

## **Sommario**

<b>CAPITOLO 1: Introduzione</b> .....	3
<b>CAPITOLO 2: INSUFFICIENZA RESPIRATORIA</b> .....	4
<b>2.1 Definizione</b> .....	4
<b>2.2 Classificazione</b> .....	4
<b>2.3 Accenni di fisiopatologia degli alterati scambi gassosi:</b> .....	5
<b>2.4 Manifestazioni cliniche</b> .....	6
<b>2.5 Diagnosi e terapia</b> .....	7
<b>CAPITOLO 3: LE POLMONITI COME CAUSA DI INSUFFICIENZA RESPIRATORIA NELL'ANZIANO</b> .....	9
<b>3.1 Definizione</b> .....	9
<b>3.2 Epidemiologia e fattori di rischio</b> .....	9
<b>3.3 Classificazione</b> .....	11
<b>3.4 Eziologia</b> .....	12
<b>3.5 Fisiopatogenesi e anatomia patologica</b> .....	13
<b>3.6 Clinica</b> .....	15
<b>3.7 Diagnosi</b> .....	16
<b>Esami strumentali</b> .....	16
<b>Esami di laboratorio</b> .....	17
<b>Indagini diagnostiche eziologiche</b> .....	18
<b>Indagini diagnostiche invasive</b> .....	19
<b>3.8 Valutazione della gravità tramite SCORE e gestione del paziente</b> .....	20
<b>3.9 Terapia</b> .....	24
<b>3.10 Polmoniti ab ingestis</b> .....	28
<b>CAPITOLO 4: PARTE SPERIMENTALE</b> .....	31
<b>4.1 Obiettivi dello studio</b> .....	31

<b>4.2 Materiale e metodi</b> .....	31
<b>4.3 Metodi statistici</b> .....	32
<b>4.4 Risultati</b> .....	33
<b>Caratteristiche cliniche delle popolazioni studiate</b> .....	33
<b>Segni e sintomi delle popolazioni studiate</b> .....	35
<b>Parametri ematochimici delle popolazioni studiate</b> .....	36
<b>Emogasanalisi arteriosa delle popolazioni studiate</b> .....	38
<b>Comorbidità delle popolazioni studiate</b> .....	40
<b>Valutazione della severità del quadro clinico dei pazienti del periodo post-Covid</b> .....	41
<b>Esiti delle due popolazioni studiate</b> .....	43
<b>CAPITOLO 5: DISCUSSIONE</b> .....	45
<b>Bibliografia</b> .....	50

## **CAPITOLO 1: Introduzione**

Per insufficienza respiratoria s'intende l'incapacità del sistema respiratorio di assicurare un'adeguata ossigenazione del sangue e/o di assicurare un'efficiente eliminazione dell'anidride carbonica nell'ambiente esterno. Essa comporta un'alterazione della quantità dei gas disciolti nel plasma evidenziabile all'emogasanalisi arteriosa, esame principe per la diagnosi di IR, come un'alterazione delle pressioni parziali di O<sub>2</sub> e di CO<sub>2</sub>.

Una delle cause di insufficienza respiratoria, soprattutto nel paziente anziano, è la polmonite. Le polmoniti sono entità patologiche molto diffuse nella popolazione mondiale, in particolare in quella geriatrica, dove sono causa importante di ospedalizzazione, mortalità e morbilità.

Tra le polmoniti che affliggono la popolazione geriatrica quelle di più frequente riscontro sono le comunitarie, così dette poiché acquisite in ambiente extraospedaliero, e le ab ingestis, ovvero le polmoniti causate dall'inalazione di fluidi corporei contenenti batteri che causano la situazione infiammatoria polmonare.

In questo studio, si prendono in esame pazienti anziani fragili, aventi in entrata un'insufficienza respiratoria, ricoverati in reparto per acuti, con diagnosi di polmonite batterica e ab ingestis per valutarne la gestione. In particolare, si evidenziano le differenze gestionali di tali pazienti nel periodo antecedente la pandemia da Sars-CoV2 (2020-2021) e nel periodo successivo la pandemia (2022).

Inoltre, questo studio ha valenza anche come mezzo informativo e sensibilizzante nei confronti della polmonite ab ingestis, entità patologica poco studiata, che affligge molto frequentemente la popolazione anziana. Esso presenta infatti un confronto tra polmoniti batteriche e polmoniti ab ingestis con lo scopo di mettere in luce similarità e differenze che possono aiutare nella distinzione diagnostica delle due.

## **CAPITOLO 2: INSUFFICIENZA RESPIRATORIA**

### **2.1 Definizione**

L'insufficienza respiratoria si definisce come un'alterazione dei valori di pressione parziale di ossigeno e/o di anidride carbonica nel sangue arterioso, rilevabili con Emogasanalisi arteriosa.

### **2.2 Classificazione**

Dal punto di vista laboratoristico, distinguiamo un'insufficienza respiratoria parziale quando abbiamo una diminuzione della pressione parziale di ossigeno ( $\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$ ), definita anche IR ipossiémica, accompagnata o meno da una diminuzione della pressione parziale di anidride carbonica ( $\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mmHg}$ ), e un'insufficienza respiratoria globale quando insieme alla riduzione della  $\text{PaO}_2$  compare anche un aumento della  $\text{PaCO}_2$  ( $\text{PaO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ), chiamata anche IR ipossemico-ipercapnica.

L'insufficienza respiratoria parziale può essere a sua volta classificata, da un punto di vista clinico, in latente, se si manifesta solo dopo sforzo fisico, e in manifesta, se presente anche a riposo.

L'insufficienza respiratoria globale, invece, si classifica in compensata, se, nonostante l'ipercapnia, il pH rimane normale, grazie all'attività renale che ritenendo  $\text{HCO}_3$  mantiene l'equilibrio acido-base (quadro tipico delle forme croniche), e in scompensata, se il pH si riduce ( $\text{pH} < 7,35$ ), comportando l'instaurarsi dell'acidosi respiratoria per mancato compenso renale (quadro tipico delle forme acute).

Dal punto di vista clinico, in base alla modalità di insorgenza, alla rapidità evolutiva del quadro clinico-strumentale e alla sua reversibilità, l'insufficienza respiratoria si può inoltre classificare, come già precedentemente accennato, in acuta o cronica.

L'IR acuta è a rapida instaurazione e potenzialmente reversibile dopo il trattamento del processo morboso acuto che l'ha determinata, quale per esempio polmonite, embolia polmonare acuta, pneumotorace, edema polmonare acuto, sindrome da distress respiratorio acuto. In questo caso il trattamento consiste nella terapia della patologia sottostante e ossigenoterapia e/o ventilazione meccanica per supporto.

L'IR cronica, invece, si instaura in modo lento e progressivo, è spesso irreversibile o solo parzialmente reversibile e necessita di trattamento a lungo termine con ossigenoterapia e/o ventilazione meccanica domiciliare.

