilidad de muerte de acuerdo con la suma de puntos obtenida es la siguiente: 0= 0.7%, 1= 2.1%, 2= 9.2%, 3= 14.5%, \geq 4= 40%.

El tercer índice de gravedad fue elaborado tratando de evitar la gran variabilidad de ingreso en UCI de pacientes con NAC, por lo que lo desarrollaron enfocado en la predicción de la necesidad de un soporte ventilatorio o uso de vasopresores¹⁹. Esta escala está compuesta por 8 variables clínicas y de laboratorio con diferentes puntos de corte para diferentes grupos de edad. Tras el análisis multivariante, los autores otorgaron a cada una de las 8 variables una puntuación: presión sistólica baja, 2 puntos; afectación radiográfica multilobar, 1 punto; albúmina baja, 1 punto; frecuencia respiratoria alta, 2 puntos; taquicardia, 1 punto; confusión, 1 punto; oxigenación baja, 2 puntos; pH bajo, 2 puntos, y establecieron como referencia de su escala el acrónimo SMART-COP. Los pacientes quedan así estratificados en 4 grupos de riesgo según su necesidad de soporte intensivo: bajo riesgo, 0-2 puntos; moderado riesgo, 3,4 puntos; alto riesgo, 5,6 puntos; muy alto riesgo, >6 puntos.

En términos generales, las principales ventajas de los índices de gravedad mencionados es predecir el riesgo de mortalidad y de complicaciones graves, reduciendo los costos al seleccionar pacientes de bajo riesgo evitando hospitalizaciones de los mismos de manera innecesaria y por lo tanto seleccionando de mejor manera a los pacientes más graves que requieran hospitalización y posible ingreso a la unidad de cuidados intensivos¹. Por otro lado, las principales limitaciones de estas herramientas son: la variación en los niveles de validación y precisión, particularmente en ciertos grupos de edades (los más jóvenes y los más ancianos), tienen bajo valor predictivo en neumonías virales²⁰, no toman en cuenta factores sociales que puedan influir en la decisión de hospitalización, omiten importantes comorbilidades como EPOC, estado funcional

y principalmente no toman en cuenta el estado inmunológico lo que se intenta ampliar en el presente escrito²¹.

Medición de Biomarcadores

Entendemos como biomarcadores al conjunto de citocinas e índices de inflamación medidos en el laboratorio al momento del ingreso del paciente al estudio (durante las primeras 24 h). Para el primer caso, como definición las citocinas son polipéptidos producidos por el organismo que median y regulan las reacciones inmunes e inflamatorias en respuesta a microorganismos y otros antígenos. Para fines prácticos dichas citocinas se pueden clasificar en tres categorías funcionales basadas en sus principales acciones biológicas: mediadores y reguladores de la inmunidad innata (cuadro 19), mediadores y reguladores de la inmunidad adaptativa (cuadro 21) y estimuladores de la hematopoyesis (factores estimulantes de colonias de granulocitos y/o monocitos, factor de células madres, así como IL-3 e IL-7); también es importante señalar las citocinas que tienen actividad quimiotáctica o quimiocinas (cuadro 20)²².

El análisis de las citocinas en plasma se realizó en el Departamento de Investigación en Bioquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”. En pacientes y controles se tomó una muestra de sangre en tubos “*vacutainer*” con EDTA. Mediante centrifugación se obtuvieron los plasmas y se congelaron a -70°C hasta la detección de las citocinas.

En los plasmas, se midieron los niveles de citocinas utilizando un sistema *multiplex* (Biorad, Hercules, CA, USA) sobre una plataforma *Luminex* (Austin, TX, USA.) El kit pre-fabricado para citocinas de humano (Bio-Plex Pro™ Human Cytokine Standard 27-Plex, Group I-kit) incluyó las siguientes citocinas: IL-1β, IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL -7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17A, bFGF, eotaxina, G-CSF, GM-CSF, interferón-gamma (IFN-γ), IP-10, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β, RANTES (reguladas en la activación, expresadas y secretadas en

células T normales), TNF- α , la subunidad B del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-BB) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Los ensayos Bio-Plex para citocinas se basan en un formato de inmunoanálisis de emparejado. El anticuerpo específico de cada citocina es unido de forma covalente a microesferas de poliestireno codificadas por color. Las microesferas con el anticuerpo unido, se mezclan en una placa de 96 pocillos fenestrada en el fondo con la muestra que contiene una cantidad desconocida de citocina y, alternativamente, con una solución estándar que contiene una cantidad conocida de citocina. La mezcla de reacción se detecta mediante la adición de estreptavidina-ficoeritrina, la cual se une a los anticuerpos biotinilados. El contenido de cada pocillo se adquiere en una plataforma *Luminex* usando el *software* de Bio-Rad, el cual identifica y cuantifica cada reacción específica basada en el color de la microesfera y la fluorescencia emitida. Las concentraciones desconocidas de citocinas se calculan por el software Bio-Plex Manager™, utilizando una curva estándar derivada de los estándares recombinantes que se sirven con el equipo. El software devuelve datos como intensidad media de fluorescencia y la concentración (pg /ml).

Por otro lado, se midieron otros índices de inflamación como: velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y niveles de leucocitos en el laboratorio clínico del INER mediante métodos automatizados, validados y certificados.

Microbiología

El estudio microbiológico incluye específicamente las siguientes pruebas que se realizaron de forma sistematizada a todos los pacientes:

- Dos hemocultivos de sitios de venopunción diferentes obtenidos dentro de las primeras ocho horas del ingreso ya sea a urgencias u hospitalización. Se cultivaron con métodos convencionales para microorganismos aerobios.
- Tinción de Gram y cultivo de expectoración siempre que sea posible.

- Tinción de Gram y cultivo de líquido pleural (cuando sea el caso).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se expresaron en promedio y desviación estándar o mediana y rango intercuartilar. Las comparaciones entre los grupos de interés se realizaron mediante estadística paramétrica (prueba de t de Student) o no paramétrica (U-Mann Whitney) de acuerdo sí la variable tenía una distribución normal, y para la comparación de variables categóricas se reportaron frecuencias utilizando la prueba de Ji^2 para contrastar diferencias entre DM y sin DM.

Se seleccionaron los biomarcadores de inflamación mediante el análisis bivariado anteriormente realizado de acuerdo a su significancia estadística ($p \leq 0.25$ de acuerdo al criterio de Hosmer-Lemeshow) y su plausibilidad biológica, para posteriormente realizar un análisis de correlación (prueba de Spearman) entre los niveles de concentración de los biomarcadores y el puntaje de las diferentes escalas clínicas de gravedad para neumonía, también valorándolo a nivel gráfico. Al igual se confirmaron los hallazgos obtenidos correlacionando (prueba de Spearman) el nivel de glucemia con los biomarcadores inmunológicos y los índices de gravedad para neumonía.

Para realizar el análisis anterior se utilizó el paquete estadístico STATA 10.0 (College Station, Texas, USA).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo fue aprobado por el Comité local de Investigación y Ética del INER con el código asignado: C59-11 (Figura 19).

Consentimiento informado: El formato de Consentimiento Informado contiene la información precisa explicando los objetivos del estudio, beneficios al paciente, y sus derechos, todo de acuerdo a la ley General de Salud en materia de investigación y autorizado por la Comisión de Ética del INER. Este formato fue firmado por el participante, previa lectura y explicación del mismo por parte de los investigadores responsables del proyecto, además firmaron dos testigos. La firma

de este formato, fue obtenida por el investigador responsable del estudio en el momento de que el participante fue elegible para el estudio y previo a su reclutamiento.

Únicamente se incluyeron en el estudio a personas que firmaron la carta de consentimiento informado. Los criterios de ingreso al estudio son independientes del sexo, etnicidad, y nivel socioeconómico, asegurando la inclusión de mujeres y grupos indígenas. Todos los resultados fueron manejados para garantizar la protección de los derechos individuales y mantener la confidencialidad.

Confidencialidad.- Todos los registros fueron guardados en un lugar seguro. Debido a la naturaleza de los datos el mantener la confidencialidad de la información clínica es una alta prioridad. Los cuestionarios fueron colocados en estantes accesibles solo al personal seleccionado. Los archivos computarizados tienen únicamente códigos de identificación, las claves solo son accesibles para los investigadores. Todos los reportes y publicaciones hacen referencia únicamente a datos agrupados.

La atención médica para los participantes en el estudio fue proporcionada por los investigadores responsables del estudio.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 49 casos, correspondiendo 20 pacientes al grupo que presentó neumonía adquirida en la comunidad (NAC) más diabetes mellitus (DM), y el resto de los pacientes (29) al grupo de NAC sin DM.

A continuación se muestran las características generales de la población total y se comentan de forma específica las diferencias significativas o con plausibilidad biológica encontradas al comparar el grupo de NAC+DM contra el grupo de NAC sin DM (cuadro 1): 21 pacientes (43%) pertenecen al género masculino y el resto, 28 pacientes (57%) al género femenino. En cuanto a la edad de los pacientes la media fue de 53 años con una desviación estándar (DE) de 20 años, siendo que

26 pacientes (53%) eran mayores de 50 años de edad, en este punto existió una diferencia significativa habiendo mayor cantidad de pacientes de más de 50 años de edad en el grupo de NAC+DM, en 70% al compararse con 41% del grupo de NAC sin DM, con p de 0.04. En términos generales la vacunación contra el virus de la influenza fue bajo, sólo en un 46%. Con respecto a las toxicomanías que presentaban los pacientes en 36% de los casos existía tabaquismo activo con una mediana de índice tabáquico de 3.1 (1.6-18) y alcoholismo en un 43% de la población definido como tomar 5 o más copas por ocasión y al menos una vez por semana. En la exposición a humo de leña ésta existió en un 30% con una mediana de índice de exposición de 60 (30-150) hrs/año. La mediana de días de estancia intrahospitalaria fue de 10 (7-15), existiendo una diferencia significativa habiendo más días en el grupo de NAC sin DM (10 (8.5-15.5)) al compararse con el grupo NAC+DM (8 (5-11)) con p de 0.04. Sin embargo la defunción hospitalaria se presentó en 4 pacientes (8.2%) existiendo una tendencia de ser mayor en el grupo de NAC+DM (3 pacientes, 15%) que en el grupo de NAC sin DM (1 paciente, 3.5%), con p de 0.14. En total 4 pacientes ingresaron a UCI (8.2%), siendo aparentemente más frecuente en la población sin diabetes pero sin alcanzar diferencia significativa, de estos 4 pacientes sólo 1 falleció (dicho paciente no presentaba diabetes).

Cuadro 1. Características generales de los casos acorde con el estatus de diabetes

	Población total n=49	NAC y diabetes n=20	NAC sin diabetes n=29	p
Edad ^d	53 +/- 20	58 +/- 15	50 +/-22	0.18**
Sexo	H 21 (43) M 28 (57)	H 10 (50) M 10 (50)	H 11 (38) M 18 (62)	0.4
Mayor de 50 años	26 (53)	14 (70)	12 (41)	0.04***
Vacuna contra influenza	17 (46) n=37	8 (57) n=14	9 (39) n=23	0.28
Tabaquismo activo	17 (36) n=47	6 (30) n=20	11 (41) n=27	0.44
Índice tabáquico ^a	3.1 (1.6-18) n=17	12 (3-45) n=6	3 (1-10) n=11	0.11
Alcoholismo*	19 (43) n=44	9 (53) n=17	10 (37) n=27	0.29
Exposición a humo de leña	13 (30) n=44	6 (33) n=18	7 (27) n=26	0.64
Índice de exposición a humo de leña ^a	60 (30-150) n=13	39 (24-150) n=6	80 (60-490) n=7	0.31

Días de estancia hospitalaria ^a	10 (7-15) n=45	8 (5-11) n=17	10 (8.5-15.5) n=28	0.04***
Muerte	4 (8.2)	3 (15)	1 (3.5)	0.14**
Ingreso a UCI	4 (8.2)	1 (5)	3 (10.3)	0.5

Los resultados están en frecuencias y porcentajes, excepto cuando se indique otra forma de resumen de los datos

^a Los resultados están en mediana (rango intercuartil)

^b Los resultados están en media (desviación estándar)

* Definido como tomar 5 o más copas por ocasión y al menos una vez por semana

** $p \leq 0.25$

*** $p \leq 0.05$

Valorando las comorbilidades estudiadas (cuadro 2) tanto la hipertensión arterial sistémica (HTAS) como la presencia de enfermedades neurológicas fueron más frecuentes de manera significativa (con p de 0.006 y de 0.03 de forma respectiva) en el grupo de NAC+DM, presentándose en un 60% y en un 25% al compararse con el grupo de NAC sin DM con un 21% y un 4% de manera respectiva. Al valorar el resto de las comorbilidades de relevancia clínica para el enfoque de neumonía (como: asma, cardiopatía, obesidad, enfermedad renal, EPOC, entre otras) no existió ninguna diferencia significativa en los grupos de interés.