### **2.3 Accenni di fisiopatologia degli alterati scambi gassosi:**

I polmoni hanno la capacità di scambiare la CO<sub>2</sub>, che arriva dalla periferia attraverso il circolo venoso, con l'O<sub>2</sub>, che deriva dall'aria ambiente inspirata, con lo scopo di immettere O<sub>2</sub> nel circolo arterioso (trasportato poi ai tessuti periferici) ed eliminare la CO<sub>2</sub> con l'aria espirata. Lo scambio dipende dal gradiente pressorio di O<sub>2</sub> tra il compartimento alveolare e quello capillare, dalla pressione parziale di O<sub>2</sub> del sangue venoso refluo, dal numero di unità alveolo-capillare funzionanti, dallo spessore della membrana alveolo-capillare e dalla velocità del tempo di circolo.

Le cause di ipossiemia e ipercapnia sono sostanzialmente quattro: l'alterata diffusione, l'ipoventilazione alveolare, l'alterato rapporto ventilazione-diffusione e l'effetto shunt.

L'alterata diffusione è in genere da riferirsi a patologie dell'interstizio polmonare, le quali causano un aumento dello spessore alveolo-capillare. In questo caso l'ipossiemia che ne consegue è modesta e si manifesta, nella maggioranza dei casi, solamente sotto sforzo, per aumento del tempo necessario a equilibrare la PO<sub>2</sub> tra alveolo e sangue.

L'ipoventilazione alveolare è provocata dalla riduzione della ventilazione alveolare (VA), ovvero il volume d'aria che nell'unità di tempo raggiunge gli alveoli. In questo caso, l'ipossiemia è accompagnata da un aumento della PaCO<sub>2</sub>, in quanto la VA è inversamente proporzionale alla PaCO<sub>2</sub> e per la legge della somma delle pressioni

parziali dei gas all'aumentare della  $\text{PaCO}_2$  si riduce la  $\text{PaO}_2$  ( $\text{O}_2$  sostituita con  $\text{CO}_2$  nell'aria alveolare). Alla base di questo fenomeno vi è sempre un alterato rapporto tra la forza che i muscoli respiratori sono in grado di generare e il carico di lavoro che essi devono sostenere. Tra le cause, infatti, troviamo sia patologie a carico dei muscoli respiratori (miopatie, squilibri elettrolitici, patologie neurologiche), che patologie che aumentano il carico di lavoro muscolare, aumentando le resistenze delle vie aeree e riducendo la compliance polmonare, comportando, di conseguenza, una iperinflazione polmonare dinamica (come per esempio nella BPCO).

L'alterato rapporto ventilazione-diffusione indica il disaccoppiamento distrettuale tra ventilazione e perfusione, noto anche come mismatch VA/Q, nel quale si evidenzia una ridotta ventilazione a fronte di una regolare perfusione, da cui deriva la riduzione della  $\text{PaO}_2$  e un aumento della  $\text{PaCO}_2$ . Questo rappresenta la prima causa di ipossiemia e di ipercapnia delle malattie polmonari, sia di natura ostruttiva, cioè causate da ostruzione delle vie aeree, sia restrittiva, determinate da una riduzione dei volumi polmonari.

Infine, l'effetto shunt è una situazione nella quale una quota di sangue venoso, quindi scarsamente ossigenato, raggiunge il circolo arterioso e vi si meschia senza aver prima attraversato regioni alveolari ventilate, provocando ipossiemia e ipercapnia. Lo shunt può essere di origine extra-polmonare quando la causa è una cardiopatia congenita malformativa, che determina il passaggio di sangue venoso nel distretto arterioso bypassando i polmoni, oppure di origine intra-polmonare, quando vi sono aree del polmone perfuse ma non ventilate, come nel caso di patologie che determinano una riduzione acuta del parenchima polmonare quali polmoniti, atelettasie e ARDS.

## **2.4 Manifestazioni cliniche**

L'IR acuta si manifesta con sintomatologia respiratoria quale dispnea e tachipnea ( $\text{FR} > 30$  atti/min), sintomatologia cardiovascolare quale tachicardia ( $\text{FC} > 100$  bpm), aritmia e ipertensione arteriosa (per effetto dello stimolo adrenergico indotto dall'ipossiemia) e altri sintomi come confusione, agitazione fino al delirium, disorientamento e sopore fino al coma, soprattutto nella popolazione anziana. Quadri

di ipossiemia grave rapidamente progressivi possono invece causare cianosi, bradicardia e ipotensione, segni premonitori d'imminente arresto cardiorespiratorio.

Nella forma cronica le manifestazioni cliniche sono conseguenti da un lato agli effetti della prolungata ipossiemia e dall'altro ai meccanismi di compenso messi in atto dall'organismo: la dispnea, infatti, in questo contesto appare solo sotto sforzo, spesso per attività anche modeste, e a causa della prolungata esposizione a bassi livelli di O<sub>2</sub> si sviluppa ipertensione del circolo polmonare con dilatazione delle camere cardiache destre e quindi cuore polmonare cronico. A queste si aggiungono segni e sintomi di ipercapnia quali astenia, cefalea, sonnolenza e confusione.

## **2.5 Diagnosi e terapia**

La diagnosi di insufficienza respiratoria è laboratoristica tramite l'emogasanalisi arteriosa.

L'emogasanalisi arteriosa è un esame che si svolge su un prelievo di sangue arterioso, solitamente prelevato dall'arteria radiale, che serve per valutare l'efficienza del sistema respiratorio nel garantire adeguati scambi gassosi e per controllare l'equilibrio acido-base, in quanto il polmone ha un ruolo nel mantenimento del pH fisiologico tramite l'eliminazione della CO<sub>2</sub> con la ventilazione. Infatti, le informazioni che fornisce sono principalmente relative alle pressioni parziali dei gas arteriosi (PaO<sub>2</sub> e PaCO<sub>2</sub>, che indicano la quantità disciolta nel plasma dei rispettivi gas) e ai parametri dell'equilibrio acido-base (pH, bicarbonati, eccesso di basi), ma anche altre quali elettroliti, lattati, stato dell'emoglobina etc.

I parametri che ci fanno quindi far diagnosi di insufficienza respiratoria sono: la PaO<sub>2</sub><80mmHg (v.n. 80-100mmHg), che indica una condizione di ipossiemia, e la PaCO<sub>2</sub>>45mmHg (v.n. 35-45mmHg) o PaCO<sub>2</sub><35mmHg, che indica ipercapnia/ipocapnia a seconda della tipologia di IR.

Altro dato rilevante per definire l'IR è il rapporto P/F, ovvero il rapporto tra la PaO<sub>2</sub> e la FiO<sub>2</sub>. La FiO<sub>2</sub> va fornita come informazione aggiuntiva alla macchina che analizza il prelievo in quanto indica la % di O<sub>2</sub> presente nell'aria respirata dal paziente. Essa è il 21% se il paziente respira in aria ambiente, mentre se supportato con ossigeno questa

percentuale aumenta del 3-4% per ogni litro di ossigeno al minuto somministrategli. Il rapporto P/F, indice della respirazione alveolare, si attesta sui 450 in un paziente sano, ma più semplicemente è da considerarsi normale se  $>400$ , insufficienza respiratoria lieve-moderata se tra 400-200 e insufficienza respiratoria grave o critica se  $<200$ .

Infine, gli ultimi parametri importanti da valutare sono pH (v.n. 7,35-7,45) e  $\text{HCO}_3^-$ , i quali ci danno informazioni sulla capacità di compenso dell'organismo: infatti se l'insufficienza respiratoria è grave e si instaura in maniera rapida, i bicarbonati saranno utilizzati e consumati per tamponare l'eccesso di  $\text{CO}_2$  disciolta nel plasma e il paziente aumenterà la frequenza respiratoria con lo scopo di eliminare più  $\text{CO}_2$  possibile. Se tutto questo non basta il paziente va incontro a una situazione di acidosi respiratoria, tipica delle forme acute, in quanto il rene, essendo un meccanismo di compenso a lenta attivazione, non fa in tempo a compensare. Il compenso renale, che permette di avere un pH normale nonostante l'ipercapnia, lo troviamo, invece, nelle forme croniche dove l'insorgenza dell'IR è lenta e consente ad esso di attivarsi e mantenere l'equilibrio acido-base.

Per quanto riguarda la terapia, come già detto in precedenza, essa consiste nel trattamento della patologia di base, nelle forme acute, con eventuale ossigenoterapia o supporto ventilatorio meccanico (invasivo o non invasivo), e di gestione a lungo termine tramite sempre ossigenoterapia ed eventuale ventilazione meccanica non invasiva domiciliare nelle forme croniche.

# **CAPITOLO 3: LE POLMONITI COME CAUSA DI INSUFFICIENZA RESPIRATORIA NELL'ANZIANO**

## **3.1 Definizione**

Con il termine polmonite si intende un processo infiammatorio, generalmente a decorso acuto o subacuto, su base infettiva, che interessa il parenchima polmonare.

## **3.2 Epidemiologia e fattori di rischio**

La polmonite è una patologia molto diffusa che colpisce circa 450 milioni di persone all'anno, in tutte le parti del mondo, ed è responsabile di circa 4 milioni di decessi l'anno (il 7% della mortalità mondiale totale): questo la colloca al sesto posto tra le categorie di patologie causanti mortalità. [1]; [2]

I tassi di incidenza sono più alti nelle età estreme della vita, con 12 casi ogni 1000 persone in media; in particolare, 18 casi/1000 nella popolazione pediatrica con età inferiore ai 4 anni e 20 casi/1000 nella popolazione adulto-anziana con età maggiore ai 60 anni. [3]

In Italia, secondo i dati Istat, le polmoniti sono causa di più di 11.000 decessi ogni anno, soprattutto nella popolazione anziana. Questo dato ha però subito un incremento significativo negli ultimi 3 anni a causa della pandemia da Sars-coV-2.

Per quanto riguarda le CAP (polmoniti acquisite in comunità), che sono la tipologia di polmoniti più frequenti, queste hanno un'incidenza annuale nei pazienti anziani stimata di circa 25-44 casi ogni 1000 persone, che si è visto, attraverso studi di coorte effettuati sulla popolazione adulto-anziana, essere notevolmente maggiore nei pazienti con età uguale o superiore a 85 anni (52,3 casi su 1000 persone). [4] I tassi di mortalità negli anziani con CAP sono più alti che nelle popolazioni più giovani, con una mortalità che va dal 10 al 30% nelle persone di età pari o superiore a 65 anni, e probabilità di ospedalizzazione dei pazienti anziani 5 volte superiore rispetto a quelli giovani, con un tasso di ricovero ospedaliero del 18,3 per 1000 casi di CAP. [5]

Le HAP, seppur più rare delle CAP, hanno una evenienza relativamente frequente con 5-10 casi su 1000 pazienti ricoverati (tasso del 3,63 su 1000 pazienti ricoverati documentato da uno studio americano [6]), la cui incidenza aumenta nei pazienti ventilati in terapia intensiva. Queste, al contrario delle CAP, sono molto severe e la mortalità varia dal 24 al 76% (riferito alle VAP).

Questo dimostra come le polmoniti siano entità patologiche gravate da alto tasso di mortalità e di morbilità, che colpiscono soprattutto la popolazione anziana e che necessitano di fare diagnosi e impostare una terapia in modo rapido ed efficace.

I fattori di rischio per polmonite comprendono l'asma, immunodepressione, le comorbidity pneumologiche (come, ad esempio, la BPCO) o cardiache (come, ad esempio, lo scompenso cardiaco), patologie cerebrovascolari, il diabete, la demenza, i tumori, l'insufficienza renale cronica, il ricovero in ospedali o strutture sanitarie e l'età > 70 anni.

Oltre ai fattori di rischio, bisogna considerare che ci sono tutta una serie di fattori favorenti l'insorgenza delle polmoniti, i quali, sono relativi ai meccanismi di difesa e all'invecchiamento dell'apparato respiratorio. Tra i meccanismi di difesa troviamo: l'efficienza del riflesso della tosse, la clearance muco-ciliare, la presenza di IgA secretorie e altre molecole difensive nel secreto bronchiale, il sistema fagocitario alveolare e l'ambiente alveolare secco e rivestito da surfactante alveolare.

Questi fattori sono sfavorenti l'attecchimento e la successiva proliferazione di agenti infettanti, ma quando sono compromessi si instaura una maggior suscettibilità dell'individuo alle infezioni polmonari.

Oltre alle patologie specifiche che alterano i meccanismi di difesa, quali fibrosi cistica, deficit selettivo delle IgA, patologie neurologiche o neuromuscolari, infezioni virali, alcolismo, diabete, edema polmonare da scompenso cardiaco sinistro, anche l'età avanzata predispone a maggior rischio infettivo in quanto responsabile di un indebolimento dei suddetti meccanismi: infatti il paziente anziano, oltre ad avere numerose comorbidity, presenta una ridotta efficienza del sistema immunitario, ipotrofia e ridotta forza dei muscoli respiratori (importanti nel generare il riflesso

della tosse), limitazione nella motilità articolare e cifoscoliosi da degenerazione discale ed osteoporosi (che rendono più difficile l'espansione della gabbia toracica), sostituzione della componente elastica polmonare con fibre collagene (con riduzione della retrazione elastica polmonare) e compromissione della clearance mucociliare con globale riduzione della funzionalità bronchiale.