Cuadro 2. Tipo y frecuencia de comorbilidades presentes en los casos acorde con el estatus de la diabetes

	Población total n=49	NAC y diabetes n=20	NAC sin diabetes n=29	p
Hipertensión arterial sistémica	18 (37.5) n= 48	12 (60) n=20	6 (21) n=28	0.006**
Enfermedades Neurológicas	6 (13) n=47	5 (25) n=20	1 (4) n=27	0.03**
Asma	Si 1 (2)	Si 1 (5)	Si 0 (0)	0.22*
Cardiopatía	5 (10.6) n=47	3 (15) n=20	2 (7.4) n=27	0.4
Obesidad (IMC>30)	14 (28.6)	5 (25)	9 (31)	0.65
Enfermedad Renal	3 (6.4) n=47	2 (10) n=20	1 (3.7) n=27	0.38
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2 (6) n=33	1 (7) n=15	1 (6) n=18	0.89

Los resultados están en frecuencias y porcentajes

* $p \leq 0.25$

** $p \leq 0.05$

Los signos vitales (cuadro 3) que tuvieron relevancia al mostrar diferencias significativas en los dos grupos analizados fue la presión arterial sistólica siendo más baja en los pacientes con NAC sin diabetes con una media de 110.8+/-16.5 al compararse con 123.3+/-22.3 del grupo NAC+DM (p de 0.03). Y la frecuencia cardiaca que mostró ser más elevada en el grupo de NAC sin diabetes con una mediana de 113 (103-120) al compararse con 94 (86-112) del otro grupo (p de

0.001). El resto de signos y síntomas no mostraron diferencias significativas.

Cuadro 3. Frecuencia y tipo de síntomas y signos en los pacientes con NAC de acuerdo al estatus de diabetes

	Población total n=49	NAC y diabetes n=20	NAC sin diabetes n=29	p
Dolor de garganta	18 (36.7)	7 (35)	11 (37.9)	0.83
Tos	43 (88)	19 (95)	24 (83)	0.19*
Expectoración	36 (73.4)	16 (80)	20 (69)	0.38
Disnea	43 (87.8)	18 (90)	25 (86.2)	0.69
Ortopnea	14 (28.6)	7 (35)	7 (24.1)	0.41
Sibilancias	16 (32.7)	7 (35)	9 (31)	0.77
Dolor torácico	27 (55)	13 (65)	14 (48)	0.24*
Hemoptisis	4 (8.2)	1 (5)	3 (10.3)	0.5
Fiebre al interrogatorio	35 (71.4)	13 (65)	22 (75.9)	0.41
Calosfríos	29 (59.1)	11 (55)	18 (62.1)	0.62
Mialgias y/o artralgias	22 (44.9)	8 (40)	14 (48.3)	0.56
Pérdida de peso	16 (32.7)	8 (40)	8 (27.6)	0.36
Coriza	9 (18.4)	5 (25)	4 (13.8)	0.31
Cefalea	25 (51)	9 (45)	16 (55.2)	0.48
Nauseas y/o vómito	11 (22.5)	5 (25)	6 (20.7)	0.72
Ataque al estado general	33 (67)	16 (80)	17 (59)	0.11*
TA sistólica (mmHg) ^b	116 +/- 19.9	123.3 +/- 22.3	110.8 +/- 16.5	0.03**
TA diastólica (mmHg) ^b	68.3 +/- 10.6	69.9 +/- 9.8	67.1 +/- 11.2	0.38
FC (lats/min) ^a	109 (95-119)	94 (86-112)	113 (103-120)	0.001**
FR (resps/min) ^a	24 (22-29)	24 (22-28.5)	24 (22-29.5)	0.88
Temperatura (°C) ^b	37.2 +/- 0.89	37 +/- 0.84	37.4 +/- 0.9	0.14*
Saturación de Oxígeno (%) ^a	86.5 (82-90)	87 (82.5-91.5)	86.5 (81-89.5)	0.54

Los resultados están en frecuencias y porcentajes

^a Los resultados están en mediana (rango intercuartilar)

^b Los resultados están en media (desviación estándar)

* p ≤ 0.25

** p ≤ 0.05

En los resultados básicos de laboratorio clínico (cuadro 4) no se encontraron diferencias significativas entre las dos poblaciones a excepción de la diferencia esperada de la glucosa sérica (mgs/dl) teniendo la población diabética una mediana de 183 (128.5-255) a diferencia de la población no diabética con 109.5 (98-113.5) con p de 0.0007.

Cuadro 4. Resultados de laboratorio clínico en pacientes con NAC de acuerdo al estatus de diabetes

	Población total n=49	NAC y diabetes n=20	NAC sin diabetes n=29	p
Hemoglobina (g/dl) ^a	13.9 (12.9-15.4)	13.9 (12.1-15.1)	14.3 (13.1-15.7)	0.57
Hematocrito (%) ^a	42 (38.3-46.1)	42 (36.3-45)	43.1 (39.5-47.1)	0.83
Plaquetas (10 ³ /uL) ^b	244.6 +/- 97	261.5 +/- 108.5	232.9 +/- 90.1	0.32
Glucosa (mg/dL) ^a	113 (98-167.5)	183 (128.5-255)	109.5 (98-113.5)	<0.001**
Urea (mg/dL) ^a	25.8 (19-41.5)	31.9 (20.5-43.5)	21.7 (18.5-39.5)	0.23*
BUN (mg/dL) ^a	11.8 (9-19)	15 (9.5-20.5)	10 (8.5-17)	0.13*
Creatinina (mg/dL) ^a	0.82 (0.62-1.05)	0.84 (0.58-1.21)	0.8 (0.7-1)	0.99
Ácido Úrico (mg/dL) ^a	4.9 (4.1-6.1)	4.4 (3.5-6.2)	4.9 (4.3-6)	0.37
Sodio (mmol/L) ^b	135.4 +/- 3.5	135.1 +/- 3.9	135.6 +/- 3.3	0.57

Cloro (mmol/L) ^o	102 +/- 4.5	100.7 +/- 4.7	103 +/- 4.2	0.08*
Potasio (mmol/L) ^a	3.9 (3.6-4.3)	3.9 (3.6-4.3)	3.9 (3.6-4.2)	0.86
Proteínas (g/dL) ^b	6.4 +/- 0.87	6.7 +/- 0.75	6.3 +/- 0.93	0.13*
Albumina (g/dL) ^b	3.1 +/- 0.7	3 +/- 0.6	3.1 +/- 0.8	0.62
Bilirrubina Total (mg/dL) ^a	0.82 (0.58-1.14)	0.74 (0.55-1.13)	0.83 (0.61-1.23)	0.71
TGO (U/L) ^a	27 (21-40)	27 (19-43)	27 (21-35)	0.91
TGP (U/L) ^a	23 (14-39)	20 (14-39)	24 (15-39)	0.62
DHL (U/L) ^a	194 (149-246)	176 (136-262)	203 (169-242)	0.29
FA (U/L) ^a	90 (71-108)	95 (84-108)	88 (70-111)	0.75
CPK (U/L) ^a	54 (26-141)	40 (24-160)	59 (32-140)	0.64
pH ^a	7.46 (7.43-7.49)	7.47 (7.44-7.51)	7.45 (7.43-7.49)	0.31
PaCO2 (mmHg) ^a	26.8 (25.1-31.5)	25.6 (25-30.6)	27.7 (25.6-32)	0.41
PaO2 (mmHg) ^a	51.6 (47-58.1)	51 (46.3-56.6)	52.1 (47-62.6)	0.41
SO2 (%) ^a	87 (84-91)	87 (84-90)	88 (82-91)	0.92
Bicarbonato (mmol/L) ^a	19.7 (18.3-21.8)	19.9 (18.5-22.7)	19.5 (18.3-20.7)	0.27
Exceso de Base ^a	-3.2 (-4.6 a -1.5)	-2.5 (-4.4 a -0.3)	-3.5 (-4.8 a -2.2)	0.11*
Lactato (mmol/L) ^a	0.9 (0.7-1.5)	1 (0.8-1.7)	0.8 (0.7-1.1)	0.06*
Índice de oxigenación ^b	229 +/- 44	232 +/- 41	227 +/- 46	0.68

^a Los resultados están en mediana (rango intercuartilar)

^b Los resultados están en media (desviación estándar)

* p ≤ 0.25

** p ≤ 0.05

En los resultados de radiología (cuadro 5) se puede observar que la presencia de consolidación multifocal bilateral se presentó con mayor frecuencia en el grupo de NAC sin diabetes a razón de 28% al compararse con 5% de la población de NAC y diabetes teniendo significancia estadística con p de 0.04. Siendo que la consolidación focal presentó una tendencia de ser mayor en el grupo de NAC y diabetes con 85% al compararse con 69% del grupo NAC sin diabetes con p de 0.19. En los pacientes que tuvieron derrame pleural no existió diferencia significativa en los grupos de interés presentándose en 8 pacientes (16%) de la población total.

Cuadro 5. Características radiológicas de los pacientes acorde al estatus de la diabetes

	Población total n=49	NAC y diabetes n=20	NAC sin diabetes n=29	p
Consolidación focal	37 (76)	17 (85)	20 (69)	0.19*
Consolidación multifocal unilateral	3 (6)	2 (10)	1 (3)	0.34
Consolidación multifocal bilateral	9 (18)	1 (5)	8 (28)	0.04**
Derrame Pleural	8 (16)	3 (15)	5 (17)	0.83

Los resultados están en frecuencias y porcentajes

* p ≤ 0.25

** p ≤ 0.05

En los resultados de los índices de gravedad (cuadros 6 y 7) observamos que solo existe una tendencia de presentar mayor gravedad utilizando puntos PSI en la población diabética, 82 puntos (61-101.5) contra 55 puntos (29-114) en la

población sin diabetes, p de 0.25. Por otra parte, si tomamos en cuenta de forma dicotómica el porcentaje de pacientes a partir del valor de cada índice de gravedad que predice más mortalidad y que sugiere la hospitalización del paciente observamos lo siguiente en la población total: 30.6% en la escala PSI y puntos PSI, 46.9% en la escala CURB-65 y 26.5% en la escala SMART-COP; existiendo solo una tendencia al utilizar la escala de CURB-65 de forma dicotómica de encontrar mayor gravedad en la población de NAC con diabetes a razón de 60% al compararse con 37.9% de la población sin diabetes con p de 0.2.

Cuadro 6. Índices de gravedad para NAC en la población total y acorde con el estatus de la diabetes

	Población total n=49	NAC y diabetes n=20	NAC sin diabetes n=29	p
Clase PSI	I 7 (14.3) II 18 (36.7) III 9 (18.4) IV 13 (26.5) V 2 (4.1)	I 3 (15) II 4 (20) III 7 (35) IV 5 (25) V 1 (5)	I 4 (13.8) II 14 (48.28) III 2 (7) IV 8 (27.6) V 1 (3.5)	0.36
Puntos PSI ^a	70 (34-103)	82 (61-101.5)	55 (29-114)	0.25*
CURB-65	0 17 (34.6) 1 9 (18.3) 2 14 (28.5) 3 8 (16.3) 4 1 (2) 5 ----	0 6 (30) 1 2 (10) 2 8 (40) 3 4 (20) 4 ---- 5 ----	0 11 (37.9) 1 7 (24.1) 2 6 (20.6) 3 4 (13.7) 4 1 (3.4) 5 ----	0.56
SMART-COP ^a	3 (3-5)	3 (3-4.5)	4 (3-5)	0.74

Los resultados están en frecuencias y porcentajes

^a Los resultados están en mediana (rango intercuartilar)

* p ≤ 0.25

Cuadro 7. Índices de gravedad para NAC dicotomizados, acorde con el estatus de la diabetes

	Población total n=49	NAC y diabetes n=20	NAC sin diabetes n=29	p
Clase PSI (>=IV)	15 (30.6)	6 (30)	9 (31)	0.93
Puntos PSI (>=91)	15 (30.6)	6 (30)	9 (31)	0.93
CURB-65 (>=2)	23 (46.9)	12 (60)	11 (37.9)	0.2*
SMART-COP (>=5) (n=29)	13 (26.5)	5 (25)	8 (27.5)	0.84

Los resultados están en frecuencias y porcentajes

* p ≤ 0.25

El análisis de los datos de la distribución y comparación de los biomarcadores de inflamación en las poblaciones de interés para obtener los valores significativos (≤ 0.05) o con tendencia para ello (≤ 0.25) se propuso de la siguiente forma, primero se analizó la distribución de los biomarcadores en el población total así como en las poblaciones de NAC con diabetes y NAC sin diabetes (cuadro 8),

encontrando sólo una tendencia de que la IL-13 tiene mayor expresión en la población diabética con NAC.