### **3.3 Classificazione**

Ci sono diverse classificazioni nell'ambito delle polmoniti, come per esempio la divisione clinica-eziologica in "tipica" ed "atipica" o quella radiologica sulla base dell'interessamento del parenchima polmonare visibile all'RX, ma quella ad oggi più utilizzata è l'epidemiologica.

Secondo la classificazione epidemiologica le polmoniti si dividono principalmente in:

- CAP, ovvero polmoniti acquisite in comunità, contratte al di fuori dell'ambiente ospedaliero, più precisamente che si manifestano entro 48h dal ricovero ospedaliero o dopo 14 gg dalla dimissione,
- HAP, ovvero polmoniti nosocomiali, che compaiono dopo 48-72h dal ricovero o entro 14 gg dalla dimissione.

A loro volta le HAP possono essere suddivise in: Early onset pneumonia, quando insorgono precocemente, in meno di 5 giorni dal ricovero, i cui agenti patogeni sono più vicini a quelli causanti le CAP, e in Late onset pneumonia, quando insorgono dopo 5 giorni dal ricovero, i cui agenti patogeni sono quelli tipicamente nosocomiali.

Nelle HAP sono incluse anche le VAP, ovvero le polmoniti associate a ventilazione meccanica invasiva, che insorgono dopo 48-72h dall'intubazione endotracheale.

Un'entità patologica a parte sono le HCAP, ovvero le polmoniti associate alle cure mediche, che insorgono in pazienti ospedalizzati per almeno 2 giorni, nei 90 giorni precedenti l'infezione, pazienti residenti in casa di cura o nelle strutture di lungo degenza, pazienti trattati con terapie infusionali domiciliari, medicati per ferite o dializzati nei 30 giorni precedenti l'infezione. Questa rappresenta una sindrome

distinta, separata sia dalla polmonite acquisita in comunità (CAP) che dalla polmonite nosocomiale. Sebbene i pazienti con HCAP provengano dalla comunità, l'epidemiologia e la batteriologia dell'HCAP smentiscono l'etichetta della comunità, in quanto patogeni altamente antibiotico resistenti come *S. aureus* e *P. aeruginosa* sono stati comunemente ritrovati come cause di HCAP. [7]

Si definisce, infine, un'ultima classe di polmoniti che insorgono tipicamente nei pazienti immunodepressi (affetti da HIV o emopatie, cronicamente in terapia con corticosteroidi o immunomodulanti, sottoposti a chemioterapia o recentemente trapiantati) in quanto suscettibili a patogeni nosocomiali e patogeni opportunisti.

### **3.4 Eziologia**

Il range di agenti patogeni alla base è diverso nei tre gruppi di polmoniti ed è pertanto importante distinguerlo in quanto determinante la scelta della terapia.

Le polmoniti acquisite in comunità (che costituiscono il 60-80% di tutte le polmoniti) hanno alla loro base prevalentemente agenti come lo *Streptococco pneumoniae* (causa del 65% di tutte le CAP), l'*Haemophilus influenzae* (secondo più frequente), il *Mycoplasma pneumoniae*, la *Chlamydia pneumoniae* e psittaci, la *Legionella*, virus quali Adenovirus, Coronavirus, virus sinciziali, virus influenzale e parainfluenzale e più raramente da *Staphylococco aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis* e altri Gram-.

Tra questi *S. pneumoniae* e *H. influenzae* sono definiti patogeni tipici in quanto determinano un quadro di polmonite "classica" ovvero che colpisce tutte le età, ma più frequentemente gli anziani, ad esordio rapido e febbre alta, con frequente coinvolgimento pleurico ed eventuale dolore toracico inspiratorio, con rilievi obiettivi auscultatori tipici, quali rumori umidi, soffi bronchiali, sfregamenti pleurici e murmure vescicolare ridotto, elevati indici di flogosi e aumento dei polimorfonucleati, escreato abbondante e purulento e un quadro radiologico caratterizzato da consolidamento alveolare che coinvolge uno (polmonite lobare) o più lobi.

Mycoplasma, Chlamydia, Legionella e virus sono, invece, classificabili come patogeni atipici, in quanto responsabili di polmoniti con caratteristiche totalmente diverse dalla polmonite classica: infatti, colpiscono più frequentemente i giovani, con esordio subdolo e clinica sfumata caratterizzata da febbre, raro dolore pleurico, escreato assente o mucoso, reperti obiettivi toracici scarsi o del tutto assenti ed esami di laboratorio poco rilevanti. A questa clinica poco suggestiva di polmonite si oppone però un quadro radiologico contraddistinto da un esteso coinvolgimento dell'interstizio polmonare.

Questa divisione è importante dal punto di vista terapeutico in quanto, le prime polmoniti, sono determinate da patogeni dotati di parete cellulare che, rispondono molto bene a terapia antibiotica con  $\beta$ -lattamici, mentre le seconde, essendo causate da agenti privi di parete, saranno resistenti ai  $\beta$ -lattamici ma sensibili a macrolidi, fluorochinolonici e tetracicline.

Le polmoniti nosocomiali hanno alla base prevalentemente batteri Gram-, quali *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* e enterobatteri, e batteri Gram+, in particolare *S. aureus* meticillino-resistente.

Infine, le polmoniti negli immunodepressi hanno alla base gli stessi patogeni delle nosocomiali e patogeni opportunisti quali miceti (*Aspergillus* e *Candida*), Micobatteri, tra cui *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis jirovecii* e alcuni virus, quali CMV, adenovirus, VRS e Herpes Zooster.

### **3.5 Fisiopatogenesi e anatomia patologica**

La via di penetrazione degli agenti causali di polmoniti è aerogena.

Le diverse modalità di insorgenza di una polmonite sono in relazione sia all'entità delle difese messe in opera dall'organismo, sia alle caratteristiche di virulenza proprie del germe infettante. Sulla base di questo, i quadri che ne derivano sono estremamente polimorfi sia dal punto di vista clinico che anatomopatologico; per esempio la polmonite alveolare (causata da patogeni tipici) è caratterizzata da essudazione di

materiale infiammatorio negli spazi respiratori che evolve nel tempo: all'inizio troviamo solo essudato fluido alveolare, poi arrivano anche le cellule infiammatorie, prevalentemente polimorfonucleati, e l'essudato si arricchisce di emazie e fibrina, che lo rende più compatto ed infine, dopo circa 7 giorni, l'essudato viene lisato ed eliminato dagli enzimi granulocitari, dai macrofagi alveolari e dall'espettorazione del paziente con, a seguire, una risoluzione del quadro polmonitico e restitutio ad integrum. Al contrario nella polmonite interstiziale (causata da patogeni atipici) il processo infiammatorio interessa, come suggerisce il nome, solo l'interstizio, con setti alveolari che risultano ispessiti da essudato, la parte corpuscolata costituita da cellule infiammatorie, prevalentemente linfocitarie, ed alveoli che rimangono liberi, o talvolta contenenti materiale lievemente eosinofilo che assume l'aspetto di membrane ialine, simili a quelle dell'ARDS.