Cuadro 8. Niveles de biomarcadores en los casos de NAC acorde al estatus de diabetes

Características	Población Total		NAC y diabetes		NAC sin diabetes		p
	n	Mediana (RIQ)	n	Mediana (RIQ)	n	Mediana (RIQ)	
VSG	28	32 (23.5-34.5)	14	32 (22-35)	14	31 (24-34)	0.92
PCR	33	11.6 (3.3-26.3)	13	11.6 (3.4-30.7)	20	11.9 (2.9-21.5)	0.74
INF-gamma	49	306.4 (215.6-427.9)	20	286.7 (219.4-441)	29	327.7 (213.5-427.9)	0.95
TNF-alfa	49	24.2 (13-37.3)	20	23.4 (16.3-45.2)	29	24.2 (12-36.2)	0.42
IL-1b	49	1.8 (1-3.1)	20	2.1 (1.1-3.8)	29	1.6 (1-3)	0.53
IL-1Ra	49	99.1 (50.7-193.6)	20	97.4 (53-195.4)	29	105.9 (47.4-193.6)	0.91
IL-2	49	35.7 (23.8-47.2)	20	36.1 (25.8-47.3)	29	34 (22.7-41.6)	0.58
IL-4	49	7.4 (5.5-10.3)	20	7 (5.4-10.6)	29	7.3 (5.4-9.3)	0.95
IL-5	49	12.8 (9.4-17.7)	20	12.9 (9.5-20.7)	29	12.8 (8.6-16.2)	0.44
IL-6	49	48.1 (24.1-143.9)	20	53.6 (12.5-127.2)	29	45.1 (27.1-222.5)	0.63
IL-7	49	8.6 (3.2-15.9)	20	8.3 (3.1-14.5)	29	9 (3.2-19.6)	0.68
IL-8	49	81.1 (52.2-114)	20	84.6 (51.5-127.7)	29	78.7 (53.4-104.5)	0.62
IL-9	49	10.3 (5.4-18.5)	20	10.6 (4.5-16.3)	29	10.3 (6.4-18.5)	0.69
IL-10	49	8.7 (3.6-16.1)	20	8.3 (3.2-17)	29	8.9 (4.1-15.5)	0.92
IL-12	49	12.1 (6.2-23.6)	20	13.5 (7-24.8)	29	12.1 (5.3-23)	0.49
IL-13	49	28.6 (11.5-42.5)	20	31.4 (14.4-47.6)	29	27.8 (8.9-42.5)	0.25*
IL-15	49	23.6 (16.5-32.3)	20	27.1 (16-36.7)	29	20.5 (18.5-28)	0.52
IL-17	49	98.6 (57-121.5)	20	105.3 (68.7-124.5)	29	98.6 (30.8-118)	0.36
Eotaxina	49	59.7 (36.5-87.8)	20	67 (49.3-90.1)	29	57.4 (35.1-80.2)	0.31
FGF	49	34.6 (23.7-45.5)	20	34.8 (24.9-45.7)	29	34.6 (21.3-40.9)	0.32
G-CSF	49	67.7 (46.3-96.5)	20	57.8 (34.9-100.3)	29	71.3 (51.7-86.5)	0.35
GM-CSF	49	21.9 (14.7-40.7)	20	23.9 (13.1-49.7)	29	21.1 (18.4-35.9)	0.49
IP-10	49	931.9 (485.5-1877.9)	20	896.5 (442.7-2789.3)	29	931.9 (541.3-1460.8)	0.76
MCP-1 (MAP)	49	93.6 (66.3-149.7)	20	93.7 (55-224.6)	29	93.6 (74.6-148.7)	0.88
MIP-1a	49	2.1 (1.4-2.7)	20	1.8 (1.4-4)	29	2.1 (1.4-2.7)	0.98
MIP-1b	49	78.9 (54-112.6)	20	93.7 (50.1-116.4)	29	78 (58.2-101.2)	0.73
PDGF-bb	49	2020.6 (798.3-3060.7)	20	2070.4 (809.5-3163.9)	29	1972.4 (798.3-2795.2)	0.69
RANTES	49	3581.6 (1436.8-6820.3)	20	2787.3 (1202.2-7600.3)	29	4035.8 (1739.1-6599.2)	0.58
VEGF	49	97.1 (57.3-119.3)	20	114.3 (58.1-166.3)	29	84.9 (57.3-230.7)	0.68
Leucocitos Totales	49	11500 (9300-15100)	20	11800 (9150-15250)	29	11500 (9500-15100)	0.91

Los resultados están en mediana (rango intercuartilar)

* p < 0.25

A la par se valoró dicha distribución en los controles sanos utilizados (cuadro 9), es decir diabéticos sin neumonía y sanos (sujetos sin neumonía ni diabetes), donde se encontró de forma significativa que la IL-15 está más elevada en los controles diabéticos y cuatro tendencias de que la IL-6, IL-7, IL-8 y VEGF también están más elevadas en los controles diabéticos.

Cuadro 9. Niveles de biomarcadores entre el grupo control con diabetes y los controles sanos

	Diabetes Control n=8	Sanos n=9	p
INF-gamma	325.3 (206.4-561.3)	293.7 (268.8-307.9)	0.47
TNF-alfa	19.4 (10.9-54.3)	19.7 (14.2-21.2)	0.81
IL-1b	2.2 (1.1-4.4)	1.8 (1.1-2.2)	0.63
IL-1Ra	126.4 (40.8-210.9)	93.4 (41.9-104.7)	0.44
IL-2	30.4 (25.3-52.5)	31.7 (29.2-33.9)	0.96
IL-4	6.8 (4.4-10.9)	5.7 (5.5-6.2)	0.44
IL-5	14.7 (7.8-27.2)	11.8 (10.2-12.9)	0.44
IL-6	62.2 (30.4-113.9)	22.1 (15-72.9)	0.21*
IL-7	17.3 (9.4-38.4)	10.4 (6.9-12.5)	0.1*
IL-8	73.7 (51.3-123.5)	51.8 (47.6-67.6)	0.24*
IL-9	5.9 (3.4-18)	6.9 (4.9-7.7)	0.77
IL-10	4.9 (2.8-22)	4.4 (3.8-5.1)	0.77
IL-12	11.2 (3.8-40.7)	6.3 (3.7-11.9)	0.31
IL-13	31.4 (19.1-52.7)	23.3 (18.4-29.7)	0.33
IL-15	21.9 (18.9-35.2)	17.9 (16.4-21.2)	0.04**
IL-17	98.8 (61.3-145.6)	107.2 (80-115.2)	0.7
Eotaxina	74.4 (52.3-87.1)	72.9 (65-79.8)	0.84
FGF	29.6 (13.3-49.6)	28.4 (22.5-36)	0.92
G-CSF	65.6 (45.9-172.8)	50.5 (37.8-100.2)	0.5
GM-CSF	22.3 (16.6-43.4)	23.1 (16.4-24.5)	0.56
IP-10	599.9 (461.9-723.2)	771 (414.2-833.6)	0.5
MCP-1 (MAP)	81.9 (53.2-163.1)	80 (62-97.3)	0.84
MIP-1a	1.9 (1.2-3.6)	1.6 (1.1-1.9)	0.53
MIP-1b	56.5 (25.6-65.9)	79.1 (55.7-113.9)	0.21
PDGF-bb	1866.2 (364.4-3712.4)	1994.1 (1316.9-2334.7)	0.77
RANTES	1003.7 (691.8-4580.3)	1933.1 (1198.9-2941.9)	0.7
VEGF	110.7 (67.1-308.9)	55.4 (38.6-87.2)	0.06*

Los resultados están en mediana (rango intercuartilar)

* $p \leq 0.25$

** $p \leq 0.05$

Posteriormente se realizó el análisis bivariado de todas las comparaciones posibles entre estas poblaciones comentadas, siendo la primera comparación entre la población de NAC sin diabetes y el grupo de sanos (cuadro 10), encontrando dos biomarcadores que de forma significativa mostraron mayor expresión en la población con NAC sin diabetes (IL-8 y RANTES) y ocho biomarcadores que presentaron tendencia de igual forma de estar más elevados en la población con NAC sin diabetes (IL-4, IL-9, IL-10, IL-12, IL-15, MCP-1 MAP, MIP-1a y VEGF).

Cuadro 10. Niveles de biomarcadores inmunológicos en el grupo con NAC sin diabetes y los controles sanos

	NAC sin diabetes n=29	Sanos n=9	P
INF-gamma	327.7 (213.5-427.9)	293.7 (268.8-307.9)	0.54
TNF-alfa	24.2 (12-36.2)	19.7 (14.2-21.2)	0.55
IL-1b	1.6 (1-3)	1.8 (1.1-2.2)	0.98
IL-1Ra	105.9 (47.4-193.6)	93.4 (41.9-104.7)	0.39
IL-2	34 (22.7-41.6)	31.7 (29.2-33.9)	0.32

IL-4	7.3 (5.4-9.3)	5.7 (5.5-6.2)	0.06*
IL-5	12.8 (8.6-16.2)	11.8 (10.2-12.9)	0.45
IL-6	45.1 (27.1-222.5)	22.1 (15-592)	0.35
IL-7	9 (3.2-19.6)	10.4 (6.9-12.5)	0.71
IL-8	78.7 (53.4-104.5)	51.8 (47.6-67.6)	0.04**
IL-9	10.3 (6.4-18.5)	6.9 (4.9-7.7)	0.11*
IL-10	8.9 (4.1-15.5)	4.4 (3.8-5.1)	0.08*
IL-12	12.1 (5.3-23)	6.3 (3.7-11.9)	0.11*
IL-13	27.8 (8.9-42.5)	23.3 (18.4-29.7)	0.61
IL-15	20.5 (18.5-28)	17.9 (16.4-21.2)	0.16*
IL-17	98.6 (30.8-118)	107.2 (80-115.2)	0.74
Eotaxina	57.4 (35.1-80.2)	72.9 (65-79.8)	0.41
FGF	34.6 (21.3-40.9)	28.4 (22.5-36)	0.51
G-CSF	71.3 (51.7-86.5)	50.5 (37.8-100.2)	0.54
GM-CSF	21.1 (18.4-35.9)	23.1 (16.4-24.5)	0.37
IP-10	931.9 (541.3-1460.8)	771 (414.2-833.6)	0.27
MCP-1 (MAP)	93.6 (74.6-148.7)	80 (62-97.3)	0.21*
MIP-1a	2.1 (1.4-2.7)	1.6 (1.1-1.9)	0.1*
MIP-1b	78 (58.2-101.2)	79.1 (55.7-113.9)	0.95
PDGF-bb	1972.4 (798.3-2795.2)	1994.1 (1316.9-2334.7)	0.77
RANTES	4035.8 (1739.1-6599.2)	1933.1 (1198.9-2941.9)	0.05**
VEGF	84.9 (57.3-230.7)	55.4 (38.6-87.2)	0.08*

Los resultados están en mediana (rango intercuartilar)

* $p \leq 0.25$

** $p \leq 0.05$

La segunda comparación fue entre la población NAC con diabetes y el grupo de sanos (cuadro 11), encontrando tres biomarcadores que de forma significativa mostraron mayor elevación en la población de NAC con diabetes (IL-8, IL-12 y VEGF) y siete biomarcadores con tendencia de igual forma de mayor elevación en la población de NAC con diabetes (TNF-alfa, IL-2, IL-4, IL-13, IL-15, FGF y MIP-1a).

Cuadro 11. Niveles de biomarcadores inmunológicos en el grupo de casos con NAC y diabetes y controles sanos

	NAC y diabetes n=20	Sanos n=9	P
INF-gamma	286.7 (219.4-441)	293.7 (268.8-307.9)	0.74
TNF-alfa	23.4 (16.3-45.2)	19.7 (14.2-21.2)	0.23*
IL-1b	2.1 (1.1-3.8)	1.8 (1.1-2.2)	0.47
IL-1Ra	97.4 (53-195.4)	93.4 (41.9-104.7)	0.33
IL-2	36.1 (25.8-47.3)	31.7 (29.2-33.9)	0.22*
IL-4	7 (5.4-10.6)	5.7 (5.5-6.2)	0.13*
IL-5	12.9 (9.5-20.7)	11.8 (10.2-12.9)	0.32
IL-6	53.6 (12.5-127.2)	22.1 (15-72.9)	0.85
IL-7	8.3 (3.1-14.5)	10.4 (6.9-12.5)	0.74
IL-8	84.6 (51.5-127.7)	51.8 (47.6-67.6)	0.04**
IL-9	10.6 (4.5-16.3)	6.9 (4.9-7.7)	0.32
IL-10	8.3 (3.2-17)	4.4 (3.8-5.1)	0.27
IL-12	13.5 (7-24.8)	6.3 (3.7-11.9)	0.03**
IL-13	31.4 (14.4-47.6)	23.3 (18.4-29.7)	0.18*
IL-15	27.1 (16-36.7)	17.9 (16.4-21.2)	0.11*
IL-17	105.3 (68.7-124.5)	107.2 (80-115.2)	0.46
Eotaxina	67 (49.3-90.1)	72.9 (65-79.8)	0.85
FGF	34.8 (24.9-45.7)	28.4 (22.5-36)	0.22*
G-CSF	57.8 (34.9-100.3)	50.5 (37.8-100.2)	0.94
GM-CSF	23.9 (13.1-49.7)	23.1 (16.4-24.5)	0.35

IP-10	896.5 (442.7-2789.3)	771 (414.2-833.6)	0.37
MCP-1 (MAP)	93.7 (55-224.6)	80 (62-97.3)	0.37
MIP-1a	1.8 (1.4-4)	1.6 (1.1-1.9)	0.16*
MIP-1b	93.7 (50.1-116.4)	79.1 (55.7-113.9)	0.77
PDGF-bb	2070.4 (809.5-3163.9)	1994.1 (1316.9-2334.7)	0.88
RANTES	2787.3 (1202.2-7600.3)	1933.1 (1198.9-2941.9)	0.29
VEGF	114.3 (58.1-166.3)	55.4 (38.6-87.2)	0.03**

Los resultados están en mediana (rango intercuartilar)

* $p \leq 0.25$

** $p \leq 0.05$

La tercera comparación fue entre la población NAC sin diabetes y el grupo control de diabéticos (cuadro 12), encontrando un biomarcador que de forma significativa mostró mayor expresión en la población de NAC sin diabetes (MIP-1b), tres biomarcadores con tendencia de mayor expresión en la misma población de NAC sin diabetes (IL-9, IP-10 y RANTES) y un biomarcador con tendencia de mayor expresión pero en la población de los controles diabéticos (IL-7).