Sulla base della risposta flogistica all'agente patogeno, la polmonite può essere distinta in lobare e a focolai multipli o isolati.

Nella polmonite lobare, così detta perché estesa all'intero lobo polmonare, la reazione infiammatoria all'agente patogeno, che è quasi esclusivamente lo Pnuemococco, è particolarmente intensa e prevalentemente costituita da essudato fluido che diffonde dalla regione alveolare colpita alle zone limitrofe, fino a coinvolgere la pleura viscerale. Il quadro "classico" della polmonite lobare è oggi più raro grazie all'avvento della terapia antibiotica e della selezione di ceppi meno aggressivi. [3]

Nella polmonite a focolai multipli o isolati, invece, la risposta flogistica è di minore intensità o costituita da essudato denso, incapace di diffondere ad alveoli contigui, e la propagazione avviene le fini diramazioni bronchiali che estendono il processo a piccoli gruppi di alveoli tributari.

Tra i due macro-quadri descritti ci sono tutta una serie di situazioni intermedie che dipendono dal rapporto tra agente infettante e organismo affetto, oltre che dall'efficacia e dalla tempestività del trattamento farmacologico intrapreso.

La compromissione della funzionalità respiratoria durante una polmonite è direttamente proporzionale all'estensione del processo morboso. Nelle polmoniti lobari, per esempio, dove un intero lobo è temporaneamente escluso dalla ventilazione,

compare l'effetto shunt responsabile di un'ipossiemia variabile, non completamente bilanciata dall'iperventilazione compensatoria, che esita in un quadro di insufficienza respiratoria più o meno grave. Oltre all'IR, la seconda evenienza che determina la gravità delle polmoniti è la possibile insorgenza di sepsi, che da locale diventa sistemica e incontrollata.

### **3.6 Clinica**

Le manifestazioni cliniche della polmonite sono molto varie nelle diverse età.

Nell'adulto con polmonite tipica il quadro sintomatologico è caratterizzato da febbre elevata, tosse, di solito produttiva con espettorazione, eventuale dispnea, più o meno grave a seconda dell'estensione del processo infiammatorio nel parenchima polmonare, e dolore toracico, in caso di interessamento pleurico.

All'esame obiettivo si evidenziano: fremito vocale tattile aumentato alla palpazione, per consolidamento del parenchima, ottusità toracica alla percussione nelle aree interessate dall'infiammazione, murmure vescicolare ridotto, rantoli crepitanti, per la presenza di essudato fluido nelle fasi iniziali del processo e nelle fasi di risoluzione, soffi bronchiali ed eventuali sfregamenti pleurici, per interessamento pleurico.

Nei casi di polmonite atipica, soprattutto nelle virali, si riscontrano più frequentemente febbre, tosse secca o poco produttiva, cefalea, mialgie ed artralgie, astenia e sintomi gastrointestinali, quali nausea, vomito e alterazioni dell'alvo.

Dato l'interessamento prevalentemente interstiziale, gli alveoli risultano liberi da malattia e quindi l'esame obiettivo non rileva reperti significativi.

Nell'anziano invece la polmonite si manifesta in modo molto più subdolo: la tosse e la febbre non sono quasi mai presenti, mentre segni e sintomi che più frequentemente compaiono sono dispnea, tachipnea, tachicardia, alterazione dello stato di coscienza con confusione mentale, disorientamento, agitazione e delirium, segni e sintomi di disidratazione (quadro già spesso presente nel paziente anziano che peggiora in seguito ad eventi acuti) e squilibri elettrolitici e scompenso di patologie sottostanti (come ad

esempio iperglicemia fino al coma iperosmolare in paziente diabetico o la riacutizzazione dello scompenso cardiaco).

Anche in pazienti immunodepressi e in pazienti ospedalizzati la sintomatologia classica può mancare o essere più sfumata.

### **3.7 Diagnosi**

In presenza di un sospetto clinico di polmonite, oltre alla conferma diagnostica, devono essere eseguite contemporaneamente tre valutazioni per gestire al meglio il paziente:

- Valutare la reale necessità di eseguire indagini approfondite per isolare il microrganismo responsabile;
- Definire il percorso di cura sulla base della gravità della patologia
- Scegliere l'appropriata terapia antibiotica

#### **Esami strumentali**

Per fare diagnosi di polmonite non basta la clinica, ma è necessario il riscontro di una o più opacità di recente insorgenza alla radiografia del torace.

Dal punto di vista radiologico le polmoniti sono classificabili in polmonite lobare, segmentaria/bronchiale ed interstiziale, in quanto contraddistinte da differenti quadri radiologici.

La polmonite lobare si presenta con addensamenti radiopachi omogenei, localizzati e confinati a un solo lobo; i margini dell'addensamento sono infatti netti e regolari, in quanto definiti dalle scissure interlobari. È inoltre visibile il segno del broncogramma aereo, ovvero l'immagine dei bronchi pieni di aria, radiotrasparenti, che fa contrasto con l'opacità degli addensamenti.

La polmonite segmentaria o bronchiale è invece caratterizzata da opacità a chiazze, spesso bilaterale, con focolai multipli. I margini che delimitano il processo flogistico sono indefiniti ed irregolari e il broncogramma aereo può essere più o meno presente.

Infine, la polmonite interstiziale si presenta con un pattern prevalentemente reticolare, determinato dall'ispessimento della trama interstiziale, il quale può anche evolvere verso un pattern alveolare (come quello delle altre polmoniti). Il broncogramma aereo è assente.

Un ulteriore reperto, che possiamo trovare alla RX, è il versamento pleurico, il quale può essere più o meno abbondante e si deposita nelle zone declivi della cavità pleurica. È molto importante evidenziarne la presenza in quanto determinante un quadro di polmonite più grave e severo.

Oltre alla radiografia del torace altri esami strumentali giocano un ruolo nella diagnosi differenziale e nella valutazione della gravità della polmonite. Tra questi abbiamo la TC torace, che permette di meglio caratterizzare le polmoniti interstiziali, e l'ecografia del torace, che presenta vantaggi in quanto è un esame semplice e veloce da eseguire al letto del paziente, che ha sensibilità e specificità comparabili alla RX ma senza l'utilizzo di radiazioni.

### **Esami di laboratorio**

Anche il laboratorio ha un peso nella diagnosi, ma soprattutto nella definizione della severità della polmonite e nella valutazione della risposta alla terapia. I parametri di solito richiesti sono emocromo con formula leucocitaria (può mostrare, ad esempio, quadri anemici, riduzione dell'ematocrito, aumenti o riduzione dei globuli bianchi), indici di flogosi, in particolare PCR e Pro-calcitonina, funzionalità renale (creatininemia e azotemia), glicemia, elettroliti, marker cardiaci, soprattutto NT-proBNP nell'anziano con patologia cardiovascolare cronica, Emogasanalisi, per diagnosticare ed inquadrare l'insufficienza respiratoria, ed eventuale funzionalità epatica (AST/ALT e LDH).

Per quanto riguarda PCR e Pro-calcitonina, questi sono dei biomarkers significativi nell'ambito delle polmoniti e vengono valutati in modo seriale.

La Pro-calcitonina correla con l'eziologia batterica: infatti in presenza di infezione batterica, il gene CALC-1 è sovraregolato, producendo PCT in grandi quantità dai

macrofagi e dalle cellule monocitiche in tutto il corpo, specialmente nel fegato, nei polmoni e nell'intestino. L'aumento della PCT è immediato a causa del suo comportamento simile alle citochine; infatti, è identificabile entro 2-3 h, con un picco a 6 h [8]. Questo suo andamento permette di dosarla e avere riscontro di aumento precocemente nell'ambito della malattia e di impostare, quindi, in modo rapido la terapia antibiotica. Inoltre, essa ha anche un ruolo chiave nella gestione terapeutica in quanto, nella CAP, è stato dimostrato che la PCT riduce significativamente l'inizio e la durata della terapia antibiotica. [8]

La PCR è un marcatore della fase acuta dell'inflammatione sintetizzato dal fegato, che si eleva nel contesto della polmonite. La sua secrezione inizia in 4-6 h e raggiunge il picco a 36-50 h. Il suo andamento più lento di quello della PTC ne limita potenzialmente l'efficacia nel predire il fallimento precoce della terapia antibiotica [8]. Oltre ad essere di aiuto nella diagnosi, la PCR è un indice di evolutività della polmonite, molto di più rispetto a febbre e leucocitosi [9], ed è soprattutto utile nella valutazione della risposta al trattamento: in genere se il paziente risponde alla terapia si ha una riduzione della PCR del 50% nel giro di 3-4 giorni; se ciò non avviene significa che siamo di fronte a un insuccesso della terapia e quindi probabile successiva insorgenza di complicanze.

Inoltre, uno studio condotto su pazienti ospedalizzati con CAP ha evidenziato come bassi livelli in entrata di PCR e PTC correlino con un minor rischio di sviluppare complicanze gravi e maggior stabilità della malattia. [10]

### **Indagini diagnostiche eziologiche**

La rilevazione dell'agente eziologico responsabile non è sempre determinante la scelta della terapia in quanto la terapia empirica è quasi sempre efficace. Infatti, non ci sono casi in letteratura che attestino la superiorità di un trattamento diretto contro uno specifico patogeno rispetto a un trattamento empirico, eseguito cioè senza isolamento culturale. I vantaggi dell'isolamento del patogeno sono solo relativi alla riduzione dello sviluppo di resistenze secondarie agli antibiotici oppure nel caso non ci sia risposta alla terapia empirica.

Difatti, secondo diversi studi, indagini eziologiche quali coltura dell'espettorato con colorazione Gram, emocoltura e ricerca di antigeni urinari non sono raccomandati come esami da eseguire di routine in pazienti con polmoniti, soprattutto se questi sono di gestione ambulatoriale. Mentre sono consigliati in alcune categorie di pazienti ospedalizzati, come, ad esempio, quelli con polmoniti grave o quelli sottoposti a trattamento empirico per MRSA e P. aeruginosa. [11]

Tra le indagini microbiologiche possibili troviamo la coltura e la colorazione Gram dell'espettorato, l'emocoltura con antibiogramma (utile per mirare o modificare la terapia antibiotica), i test antigenici, come gli antigeni urinari dello Pneumococco e della Legionella, la sierologia con la ricerca delle IgM contro specifici batteri (Chlamydia e Mycoplasma, ad esempio) e virus e i test molecolari rapidi per l'influenza e, dal 2020, per il Covid-19 (questi ultimi due, al contrario degli altri, sono fortemente raccomandati [11] in quanto sono agenti eziologici responsabili della maggior parte delle polmoniti virali che, essendo tali, non possono essere trattate con antibiotici).

### **Indagini diagnostiche invasive**

Tra le indagini diagnostiche invasive abbiamo il lavaggio bronco-alveolare (BAL) e il brushing con catetere protetto. Il BAL è una procedura invasiva, attuata per mezzo di un broncoscopio ottico, attraverso il quale si immette 150-400 ml di fisiologica che arriva fino agli alveoli e successivamente riaspirata; il liquido che otterremo sarà espressione dell'ambiente bronco-alveolare. Il brushing invece prevede l'uso, sempre tramite broncoscopio, di spazzolini per grattare la mucosa e prelevare le cellule da esaminare.

L'importanza di queste due metodiche è diversa per CAP e HAP rispetto alle VAP. Nelle prime la diagnosi è clinica e radiologica e le metodiche invasive hanno valenza nella sola diagnosi microbiologica.

Nelle VAP, invece, dove segni clinici e radiologici sono poco specifici, il brushing e il BAL sono fondamentali per stabilire od escludere la diagnosi di polmonite.

### **3.8 Valutazione della gravità tramite SCORE e gestione del paziente**

La polmonite comunitaria è la polmonite più di frequente riscontro e costituisce, soprattutto nella popolazione anziana, una delle cause principali di ospedalizzazione, morbilità e mortalità.

Per questo motivo L'American Thoracic Society (ATS) e l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) hanno sostenuto lo sviluppo di punteggi di gravità della CAP per migliorare la prognosi del paziente e le strategie di trattamento empirico. Tra questi, sia lo Pneumonia Severity Index (PSI) che il CURB-65 sono punteggi di gravità che eccellono nel prevedere la mortalità a 30 giorni e il trattamento ambulatoriale sicuro. Oltre a prevedere la mortalità, i punteggi di gravità della CAP possono avere varie altre utili applicazioni: se istituiti precocemente, possono essere utili per guidare un rapido utilizzo di risorse come il ricovero in terapia intensiva, la rianimazione con fluidi e la terapia antibiotica empirica e, se valutati in serie, possono anche funzionare come endpoint per guidare gli interventi terapeutici. [11]; [12]

Inoltre, si è anche visto che l'utilizzo di più score insieme, soprattutto nella valutazione del paziente anziano, fornisce informazioni prognostiche più accurate rispetto all'uso di ciascun indice separatamente. [13]

Il PSI, pneumonia severity index, è uno degli score più usati per valutare la gravità della polmonite. Esso prende in considerazione dati demografici (età, sesso ed assistenza domiciliare), coesistenza di altre malattie sottostanti (comorbidità più comuni e gravi quali neoplasie, epatopatie, scompenso cardiaco, malattie cerebrovascolari e patologia renale), dati clinici e dati laboratoristici. Queste caratteristiche rendono il PSI più sensibile nel prevedere la mortalità e, quindi, nel valutare l'andamento prognostico del paziente, rispetto al CURB-65, altro importante score, in quanto fornisce in input maggiori informazioni relative alla complessità del paziente.