Cuadro 12. Niveles de biomarcadores en los casos con NAC sin diabetes y el grupo control de diabetes

	NAC sin diabetes n=29	Diabetes Control n=8	P
INF-gamma	327.7 (213.5-427.9)	325.3 (206.4-561.3)	0.89
TNF-alfa	24.2 (12-36.2)	19.4 (10.9-54.3)	0.91
IL-1b	1.6 (1-3)	2.2 (1.1-4.4)	0.83
IL-1Ra	105.9 (47.4-193.6)	126.4 (40.8-210.9)	0.94
IL-2	34 (22.7-41.6)	30.4 (25.3-52.5)	0.94
IL-4	7.3 (5.4-9.3)	6.8 (4.4-10.9)	0.71
IL-5	12.8 (8.6-16.2)	14.7 (7.8-27.2)	0.63
IL-6	45.1 (27.1-222.5)	62.2 (30.4-113.9)	1
IL-7	9 (3.2-19.6)	17.3 (9.4-38.4)	0.07*
IL-8	78.7 (53.4-104.5)	73.7 (51.3-123.5)	0.91
IL-9	10.3 (6.4-18.5)	5.9 (3.4-18)	0.21*
IL-10	8.9 (4.1-15.5)	4.9 (2.8-22)	0.49
IL-12	12.1 (5.3-23)	11.2 (3.8-40.7)	0.89
IL-13	27.8 (8.9-42.5)	31.4 (19.1-52.7)	0.51
IL-15	20.5 (18.5-28)	21.9 (18.9-35.2)	0.61
IL-17	98.6 (30.8-118)	98.8 (61.3-145.6)	0.57
Eotaxina	57.4 (35.1-80.2)	74.4 (52.3-87.1)	0.31
FGF	34.6 (21.3-40.9)	29.6 (13.3-49.6)	0.82
G-CSF	71.3 (51.7-86.5)	65.6 (45.9-172.8)	0.78
GM-CSF	21.1 (18.4-35.9)	22.3 (16.6-43.4)	0.97
IP-10	931.9 (541.3-1460.8)	599.9 (461.9-723.2)	0.13*
MCP-1 (MAP)	93.6 (74.6-148.7)	81.9 (53.2-163.1)	0.56
MIP-1a	2.1 (1.4-2.7)	1.9 (1.2-3.6)	0.71
MIP-1b	78 (58.2-101.2)	56.5 (25.6-65.9)	0.05**
PDGF-bb	1972.4 (798.3-2795.2)	1866.2 (364.4-3712.4)	0.94
RANTES	4035.8 (1739.1-6599.2)	1003.7 (691.8-4580.3)	0.06*
VEGF	84.9 (57.3-230.7)	110.7 (67.1-308.9)	0.55

Los resultados están en mediana (rango intercuartilar)

* $p < 0.25$

** $p \leq 0.05$

Y por último, la cuarta comparación fue entre la población NAC con diabetes y el grupo control de diabéticos (cuadro 13), encontrando un biomarcador que de forma significativa mostró estar más elevado en la población de los controles diabéticos (IL-7) y tres biomarcadores que presentaron tendencia de mayor elevación en la población de NAC con diabetes (IP-10, MIP-1b y RANTES).

Cuadro 13. Niveles de biomarcadores en el grupo con NAC y diabetes y el grupo control de diabetes

	NAC y diabetes n=20	Diabetes Control n=8	P
INF-gamma	286.7 (219.4-441)	325.3 (206.4-561.3)	0.87
TNF-alfa	23.4 (16.3-45.2)	19.4 (10.9-54.3)	0.59
IL-1b	2.1 (1.1-3.8)	2.2 (1.1-4.4)	0.91
IL-1Ra	97.4 (53-195.4)	126.4 (40.8-210.9)	0.91
IL-2	36.1 (25.8-47.3)	30.4 (25.3-52.5)	0.72
IL-4	7 (5.4-10.6)	6.8 (4.4-10.9)	0.62
IL-5	12.9 (9.5-20.7)	14.7 (7.8-27.2)	0.91
IL-6	53.6 (12.5-127.2)	62.2 (30.4-113.9)	0.57
IL-7	8.3 (3.1-14.5)	17.3 (9.4-38.4)	0.03**
IL-8	84.6 (51.5-127.7)	73.7 (51.3-123.5)	0.72
IL-9	10.6 (4.5-16.3)	5.9 (3.4-18)	0.54
IL-10	8.3 (3.2-17)	4.9 (2.8-22)	0.64
IL-12	13.5 (7-24.8)	11.2 (3.8-40.7)	0.77
IL-13	31.4 (14.4-47.6)	31.4 (19.1-52.7)	0.87
IL-15	27.1 (16-36.7)	21.9 (18.9-35.2)	1
IL-17	105.3 (68.7-124.5)	98.8 (61.3-145.6)	0.93
Eotaxina	67 (49.3-90.1)	74.4 (52.3-87.1)	0.72
FGF	34.8 (24.9-45.7)	29.6 (13.3-49.6)	0.38
G-CSF	57.8 (34.9-100.3)	65.6 (45.9-172.8)	0.38
GM-CSF	23.9 (13.1-49.7)	22.3 (16.6-43.4)	0.89
IP-10	896.5 (442.7-2789.3)	599.9 (461.9-723.2)	0.24*
MCP-1 (MAP)	93.7 (55-224.6)	81.9 (53.2-163.1)	0.72
MIP-1a	1.8 (1.4-4)	1.9 (1.2-3.6)	0.97
MIP-1b	93.7 (50.1-116.4)	56.5 (25.6-65.9)	0.12*
PDGF-bb	2070.4 (809.5-3163.9)	1866.2 (364.4-3712.4)	0.61
RANTES	2787.3 (1202.2-7600.3)	1003.7 (691.8-4580.3)	0.09*
VEGF	114.3 (58.1-166.3)	110.7 (67.1-308.9)	0.83

Los resultados están en mediana (rango intercuartilar)

* $p \leq 0.25$

** $p \leq 0.05$

En esta primera parte del análisis, a pesar de no haber biomarcadores con diferencias significativas al comparar directamente las dos poblaciones de interés (NAC con diabetes y la de sólo NAC) más que sólo una tendencia de estar la IL-13 más elevada en la población de NAC con diabetes, sí existieron biomarcadores con diferencias significativas al valorar cada población de interés con los grupos controles (sanos y diabéticos), observándose mayor concentración de tres biomarcadores (IL-8, IL-12 y VEGF) en la población de NAC con diabetes al compararse con los controles sanos, y de igual forma presentándose mayor

contracción de dos biomarcadores (IL-8 y RANTES) en la población de NAC sin diabetes al compararse con dichos controles sanos; no así al utilizar el grupo control de diabéticos mostrando sólo un biomarcador (IL-7) con mayor concentración en la población de controles de diabéticos al compararse con la población de NAC con diabetes, y otro biomarcador (MIP-1b) con mayor concentración en la población de NAC sin diabetes al compararse con el grupo de controles diabéticos.

Por lo tanto, de todas las comparaciones realizadas en total se obtuvieron los siguientes biomarcadores que presentaron alguna diferencia significativa ($p \leq 0.05$): IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, MIP-1b, RANTES y VEGF. Y los siguientes que presentaron por lo menos una tendencia de diferencia ($p \leq 0.25$): TNF-alfa, IL-2, IL-4, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, FGF, IP-10, MCP-1 (MAP) y MIP-1a. Concluyéndose que en términos generales dichas citocinas muestran mayor concentración conforme se va agregando la DM y/o la NAC.

Con los anteriores biomarcadores señalados se hizo un análisis posterior de correlación con las tres escalas de gravedad utilizadas (PSI, CURB-65 y SMART-COP) para poder contestar nuestras hipótesis planteadas, en primer lugar se utilizó la población en general (cuadro 14) encontrando los siguientes biomarcadores con correlación significativa: para clase PSI (TNF-alfa e IL-10), para puntos PSI (IL-10 e IL-12), para CURB-65 (IL-2, IL-10 e IL-12) y para SMART-COP (TNF-alfa, IL-4, FGF y albúmina).

Cuadro 14. Correlación entre los índices de gravedad para neumonía y biomarcadores de inflamación significativos en población total*

Biomarcador	Clase PSI		Puntos PSI		CURB-65		SMART-COP	
	Coefficiente de correlación	Valor de p	Coefficiente de correlación	Valor de p	Coefficiente de correlación	Valor de p	Coefficiente de correlación	Valor de p
TNF-alfa	-0.275	0.056**	-0.246	0.088	-0.178	0.218	-0.357	0.011**
IL-2	-0.214	0.139	-0.198	0.172	-0.28	0.051**	-0.252	0.079
IL-4	-0.207	0.153	-0.185	0.202	-0.254	0.078	-0.334	0.019**

IL-6	0.02	0.891	-0.022	0.88	-0.135	0.354	-0.128	0.378
IL-7	-0.161	0.269	-0.083	0.569	-0.074	0.611	0.169	0.244
IL-8	-0.107	0.463	-0.072	0.621	-0.143	0.327	-0.125	0.39
IL-9	-0.082	0.575	-0.073	0.617	-0.153	0.293	-0.185	0.2
IL-10	-0.311	0.03**	-0.338	0.018**	-0.327	0.021**	-0.177	0.223
IL-12	-0.258	0.073	-0.282	0.05**	-0.311	0.029**	-0.081	0.579
IL-13	0.014	0.927	0.031	0.831	0.166	0.252	0.017	0.907
IL-15	-0.169	0.244	-0.17	0.243	-0.243	0.092	-0.092	0.528
FGF	-0.242	0.093	-0.216	0.137	-0.255	0.076	-0.353	0.012**
IP-10	-0.223	0.123	-0.221	0.127	-0.136	0.351	-0.107	0.461
MCP-1 (MAP)	-0.015	0.918	-0.027	0.855	-0.073	0.613	-0.056	0.702
MIP-1a	-0.111	0.449	-0.092	0.528	-0.026	0.858	-0.003	0.983
MIP-1b	0.1	0.494	0.103	0.48	0.017	0.905	0.124	0.395
RANTES	0.041	0.782	-0.058	0.691	-0.163	0.262	-0.008	0.956
VEGF	-0.053	0.718	-0.061	0.678	-0.115	0.428	-0.002	0.986
Leucocitos	0.157	0.282	0.111	0.448	0.225	0.121	0.188	0.195
Glucosa	0.068	0.644	0.076	0.61	-0.065	0.662	-0.146	0.321
Albúmina	-0.176	0.242	-0.152	0.314	-0.07	0.642	-0.44	0.002**
PCR	-0.07	0.699	-0.07	0.698	0.083	0.648	0.306	0.083
VSG	0.114	0.563	0.201	0.304	0.161	0.412	-0.054	0.784

* Prueba de Spearman

** $p \leq 0.05$

De manera gráfica se muestran las correlaciones significativas más representativas de dicho cuadro (figuras 1, 2 y 3).

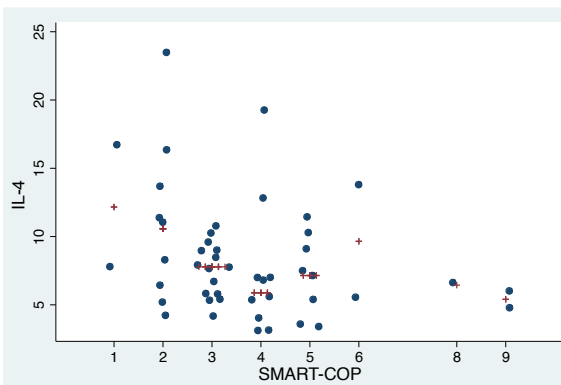


Figura 1. Correlación entre IL-4 y SMART-COP (del cuadro 14)

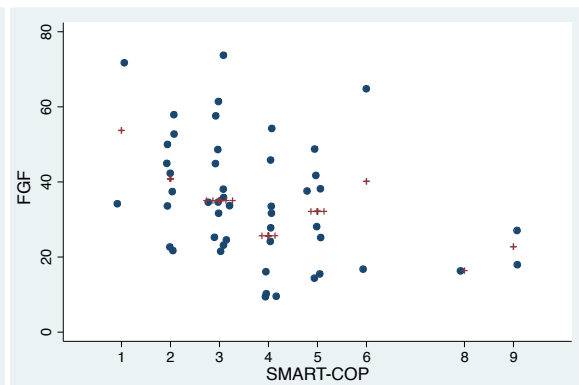


Figura 2. Correlación entre FGF y SMART-COP (del cuadro 14)

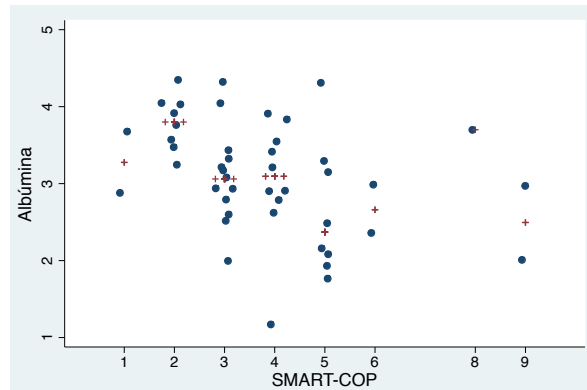


Fig 3. Correlación de Albúmina y SMART-COP (del cuadro 14)

En segundo lugar se utilizó el grupo de NAC con diabetes (cuadro 15) encontrando los siguientes biomarcadores con correlación significativa: para clase PSI (TNF-alfa, IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-12 y FGF), para puntos PSI (TNF-alfa, IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, FGF y VEGF), para CURB-65 (IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, FGF, VEGF y glucosa) y para SMART-COP (IL-4, IL-8, IL-9, FGF, VEGF y albúmina).

Cuadro 15. Correlación entre los índices de gravedad para neumonía y biomarcadores de inflamación significativos en grupo NAC con diabetes*

Biomarcador	Clase PSI		Puntos PSI		CURB-65		SMART-COP	
	Coefficiente de correlación	Valor de p	Coefficiente de correlación	Valor de p	Coefficiente de correlación	Valor de p	Coefficiente de correlación	Valor de p
TNF-alfa	-0.505	0.023**	-0.492	0.028**	-0.387	0.091	-0.38	0.098
IL-2	-0.467	0.038**	-0.502	0.024**	-0.562	0.009**	-0.342	0.139
IL-4	-0.519	0.019**	-0.493	0.027**	-0.552	0.011**	-0.545	0.012**
IL-6	-0.3	0.2	-0.371	0.108	-0.384	0.093	-0.316	0.174
IL-7	-0.397	0.083	-0.415	0.069	-0.367	0.111	0.132	0.577
IL-8	-0.438	0.053**	-0.464	0.039**	-0.558	0.014**	-0.475	0.034**
IL-9	-0.286	0.222	-0.322	0.167	-0.329	0.156	-0.43	0.057**
IL-10	-0.502	0.024**	-0.585	0.007**	-0.469	0.036**	-0.269	0.251
IL-12	-0.564	0.01**	-0.669	0.001**	-0.552	0.011**	-0.255	0.277
IL-13	-0.197	0.405	-0.265	0.258	-0.006	0.978	0.074	0.754
IL-15	-0.386	0.093	-0.456	0.043**	-0.467	0.037**	-0.244	0.299
FGF	-0.552	0.012**	-0.543	0.013**	-0.567	0.009**	-0.495	0.026**
IP-10	-0.134	0.574	-0.149	0.532	-0.026	0.91	-0.271	0.248

MCP-1 (MAP)	-0.347	0.133	-0.393	0.087	-0.364	0.114	-0.33	0.154
MIP-1a	-0.38	0.098	-0.399	0.081	-0.376	0.101	-0.371	0.106
MIP-1b	-0.22	0.351	-0.256	0.276	-0.316	0.173	-0.096	0.684
RANTES	0.198	0.403	0.101	0.672	-0.006	0.978	0.033	0.888
VEGF	-0.41	0.073	-0.503	0.024**	-0.476	0.033**	-0.448	0.047**
Leucocitos	0.229	0.332	0.249	0.29	0.377	0.102	0.11	0.644
Glucosa	-0.1	0.674	-0.169	0.477	-0.491	0.028**	-0.109	0.647
Albúmina	-0.38	0.12	-0.433	0.073	-0.146	0.564	-0.485	0.041**
PCR	-0.122	0.691	-0.159	0.603	0.212	0.486	0.346	0.246
VSG	0.022	0.942	0.082	0.781	0.178	0.544	0.054	0.856

* Prueba de Spearman

** $p \leq 0.05$

De manera gráfica se muestran las correlaciones significativas más representativas de dicho cuadro (figuras 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13).

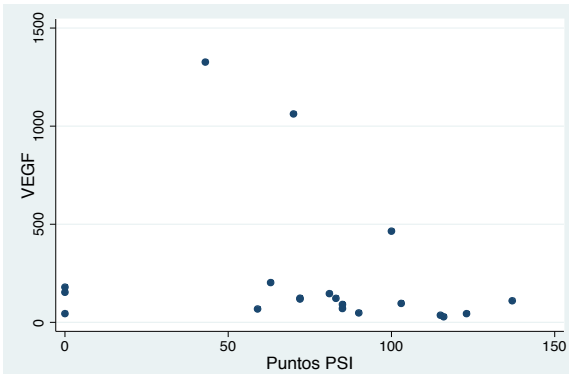


Figura 4. Correlación entre VEGF y Puntos PSI (del cuadro 15)

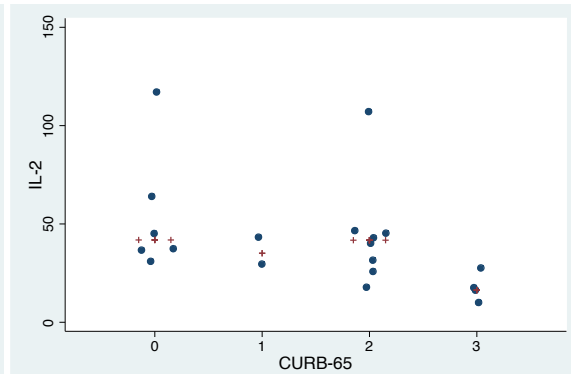


Figura 5. Correlación entre IL-2 y CURB-65 (del cuadro 15)

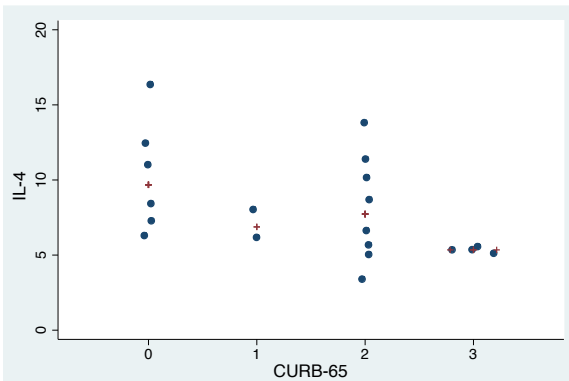


Figura 6. Correlación entre IL-4 y CURB-65 (del cuadro 15)

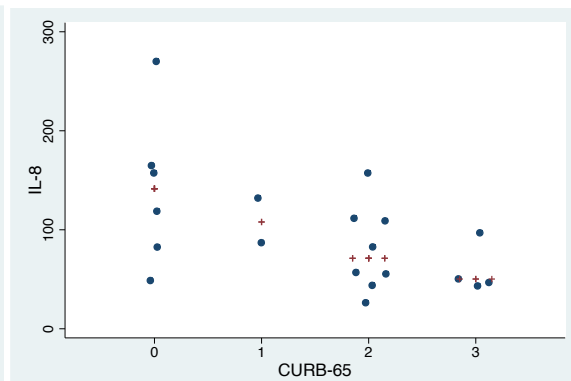


Figura 7. Correlación entre IL-8 y CURB-65 (del cuadro 15)

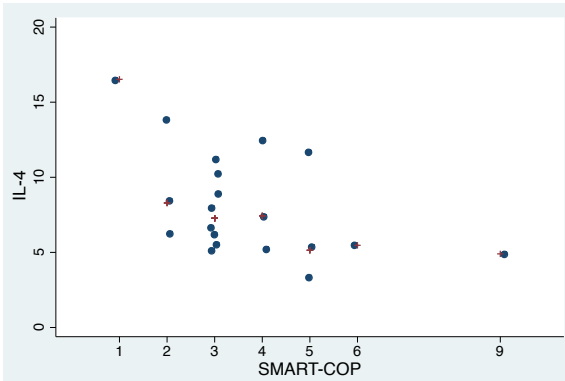


Figura 8. Correlación entre IL-4 y SMART-COP (del cuadro 15)

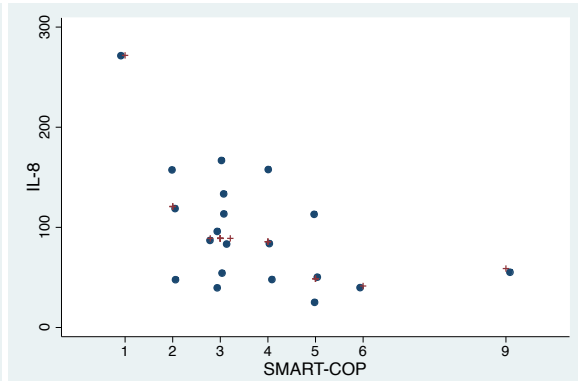


Figura 9. Correlación entre IL-8 y SMART-COP (del cuadro 15)

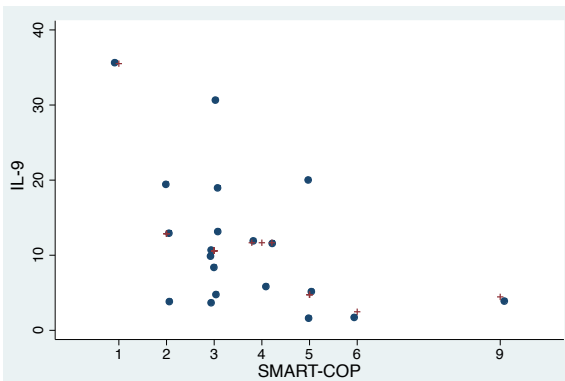


Figura 10. Correlación entre IL-9 y SMART-COP (del cuadro 15)

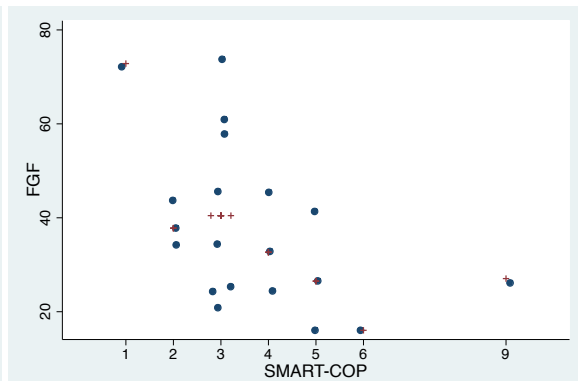


Fig 11. Correlación entre FGF y SMART-COP (del cuadro 15)

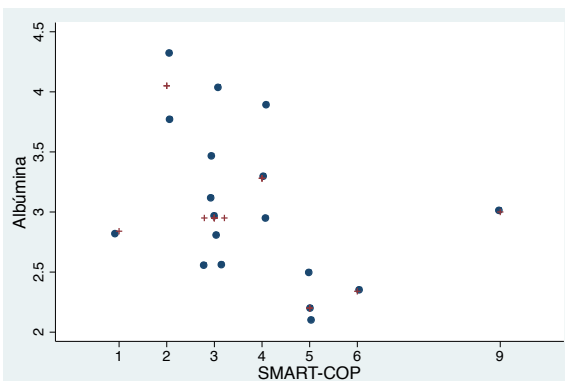


Fig 12. Correlación de Albúmina y SMART-COP (del cuadro 15)

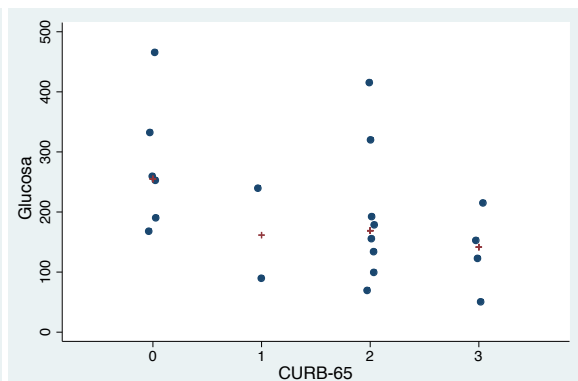


Fig 13. Correlación entre Glucosa y CURB-65 (del cuadro 15)

Y en tercer y último lugar se utilizó el grupo de NAC sin diabetes (cuadro 16) encontrando tres biomarcadores con correlación significativa, uno en el índice PSI por clase (IP-10) y otros dos en la escala SMART-COP (TNF-alfa y albúmina), siendo que para CURB-65 no existió ninguna correlación significativa.