<b>Popolazione</b>		<b>Punti Assegnati</b>
	Se Maschio	+Età (anni)
	Se Femmina	+Età (anni) - 10
	Residente in casa di cura	+10
<b>Comorbidità</b>		
	Malattie tumorali	+30
	Malattie epatiche	+20
	Insufficienza cardiaca congestizia	+10
	Malattia cerebrovascolare	+10
	Malattia renale	+10
<b>Riscontri della valutazione clinica</b>		
	Stato mentale alterato	+20
	Frequenza cardiaca $\geq 125$ /minuto	+20
	Frequenza respiratoria $> 30$ /minuto	+20
	Pressione arteriosa sistolica $< 90$ mm Hg	+15
	Temperatura $< 35$ °C o $\geq 40$ °C	+10
<b>Riscontri di Laboratorio e Radiografici</b>		
	pH Arterioso $< 7.35$	+30
	Azoto ureico ematico $\geq 30$ mg/dl (9 mmol/litro)	+20
	Sodio $< 130$ mmol/litro	+20
	Glucosio $\geq 250$ mg/dl (14 mmol/litro)	+10
	Ematocrito $< 30\%$	+10
	Pressione parziale arteriosa di O <sub>2</sub> $< 60$ mmHg	+10
	Versamento pleurico	+10

*Figura 1. Parametri del PSI score e relativi punteggi*

Ad ogni parametro, come possiamo vedere in tabella, è assegnato un punteggio che verrà poi sommato agli altri punteggi e il totale, che si ricaverà, dovrà essere individuato nei vari range corrispondenti ad ognuna delle cinque classi di rischio. Questo permette di stratificare il rischio del paziente e di predire la sopravvivenza a 30 giorni.

$\Sigma <50$	<b>CLASSE DI RISCHIO I</b>
$\Sigma 51-70$	<b>CLASSE DI RISCHIO II</b>
$\Sigma 71-90$	<b>CLASSE DI RISCHIO III</b>
$\Sigma 91-130$	<b>CLASSE DI RISCHIO IV</b>
$\Sigma >130$	<b>CLASSE DI RISCHIO V</b>

*Figura 2. Classi di rischio del PSI score*

Un paziente che rientra nelle classi I-II presenta un rischio di mortalità molto basso, all'incirca tra lo 0,6% e lo 0,7%. Un paziente rientrante nella classe III presenta invece un rischio di mortalità tra lo 0,9% e il 2,8%. Nelle classi IV e V il rischio di mortalità è invece decisamente più elevato, con rischio di mortalità tra l'8.5% e il 9,3 % nella classe IV e tra il 27% e il 31,1% nella classe V. [14]

Il CURB-65 è l'altro importante score, proposto dalla British Thoracic Society, utilizzato per predire la mortalità della polmonite comunitaria ma, soprattutto, per determinare il comportamento da avere nei confronti del paziente. Il principale vantaggio del CURB-65 risiede nella sua facile applicabilità: si basa infatti su alcuni semplici criteri, facilmente identificabili e misurabili da qualsiasi clinico. Di questo esiste anche la versione senza azotemia, il CRB-65, ancora più facilmente applicabile, soprattutto in ambiente extra ospedaliero, per una valutazione ancora più rapida. Questo score non è altro che un acronimo (Confusione mentale, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, età > 65 anni) dove, per ogni voce, viene assegnato un punteggio di 1, la cui somma raggiunge un valore massimo di 5. Sulla base del punteggio si decide il comportamento da attuare nei confronti del paziente affetto da polmonite.

**Table 1. CURB-65 Scoring<sup>46</sup>**

Symptom	Points
Confusion	1
Urea: BUN >19 mg/dL (>7 mmol/L)	1
Respiratory rate $\geq$ 30 breaths/min	1
Systolic BP <90 mm Hg or diastolic BP $\leq$ 60 mm Hg	1
Age $\geq$ 65 years	1
Total	_____

  

Score	Risk	Disposition
0 or 1	1.5% mortality	Outpatient care
2	9.2% mortality	Inpatient versus observation admission
$\geq$ 3	22% mortality	Inpatient admission; consider ICU admission with score of 4 or 5

Abbreviations: BP, blood pressure; BUN, blood urea nitrogen; ICU, intensive care unit.

*Figura 3. CURB-65 score, parametri, rischio di mortalità e gestione paziente*

Come riportato in tabella, i comportamenti che possiamo applicare sono: il trattamento domiciliare per pazienti con score  $\leq$ 1, trattamento domiciliare o breve ospedalizzazione, a seconda delle condizioni generali del paziente, con score di 2 ed ospedalizzazione del paziente con score  $\geq$  3. Se lo score è 4-5 è valutabile anche il ricovero in terapia intensiva. Per quanto riguarda la mortalità vediamo come questa aumenta avanzando di punteggio, con tasso inferiore al 2% in pazienti con CURB-65 di 0-1, tasso del 9% circa in pazienti con punteggio di 2 e tasso superiore al 20% in pazienti con CURB-65 maggiore o uguale a 3. [15]

Oltre a questi due score ne esistono altri, recentemente introdotti, come lo SMART-COP, sviluppato in Australia, e lo SCAP, di origine spagnolo, i quali si differenziano dal PSI e dal CURB-65 in quanto, nonostante comprendano parametri simili, non presentano lo stesso livello di validazione e il loro obiettivo principale è

l'identificazione dei pazienti con polmonite grave che devono essere riferiti alla terapia intensiva.

Riassumendo, questi punteggi si sono dimostrati, nei vari studi, sicuramente utili ma non devono sostituire la valutazione medica e il ragionamento clinico. Il miglior approccio strategico alla CAP dipenderà sempre da medici esperti che possono applicare le loro conoscenze alla complessità e alle caratteristiche specifiche dei singoli pazienti e possono utilizzare i punteggi come informazioni supplementari per prendere decisioni più appropriate. [16]

### **3.9 Terapia**

Come è stato già precedentemente detto, la terapia antibiotica impostata nella maggior parte delle polmoniti è una terapia empirica, ovvero una terapia decisa a prescindere dall'esame colturale, che pertanto non viene effettuato. Ci sono ben due linee guida che definiscono la scelta dell'antibiotico: le linee guida del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), organismo del ministero della salute del Regno Unito, e le linee guida dell'American Thoracic Society (ATS). Queste sono per alcuni punti simili e per altri molto differenti. Entrambe hanno una sezione relativa alle CAP e una relativa alle HAP.