Cuadro 16. Correlación entre los índices de gravedad para neumonía y biomarcadores de inflamación significativos en grupo con NAC sin diabetes*

Biomarcador	Clase PSI		Puntos PSI		CURB-65		SMART-COP	
	Coefficiente de correlación	Valor de p	Coefficiente de correlación	Valor de p	Coefficiente de correlación	Valor de p	Coefficiente de correlación	Valor de p
TNF-alfa	-0.17	0.379	-0.216	0.262	-0.125	0.516	-0.371	0.047**
IL-2	-0.11	0.571	-0.152	0.428	-0.186	0.333	-0.214	0.264
IL-4	-0.02	0.92	-0.065	0.739	-0.104	0.588	-0.24	0.209
IL-6	0.149	0.441	-0.003	0.989	0.042	0.825	-0.011	0.955
IL-7	-0.022	0.91	0.085	0.66	0.127	0.511	0.216	0.259
IL-8	0.068	0.727	0.059	0.763	0.119	0.538	0.169	0.379
IL-9	0.125	0.52	0.097	0.617	0.029	0.88	0.028	0.883
IL-10	-0.232	0.226	-0.331	0.08	-0.24	0.208	-0.156	0.418
IL-12	-0.142	0.463	-0.234	0.222	-0.234	0.22	0.01	0.956
IL-13	0.029	0.883	0.04	0.835	0.175	0.363	-0.045	0.816
IL-15	-0.105	0.587	-0.163	0.399	-0.142	0.461	0.019	0.921
FGF	-0.107	0.581	-0.147	0.446	-0.122	0.525	-0.244	0.2
IP-10	-0.381	0.041**	-0.345	0.067	-0.297	0.117	0.002	0.988
MCP-1 (MAP)	0.242	0.205	0.136	0.483	0.127	0.509	0.165	0.392
MIP-1a	-0.025	0.898	-0.025	0.897	0.146	0.448	0.258	0.175
MIP-1b	0.352	0.062	0.353	0.06	0.277	0.144	0.309	0.102
RANTES	-0.115	0.553	-0.232	0.226	-0.299	0.114	-0.097	0.615
VEGF	0.097	0.618	0.052	0.788	0.104	0.589	0.228	0.232
Leucocitos	0.18	0.349	0.13	0.503	0.113	0.56	0.247	0.196
Glucosa	-0.013	0.948	-0.052	0.795	0.071	0.721	-0.115	0.559
Albúmina	-0.042	0.833	0.041	0.838	0.055	0.783	-0.42	0.026**
PCR	-0.063	0.792	-0.072	0.762	0.02	0.936	0.273	0.244
VSG	0.173	0.554	0.251	0.388	0.03	0.919	-0.096	0.745

* Prueba de Spearman

** $p \leq 0.05$

De manera gráfica se muestra la correlación significativa más representativa de este cuadro (figura 14 y 15).

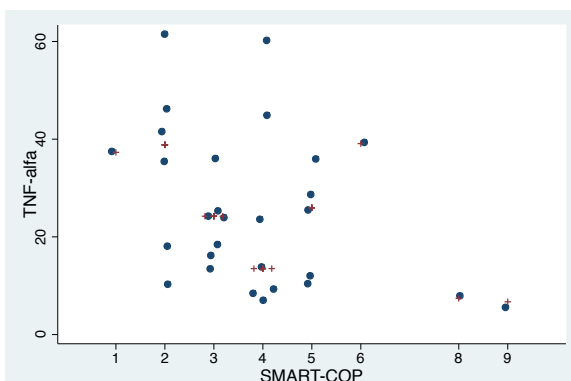


Fig 14. Correlación de TNF-alfa y SMART-COP (del cuadro 16)

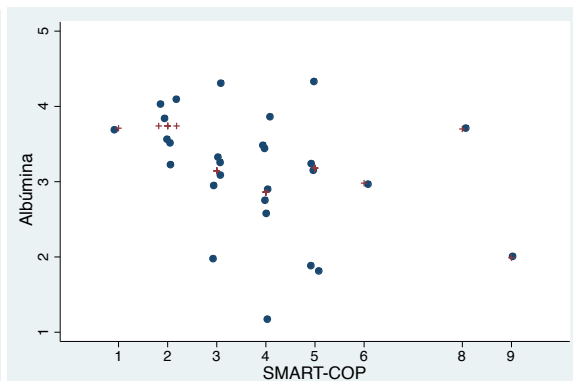


Fig 15. Correlación de Albúmina y SMART-COP (del cuadro 16)

Por lo tanto, en esta segunda etapa del análisis se observa que en la población de NAC con diabetes existe un mayor número de correlaciones significativas entre las escalas de gravedad utilizadas (principalmente, PSI y CURB-65) y los biomarcadores de inflamación seleccionados mediante el análisis bivariado inicial, siendo que el sentido de la mayoría de éstas correlaciones es negativa. Es de comentar que las correlaciones que resultaron significativas siempre fueron más representativas a nivel gráfico cuando se utilizaba la escala de SMART-COP. Concluyendo en este punto que los siguientes biomarcadores son los que muestran mayor asociación con la gravedad de la neumonía en la población diabética: TNF-alfa, IL-2, IL-4, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-15, FGF y VEGF.

Por último, para verificar el efecto de la glucemia en las diferentes poblaciones se observa que el grado de asociación de los niveles de glucosa y los biomarcadores de inflamación es mayor en la población diabética con neumonía (cuadro 17), mostrándose dos biomarcadores con correlación positiva significativa con los niveles de glucosa (IL-12 y VEGF), siendo que no se encontró ninguna correlación significativa en los demás grupos (población total y la de NAC sin diabetes).

Cuadro 17. Correlación del nivel de glucemia y los biomarcadores de inflamación significativos en pacientes con NAC + DM*

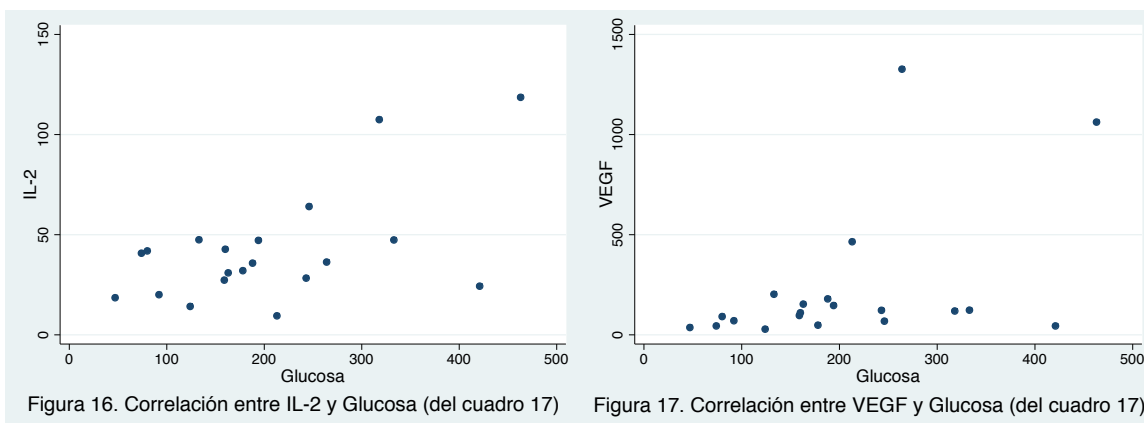
	Correlación (Spearman's rho)	Valor de p
Glucosa		
TNF-alfa	0.208	0.38
IL-2	0.388	0.091
IL-4	0.23	0.329
IL-6	0.324	0.163

IL-7	0.311	0.182
IL-8	0.313	0.179
IL-9	0.156	0.51
IL-10	0.36	0.12
IL-12	0.562	0.01**
IL-13	-0.029	0.905
IL-15	0.382	0.097
FGF	0.084	0.726
IP-10	-0.11	0.645
MCP-1 (MAP)	0.263	0.264
MIP-1a	0.138	0.561
MIP-1b	0.298	0.202
RANTES	0.125	0.6
VEGF	0.46	0.041**
Leucocitos	-0.023	0.925
Albúmina	0.036	0.887
PCR	-0.201	0.511
VSG	0.108	0.713

* Prueba de Spearman

** $p \leq 0.05$

De manera gráfica se muestran dichas correlaciones significativas (figura 16 y 17).



Por otro lado, se confirma que el nivel de glucemia está asociado con las escalas de gravedad en la población diabética más NAC, encontrándose correlación negativa significativa con CURB-65 (cuadro 18), siendo que en la población total y la de solo NAC no se encontró ninguna correlación significativa.

Cuadro 18. Correlación del nivel de glucemia y los índices de gravedad para neumonía en pacientes con NAC + DM*

	Correlación (Spearman's rho)	Valor de p
	Glucosa	
Clase PSI	-0.101	0.674
Puntos PSI	-0.169	0.477
CURB-65	-0.491	0.028**
SMART-COP	-0.109	0.647

* Prueba de Spearman

** $p \leq 0.05$

De manera gráfica se muestra dicha correlación significativa (figura 18).

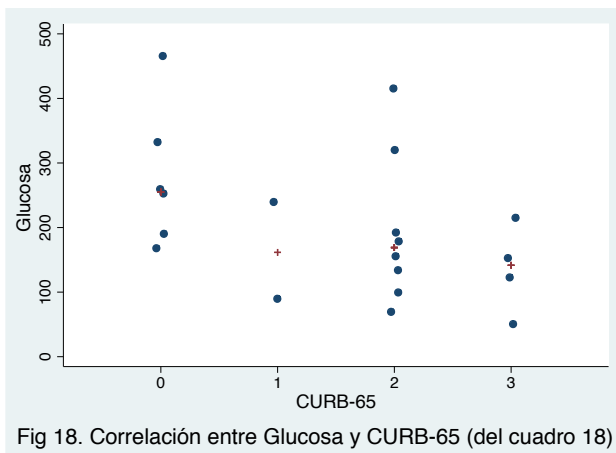


Fig 18. Correlación entre Glucosa y CURB-65 (del cuadro 18)

DISCUSIÓN

En este estudio, documentamos que el nivel de expresión de biomarcadores inmunológicos en pacientes con NAC y diabetes y sin diabetes no fue diferente, sin embargo, en el grupo de pacientes con NAC y diabetes se observó una correlación negativa entre la gravedad de la NAC y los niveles séricos de TNFalfa, IL-2, IL-4, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-15, FGF y VEGF, así mismo, hubo correlación positiva entre el nivel sérico de glucosa e IL-12 y VEGF.

El presente documento ayuda a incrementar el conocimiento ya existente acerca de la relación aún controvertida del componente inmunológico como causa de la mayor gravedad observada en la (NAC) cuando se asocia con la diabetes mellitus tipo 2^{5,14}, ya que como se ha mencionado en la literatura, existen pocos estudios que muestren una amplia evaluación de citocinas en este grupo de pacientes como se realizó en el presente escrito; siendo que los principales resultados obtenidos en este documento señalan que el componente inmunológico juega un importante papel para el mal pronóstico y la mayor gravedad observados en los pacientes diabéticos con neumonía.

Confirmando los hallazgos con respecto a lo que ya se conoce en la literatura de que la diabetes y su descontrol conllevan mayor gravedad al asociarse a

procesos infecciosos como la neumonía^{5,6}. En nuestro estudio se muestra la tendencia de presentarse mayor mortalidad en dicha población diabética, lo anterior asociándose con el nivel de glucemia como ya mencionan otras publicaciones⁶. De igual forma como ya mencionan otros artículos¹³ se confirma que la población diabética presenta mayor número de comorbilidades favoreciendo al peor pronóstico en dichos pacientes que en nuestro caso fue la mayor presencia de hipertensión arterial sistémica y de enfermedades neurológicas.

Sin embargo, lo más relevante de nuestro estudio fue que a pesar de no encontrar diferencias significativas de manera directa en el análisis bivariado que se realizó con los biomarcadores inmunológicos en las dos poblaciones de interés (NAC con diabetes y NAC sin diabetes), sí se obtuvieron varios biomarcadores que presentaron diferencias significativas o tendencias para ello al comparar el grupo de neumonía más diabetes con la población sana y/o los controles diabéticos, siendo que en términos generales dichas citocinas mostraron mayores niveles séricos conforme se iba agregando la diabetes mellitus y/o la neumonía adquirida en la comunidad, y que con las cuales al realizar el análisis de correlación con las escalas de gravedad se observó que la mayoría de las correlaciones significativas se encuentran en el población de NAC con diabetes. Una razón posible de que no se hayan observado diferencias en los biomarcadores inmunológicos al comparar las dos poblaciones de interés mencionadas, es que probablemente la respuesta inmunológica de la neumonía es mucho más profunda que la moderada alteración inflamatoria que la diabetes produce *per se*, y se requeriría un gran tamaño muestral para valorar esa discreta alteración inmunológica que agrega la diabetes mellitus. Por otro lado es factible que la diabetes modifique los biomarcadores inmunológicos previo a la presentación del paciente con NAC en urgencias u otros mecanismos puedan estar involucrados como ciertas alteraciones en la función de neutrófilos, apoptosis, estrés oxidante y otras citocinas^{7,9}; posiblemente como sugieren otras publicaciones¹³ la diabetes preexistente parece no influir en la respuesta inmediata del paciente ante la NAC.

El índice de gravedad de SMART-COP a pesar de que comparte varios parámetros evaluados por los otros índices, como PSI y CURB-65, a diferencia de estos últimos este índice tiene como objetivo principal la identificación de pacientes con neumonía grave quienes necesitan ingreso a la unidad de cuidados intensivos²³, por lo que este hecho podría explicar lo observado en los resultados con respecto a las correlaciones de estos índices de gravedad con los biomarcadores de inflamación.

El sentido negativo observado en la mayoría de dichas correlaciones significativas o con tendencia para ello es complicado de describir en términos de su plausibilidad biológica, por el papel que cada citocina juega en el balance pro y antiinflamatorio y por lo tanto lo que ello puede implicar en la gravedad de esta infección. Sin embargo y agregado a lo anterior se puede concluir que los siguientes 10 biomarcadores inmunológicos (TNF-alfa, IL-2, IL-4, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12 e IL-15, así como FGF y VEGF) son los que mostraron mayor grado de correlación con los índices de gravedad para neumonía en el grupo de NAC con DM, intentado realizar una descripción y análisis de la función de estas citocinas y de la implicación de la misma en el proceso de la neumonía más diabetes mellitus se puede concluir que en términos generales las citocinas mencionadas tienen un espectro pro-inflamatorio a excepción de IL-10 citocina con función anti-inflamatoria al igual que IL-4 que suele comportarse en ocasiones en el mismo contexto anti-inflamatorio²².

La participación de estas citocinas pro-inflamatorias (TNF-alfa, IL-2, IL-8, IL-9, IL-12 e IL-15) en el escenario de la NAC y DM puede estar relacionado con la función disminuida de los neutrófilos, alteración de la actividad de macrófagos, células T y NK (actividad citolítica), así como también disfunción de las células B y la producción de anticuerpos (función humoral), hechos que están involucrados en la patogénesis para el desarrollo de infecciones en la DM^{8,22}.

De igual forma la presencia de FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), favorecen la inflamación crónica de

está infección en el contexto de la DM generando vasodilatación e incremento de la permeabilidad vascular, así como la proliferación y migración de células precursoras, monocitos y macrófagos²². Es de relevancia señalar que en este grupo de citocinas no se encuentra IL-6 siendo que ésta ya ha sido reportada en estudios previos como un importante componente pro-inflamatorio¹¹.

Lo anterior con respecto a un estudio de Van der Poll T, et. al.¹¹, demuestra una mayor concentración de citocinas pro-inflamatorias en este grupo de NAC más diabetes en comparación con el grupo de sólo NAC en donde dicho estudio sólo menciona TNF-alfa e IL-6 como pro-inflamatorias e IL-10 como anti-inflamatoria, lo que puede apuntar al mayor involucro del componente inflamatorio al asociarse estas dos patologías. Adicionalmente a pesar de que una citocina puede formar parte tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa²², en términos generales se puede mencionar que la mayoría de las citocinas señaladas pertenecen a la inmunidad innata, siendo que solo la IL-4 e IL-9 son las únicas que se involucran en la inmunidad adaptativa. Lo anterior es un punto importante al tratar de dilucidar el comportamiento del proceso inmune en estos pacientes en particular.

Por otro lado, es de importancia señalar el alto grado de correlación que también se encontró entre la albúmina sérica y el índice de gravedad SMART-COP independientemente de la población valorada, coincidiendo con otras publicaciones con respecto del gran valor pronóstico que tiene por separado la albúmina en el desenlace de los pacientes con NAC, justificándose su uso en la evaluación de los índices de gravedad ya sea en población diabética o no^{24,25}.

En conclusión, se puede inferir que existe un desequilibrio entre las citocinas pro-inflamatorias y las anti-inflamatorias favoreciendo al componente inflamatorio agudo y crónico en esta infección, y seguramente teniendo un valor importante en el mal pronóstico y mayor gravedad en esta población en específico, lo anterior sustentado por lo ya conocido en la literatura de que la diabetes mellitus *per se* ya conlleva a un desequilibrio inmunológico favoreciendo la inflamación²⁶, ahora al

agregar mayor componente inflamatorio por la NAC es lógico pensar en un peor desenlace en estos pacientes.

Tratando de confirmar los hallazgos mencionados en dicha población diabética con NAC se analizó el nivel de glucemia en este grupo, mostrando estar asociado directamente con las citocinas con correlación positiva (principalmente IL-12 y VEGF) y con los índices de gravedad de forma negativa (principalmente CURB-65), dicho sentido negativo es complicado de describir como ya se había mencionado al valorar las correlaciones mostradas entre los biomarcadores de inflamación y los índices de gravedad, pero una posible explicación de ello es que efectivamente los índices de gravedad de la NAC no cuentan con la capacidad para analizar el impacto del componente inmunológico en el contexto de la población diabética.

Lo anterior apunta a que la situación inmunológica de los pacientes de NAC con diabetes forma un importante componente para que dicha población presente mayor gravedad en esta infección, por lo que el presente estudio apoya al grupo de las publicaciones que están a favor de darle mayor peso al componente inmunológico en esta situación^{6,7,9,11,12}, estando de acuerdo con dichos estudios de que la respuesta sistémica a citocinas inflamatorias en neumonía es heterogénea y muestra una gran sobreposición entre los casos graves y no graves¹², señalando que dicha gravedad y por ende la mortalidad están en relación directa con los niveles de las citocinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias, con lo cual se propone analizar más este punto para otorgarles el adecuado valor en la evaluación de la gravedad y el pronóstico de estos pacientes.

Se deben señalar las limitaciones del presente estudio, mencionando como primer punto la necesidad de haber hecho mediciones seriadas durante el tiempo de hospitalización de los niveles de biomarcadores de inflamación y el nivel de glucemia para ampliar el entendimiento de las asociaciones antes propuestas y poder diferenciar el efecto de la diabetes mellitus como tal o de estados de

hiperglucemia aislados como ya mencionan otras publicaciones¹³. Sin embargo esto también debe ser tomado con cautela por la respuesta inmunológica e inflamatoria ante la intervención terapéutica durante la hospitalización. Por otro lado, aunque los cultivos fueron obtenidos en la mayoría de los pacientes, la identificación del agente etiológico fue prácticamente nulo por lo que decidimos no reportarlo en los resultados, ésta pobre identificación del microorganismo en los cultivos es consistente con lo ya reportado en extensos estudios previos de pacientes con NAC^{27,28} probablemente debido al bajo rendimiento de las técnicas actuales de cultivos. Sin embargo es importante mencionar este punto ya que sería ideal realizar un estudio más extenso para comprender las diferencias de la respuesta inmune con respecto a los diferentes agentes etiológicos aislados. Por último se menciona la limitación de no poder realizar un análisis multivariado de regresión logística para poder comprobar las asociaciones mostradas de los biomarcadores inmunológicos obtenidos con la mortalidad, ingreso a UCI y/o días de estancia intrahospitalaria, así como ajustarlo por confusores principalmente con las enfermedades crónico-degenerativas coexistentes, lo anterior por la falta de un tamaño muestral suficiente para dicho análisis.

Por lo tanto, la presente investigación da perspectivas a futuro siendo que cada vez más el componente inmunológico debe ser tomado en cuenta en este tipo de población, dando pauta para seguir reclutando pacientes y concluir dicho análisis de pronóstico agregando a los biomarcadores inmunológicos como una herramienta más para la evaluación y pronóstico de dichos pacientes además de los índices de gravedad ya validados, sin dejar de olvidar que hasta el momento estas herramientas no pueden sustituir a la evaluación médica ni al razonamiento y juicio clínico de un médico experimentado. Esta mejor evaluación de la gravedad de dichos pacientes permitirá el abordaje así como el manejo más temprano y eficaz para reducir en la medida de lo posible la tasa de mortalidad, tiempo de estancia hospitalaria e ingreso a UCI; así como da pauta para nuevas líneas de investigación en el análisis de la gravedad de otras infecciones cuando se presentan en conjunto con diabetes mellitus.

CONCLUSIÓN

La ausencia de un efecto claro de la diabetes sobre la respuesta inmune evaluada mediante la expresión de múltiples biomarcadores circulantes en pacientes con NAC, sugiere que la diabetes pre-existente no influye en la respuesta inmune inmediata del paciente para la neumonía, posiblemente debido a que la respuesta generada para la neumonía es mucho más compleja que las modestas alteraciones producidas por la diabetes *per se*. Sin embargo, es probable una posible asociación entre una respuesta inmune disminuida en los pacientes con diabetes que desarrollan una neumonía grave.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Niederman MS. *Making sense of scoring systems in community acquired pneumonia*. *Respirology*. 2009;14:327-35.
- 2) Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. *BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009*. *Thorax* 2009; 64 supl 3:III1-55.
- 3) Aguilar-Salinas CA, Velazquez Monroy O, Gómez-Pérez FJ, Gonzalez Chávez A, Esqueda AL, Molina Cuevas V, et al. *Characteristics of patients with type 2 diabetes in México: results from a large population-based nationwide survey*. *Diabetes Care* 2003; 26(7):2021-6.
- 4) Mauricio Hernández-Ávila, Juan Pablo Gutiérrez y Nancy Reynoso-Noverón. *Diabetes Mellitus en México. El estado de la epidemia*. *Salud Pública Méx* 2013; Vol. 55 (sup2): 129-136.
- 5) Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, Lervang HH, Schonheyder HC and Sorensen HT. *Type 2 Diabetes and pneumonia outcomes. A population-based cohort study*. *Diabetes Care* 2007; 30(9):2251-7.
- 6) Schuetz P, Friedli N, Grolimund E, Kutz A, Haubitz S, Christ-Crain M, et al. *Effect of hyperglycaemia on inflammatory and stress responses and clinical outcome of pneumonia in non-critical-care inpatients: results from an observational cohort study*. *Diabetologia* (2014) 57:275–284.
- 7) Geerlings SE y Hoepelman AI. *Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus*. *Immunol Med Microbiol* 1999; 26(3-4):259-65.
- 8) Casqueiro J, Casqueiro J y Alves C. *Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis*. *Indian J Endocrinol Metab* 2012. 16 supl 1:S27-36.
- 9) Moutschen M. *Alterations in natural immunity and risk of infection in patients with diabetes mellitus*. *Rev Med Liege*. 2005; 60 (5-6): 541-4.
- 10) UK Kolling, Hansen F, Braun J, Rink L, Katus HA y Dalhoff K. *Leucocyte response and anti-inflammatory cytokines in community acquired pneumonia*. *Thorax* 2001; 56(2):121-5.

- 11) Van der Poll T, de Waal Malefyt R, Coyle SM y Lowry SF. *Antiinflammatory Cytokine Responses during Clinical Sepsis and Experimental Endotoxemia: Sequential Measurements of Plasma Soluble Interleukin (IL)-I Receptor Type II, IL-10, and IL-13.* J Infect Dis 1997; 175(1):118-22.
- 12) Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LS, Yealy DM y Pinsky MR. *Understandign the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis.* Arch Intern Med. 2007; 167(15):1655-63.
- 13) Yende S, Van der Poll T, Lee M, Huang DT, Newman AB y Kong L. *The influence of pre-existing diabetes mellitus on the host immune response and outcome of pneumonia: analysis of two multicentre cohort studies.* Thorax 2010; 65(10):870-7.
- 14) Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. *Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis.* JAMA 1996; 275(2):134-41.
- 15) American Diabetes Association Position statement. *Standards of Medical Care in Diabetes 2014.* Diabetes Care Volumen 37, Suplemento 1, 2014: 14-80.
- 16) World Health Organization Technical report series 854. *Physical status: The use and interpretation of anthropometry.* Geneva: World Health Organization; 1995; 854:1-452.
- 17) Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. *A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumoniae.* N Engl J Med 1997; 336(4):243-50.
- 18) British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Guidelines for the management of community adquired pneumonia in adults.* Thorax 2001; 56 suppl IV: 1-64.
- 19) Charles P, Wolfe R, whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. *SMART-COP : A tool for predic- ting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia.* Clin Infect Dis 2008; 47:375-84.

- 20) Bjarnason A, Thorleifsdottir G, Löve A, Gudnason JF, Asgeirsson H, Hallgrímsson KL, et al. *Severity of Influenza A 2009 (H1N1) Pneumonia Is Underestimated by Routine Prediction Rules*. Results from a Prospective. Population- Based Study PLoS ONE Public Library of Science. 2012;7(10): e46816.
- 21) Filipe Froes. *PSI, CURB-65, SMART-COP or SCAP? And the winner is... SMART DOCTORS*. Rev Port Pneumol. 2013;19(6):243-244.
- 22) Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman y Shiv Pillai. *Cellular and Molecular Immunology*. Editorial Saunders Company, 4ta edición, 2000; 235-269.
- 23) Ribeiro C, Ladeira I, Gaio AR y Brito MC. *Pneumococcal pneumonia – Are the new severity scores more accurate in predicting adverse outcomes?*. Rev Port Pneumol. 2013; 19(6): 252-9.
- 24) Liu JL, Xu F, Hui Zhou, Wu XJ, Shi LX, Lu RQ, et al. *Expanded CURB-65: a new score system predicts severity of community-acquired pneumonia with superior efficiency*. Scientific Reports. 2016; 6:22911.
- 25) Yeon Lee S, Cha SI, Seo H, Oh S, Choi KJ, Yoo SS, et al. *Multimarker Prognostication for Hospitalized Patients with Community-acquired Pneumonia*. Intern Med. 2016; 55: 887-893.
- 26) Guzmán-Flores JM y López-Briones S. *Células de la inmunidad innata y adaptativa en la diabetes mellitus tipo 2 y obesidad*. Gaceta Médica de México. 2012; 148: 381-9.
- 27) Metersky ML, Ma A, Bratzler DW y Houck PM. *Predicting bacteremia in patients with community- acquired pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 169(3):342–347.
- 28) Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR y Karchmer AW. *Infections in patients with diabetes mellitus*. N Engl J Med. 1999; 341(25):1906–1912.

ANEXOS



Dra. Renata Báez Saldaña
Investigador Principal

Asunto: DICTAMEN DEL COMITÉ DE CIENCIA Y BIOÉTICA EN INVESTIGACIÓN.
APROBACIÓN.

Título del Proyecto: **INFLUENCIA DE LA DIABETES MELLITUS SOBRE EL VALOR PRONÓSTICO DE BIOMARCADORES INMUNOLÓGICOS COMPARADOS CON LOS ÍNDICES DE GRAVEDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.**

Código asignado por el Comité: **C59-11**

Le informamos que su proyecto de referencia ha sido evaluado por el Comité y las opiniones acerca de los documentos presentados se encuentran a continuación:

	Nº y/o Fecha Versión	Decisión
Protocolo	Versión 1, Noviembre 2011	APROBADO
Consentimiento Informado	Versión 1, Noviembre 2011	APROBADO

Le recordamos que esta aprobación estará vigente hasta diciembre 2013.

En caso de requerir una ampliación, le rogamos tenga en cuenta que deberá enviar al Comité un reporte de progreso al menos 40 días antes de la fecha de caducidad anterior. El Comité dispone en su página electrónica de un formato estándar que podrá usarse al efecto. Lo anterior forma parte de las obligaciones del Investigador las cuales vienen descritas al reverso de esta hoja.

Atentamente

Dra. Rocío Chapela Mendoza
Presidente del Comité

08 de Diciembre de 2011



Figura 19. Carta de aceptación del protocolo con código C59-11

Cuadro 19. Citocinas de la inmunidad innata.

Citocina	Tamaño	Principal fuente celular	Principales objetivos celulares y efectos biológicos
Factor de necrosis tumoral (TNF)	17 kD; secretado como 51-kD homotrímero	Macrófagos y células T	<ul style="list-style-type: none"> - Células endoteliales: activación (inflamación y coagulación) - Neutrófilos: activación - Hipotálamo: fiebre - Hígado: síntesis de proteínas de fase aguda - Músculo y tejido adiposo: catabolismo (caquexia) - Diversos tipos celulares: apoptosis
Interleucina-1 (IL-1)	17-kD en forma madura; 33-kD en forma precursora	Macrófagos, células endoteliales y algunas células epiteliales	<ul style="list-style-type: none"> - Células endoteliales: activación (inflamación y coagulación) - Hipotálamo: fiebre - Hígado: síntesis de proteínas de fase aguda
Quimiocinas (Cuadro 19)	8-12 kD	Macrófagos, células epiteliales, células T, fibroblastos y plaquetas	<ul style="list-style-type: none"> - Leucocitos: quimiotaxis y activación
Interleucina-12 (IL-12)	Heterodímero de 35-kD + subunidades de 40-kD	Macrófagos y células dendríticas	<ul style="list-style-type: none"> - Células NK y células T: síntesis de INF-γ e incremento de la actividad citolítica - Células NK: activación
INFs Tipo I (INF-α, INF-β)	INF- α : 15-21 kD INF- β : 20-25 kD	INF- α : macrófagos INF- β : fibroblastos	<ul style="list-style-type: none"> - Todas la células: estado antiviral y aumento de la expresión del CMH tipo I - Células NK: activación
Interleucina-10 (IL-10)	Homodímero de 34-40 kD; subunidades de 18-kD	Macrófagos y células T (principalmente TH2)	<ul style="list-style-type: none"> - Macrófagos: inhibición de la producción de IL-12, expresión de coestimuladores y moléculas del CMH tipo II - Células B: proliferación
Interleucina-6 (IL-6)	19-26 kD	Macrófagos, células endoteliales y células T	<ul style="list-style-type: none"> - Hígado: síntesis de proteínas de fase aguda - Células B: proliferación de las células productoras de anticuerpos
Interleucina-15 (IL-15)	13 kD	Macrófagos y otros	<ul style="list-style-type: none"> - Células NK: proliferación - Células T: proliferación
Interleucina-18 (IL-18)	17 kD	Macrófagos	<ul style="list-style-type: none"> - Células NK y T: síntesis de INF-γ

Abreviaturas: INF, interferón; kD, kilodalton; CMH, complejo principal de histocompatibilidad; NK, natural killer.

Cuadro 20. Quimiocinas y receptores de quimiocinas.

Receptor de Quimiocina	Ligandos de Quimiocinas*	Principales células que expresan los receptores	Principales funciones de quimiocinas y receptores
CXCR1	IL-8	Neutrófilos	Inflamación aguda
CXCR2	IL-8 y Gro- α/β	Neutrófilos	Inflamación aguda
CXCR3	IP10 y Mig (estimulado por INF- γ)	Células T (TH1>TH2)	Migración de células T a sitios de HTR
CXCR4	SDF-1	Células T, células B, monocitos, neutrófilos y algunos células tisulares	Reclutamiento de leucocitos (especialmente células T); coreceptor para VIH
CXCR5	BLC/BCA-1	Células B y T	Migración de células B a los folículos linfoides
CCR1	MIP-1 α , RANTES y MCP-2, 3	Monocitos, basófilos, eosinófilos y células T	Inflamación
CCR2	MCP-1, 2, 3, 4	Monocitos, basófilos y células T	Inflamación
CCR3	Eotaxina, MCP-2, 3, 4 y RANTES	Eosinófilos, basófilos y células T (TH2>TH1)	Inflamación alérgica
CCR4	TARC	Células T (TH2>TH1)	Tráfico de linfocitos
CCR5	RANTES, MIP-1 α y MIP-1 β	Monocitos y Células (TH1>TH2)	Inflamación; coreceptor de VIH
CCR6	LARC/MIP-3 α	Células T y B	Tráfico de linfocitos
CCR7	ELC	Monocitos, células dendríticas y células T nativas	Tráfico de linfocitos; ¿células dendríticas?
CCR8	I309	Monocitos y Células T	Tráfico de linfocitos

*Se muestran ejemplos selectos de quimiocinas que se unen a su receptor correspondiente. Los nombres de las quimiocinas se basan en como se fueron descubriendo. BLC, B lymphocyte chemokine; ELC, EBV-ligand chemokine; IP10, INF-inducible protein 10; LARC, liver and activation-regulated chemokine; MCP, monocyte chemoattractant protein; MIP, macrophage inflammatory protein; RANTES, regulated upon activation normal T cell expressed and secreted; SDF-1, stromal cell-derived factor-1; TARC, thymus and activation-regulated chemokine.
Abreviaturas: HTR, hipersensibilidad tipo retardada; EBV, Epstein-Barr virus; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; INF, interferón; IL, interleucina.

Cuadro 21. Citocinas de la Inmunidad Adaptativa.

Citocina	Tamaño	Principal fuente celular	Principales objetivos celulares y efectos biológicos
Interleucina-2 (IL-2)	14-17 kD	Células T	<ul style="list-style-type: none"> - Células T: proliferación, aumento de la síntesis de citocinas y favorece apoptosis Fas-mediada - Células NK: proliferación y activación - Células B: proliferación y síntesis de anticuerpos
Interleucina-4 (IL-4)	18 kD	Células T CD4+ (TH2) y mastocitos	<ul style="list-style-type: none"> - Células B: producción de IgE - Células T: Diferenciación TH2 y proliferación - Mastocitos: proliferación
Interleucina-5 (IL-5)	45-50 kD; homodímero de subunidades de 20-kD	Células T CD4+ (TH2)	<ul style="list-style-type: none"> - Eosinófilos: activación e incremento en producción - Células B: proliferación y producción de IgA
Interferon- γ (IFN- γ)	50 kD (glicosilada); homodímero de subunidades de 21 a 24 kD	Células T (TH1, células T CD8+) y células NK	<ul style="list-style-type: none"> - Macrófagos: activación (función antimicrobiana incrementada) - Células endoteliales: activación - Varias Células: incrementa la expresión de moléculas del CMH tipo I y II y se aumenta el proceso y presentación de antígenos a células T
Transforming growth factor- β (TGF- β)	25 kD; homodímero de subunidades de 12.5-kD	Células T, macrófagos y otros tipos de células	<ul style="list-style-type: none"> - Células T: inhibición de proliferación y funciones efectoras - Células B: inhibición de proliferación y producción de IgA - Macrófagos: inhibición
Linfotoxina (LT)	21-24 kD; secretado como homotrímero o asociado con LT β 2 sobre la membrana celular	Células T	<ul style="list-style-type: none"> - Reclutamiento y activación de neutrófilos - Organogénesis linfoide
Interleucina-13 (IL-13)	15 kD	Células T CD4+ (TH2)	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibición de la activación de los macrófagos

Abreviaturas: IgA, inmunoglobulina A; kD, kilodalton; CMH, complejo principal de histocompatibilidad; NK, natural killer.

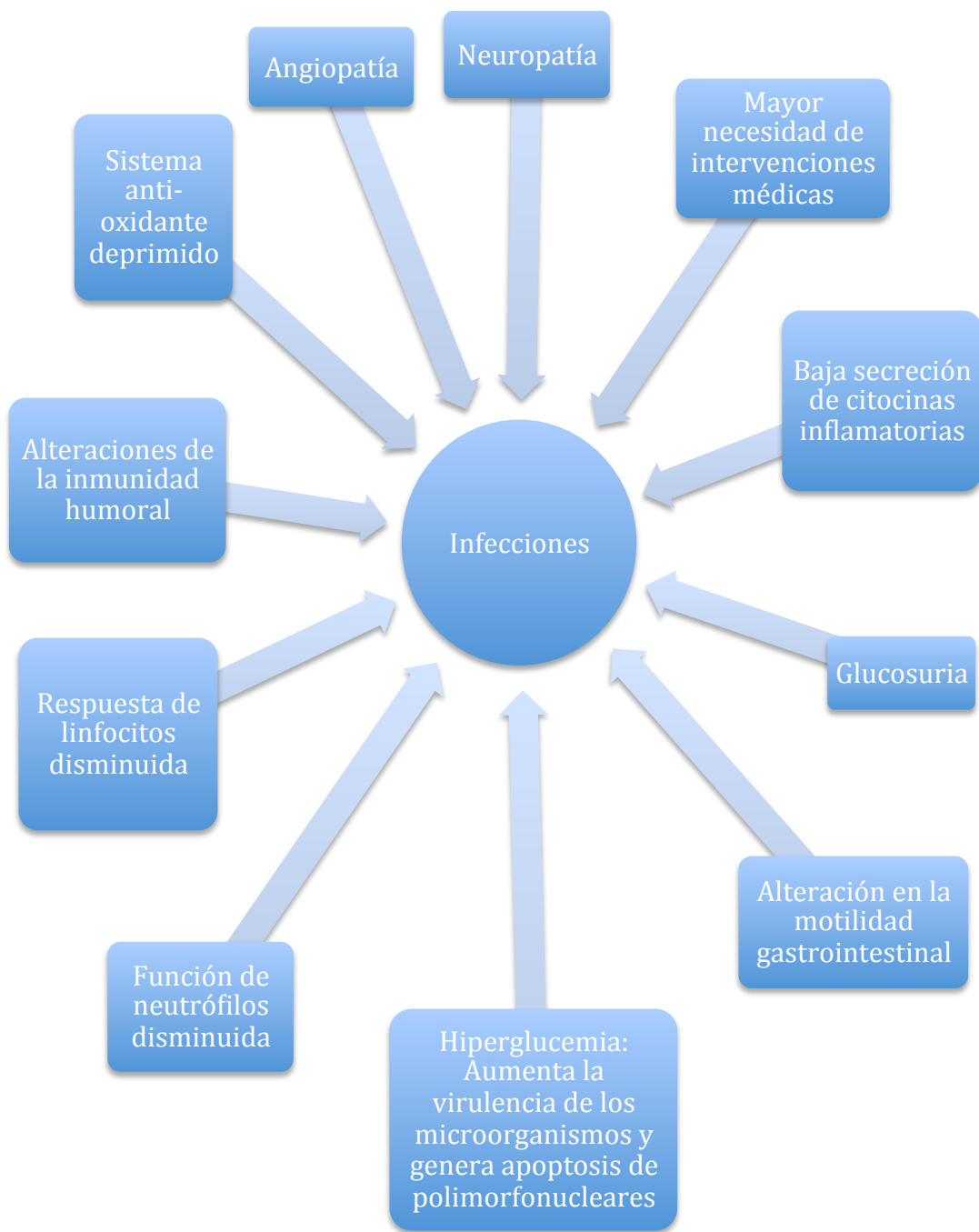


Diagrama 1. Patogénesis de las infecciones en la Diabetes Mellitus