Le linee guida NICE (aggiornate al 2019) per le CAP dividono la gestione del paziente sulla base dello score CURB65:

- Se il CURB65 è basso (0 -1), il paziente è stabile (assenza di tachicardia, tachipnea ed ipotensione) e non necessita quindi di ospedalizzazione si utilizzerà una terapia domiciliare; l'antibiotico di più facile gestione e perciò di prima scelta è l'Amoxicillina (500mg x 3/die per 5/7 giorni) somministrata per via orale. Come seconda scelta possiamo ricorrere ai macrolidi come Doxyciclina (200 mg il primo giorno e poi 100 mg per i 4 giorni successivi), Claritromicina (500 mg x 2/die per 5 giorni) o Eritromicina, che diventa di prima scelta in caso di gravidanza, (500 mg x 4/die per 5 giorni). La durata raccomandata di terapia per la polmonite comunitaria non complicata è 5

giorni, fino a un massimo di 7 giorni. Se dopo 2 giorni il paziente non ha dato segni di miglioramento, la polmonite potrebbe essere sostenuta da un batterio non sensibile alla terapia in atto oppure da un virus.

- Se il CURB65 è 2 (severità moderata), come abbiamo detto prima la decisione è presa in base all'esperienza clinica e alle condizioni generali del paziente. La terapia nel caso in cui il paziente resti a domicilio si baserà sugli stessi antibiotici utilizzati in precedenza agli stessi dosaggi, se invece viene ospedalizzato la terapia sarà la stessa applicata nel CURB65  $\geq$  3.
- Se il CURB65 è uguale o superiore a 3 il paziente viene ricoverato e il trattamento prevede Amoxicillina + Acido Clavulanico (Augmentin) per via orale a un dosaggio di 625mg x3/die per 5 giorni oppure per via endovenosa al dosaggio di 1,2g x 3/die sempre per 5 giorni. In alternativa abbiamo la Claritromicina somministrata EV a un dosaggio di 500mg x 2/die per un totale di 5 giorni, oppure l'Eritromicina, di cui però esiste solo la formulazione orale. In caso di polmonite di severità elevata in paziente con allergia alle penicilline possiamo usare anche i Fluoroquinolonici respiratori (Moxifloxacina o Levofloxacina 500mg x 1/die per 5 giorni).

Le linee guida NICE per le HAP sono diverse da quelle per la CAP in quanto per decidere la terapia è essenziale avere i risultati microbiologici colturali (su emocoltura o su coltura dell'espettorato, se il paziente lo presenta). Si inizia con la terapia empirica come nelle CAP, eventualmente a dosaggi maggiori o endovenosa, poi si corregge sulla base dell'antibiogramma risultante dalle colture. Anche in questo caso definiamo due tipologie di pazienti che beneficeranno di differenti terapie: il paziente con lieve/media severità e il paziente con severità elevata.

- Il primo paziente è caratterizzato da assenza di ipotensione, tachipnea non severa, febbre non elevata e pazienti non immunocompromessi o provenienti da RSA. A questo la terapia viene somministrata per os e la revisione della terapia è effettuata sempre dopo 5 giorni. L'antibiotico di prima scelta è l'Augmentin 625mg x 3/die per 5 giorni. In alternativa possiamo usare i

Macrolidi (Doxiciclina), i Fluorochinolonici (Levofloxacina), le Cefalosporine (Cefalexina) e il Bactrim.

- Il secondo paziente, invece, essendo affetto da polmonite severa necessiterà di terapia somministrata endovenosa, con revisione della terapia ogni 48h. la prima scelta, in questo contesto, è il Tazocin (Piperacillina + tazobactam) 4,5g x 3/die; in alternativa abbiamo le Cefalosporine (Ceftriaxone 2g x 1/die (Rocefin)), Levofloxacina (500mg x 1/die) e Meropenem (Merrem, 0,5-1g x 3/die).

Quando abbiamo i risultati dell'antibiogramma o in caso di infezioni da MRSA dobbiamo fare una duplice terapia e aggiungere un secondo farmaco al primo già somministrato. In caso di MRSA il farmaco da aggiungere è la Vancomicina (15-20mg/kg x 2-3/die monitorando la creatinina in quanto nefrotossico) come prima linea; in alternativa abbiamo la Teicoplanina (che si associa molto bene con il Meropenem) o il Linezolid (quando c'è resistenza ai primi due).

Le linee guida ATS (aggiornate al 2019) nelle CAP dividono i pazienti in out-patient, ovvero i non ricoverati, e gli in-patient, ovvero ricoverati. Gli out-patient sono a loro volta divisi in pazienti senza comorbidità o fattori di rischio.

- Negli out-patient senza comorbidità o fattori di rischio la terapia si basa su Amoxicillina (1g x 3/die) oppure Doxiciclina (100mg x 1/die); in alternativa, se il sospetto è di forma atipica, diamo Azitromicina (500mg il primo giorno, 250mg nei giorni successivi) oppure Claritromicina (500mg x 2/die o 1g x 1/die a rilascio prolungato).
- Negli out-patient con altre patologie sottostanti la terapia è di associazione con  $\beta$ -lattamico (Augmentin 625mg x 3/die o 1g x 2/die oppure cefalosporine) + Macrolide (Azitromicina o Claritromicina ai dosaggi precedentemente descritti). Gli antibiotici sono somministrati per 5 giorni con rivalutazione a 48h. Se la clinica non migliora il paziente viene ricoverato.
- Negli in-patient senza fattori di rischio per MRSA e P.aeruginosa la terapia è di associazione  $\beta$ -lattamico (Ampicillina + Sulbactam 1,5-3g x 4/die oppure Ceftriaxone 1-2g/die) + Macrolide (Azitromicina 500mg/die o Claritromicina

500mg x 2/die). In alternativa alla terapia di associazione si possono somministrare Fluorochinolonici. Nei ricoverati con fattori di rischio per MRSA o P. aeruginosa (pazienti ematologici, con BPCO severa o già ricoverati per questi patogeni) si usano i farmaci già citati nelle linee guida NICE: Vancomicina e Linezolid per MRSA e Carbapenemici, Tazocin o Cefalosporine per P. aeruginosa.

In generale, la durata della terapia dovrebbe essere guidata dai segni di stabilità clinica (normalizzazione dei parametri vitali, della saturazione, della temperatura, della capacità di mangiare e dello stato di coscienza) e laboratoristica (normalizzazione degli indici di flogosi). Quando viene raggiunto dal paziente un quadro di stabilità clinica allora possiamo sospendere gli antibiotici e programmare la dimissione se ricoverato, eventualmente seguita da un continuo della terapia antibiotica orale per i 4-5 giorni successivi.

Oltre alla terapia antibiotica si può aggiungere una terapia sintomatica al bisogno con paracetamolo e talvolta anche con corticosteroidi per ridurre il quadro infiammatorio quando la situazione è grave. Il corticosteroide, secondo le linee ATS, non è raccomandato nell'uso routinario, ma bisogna valutare caso per caso.

Le polmoniti virali, invece, nella cui maggioranza dei casi sono causate da virus influenzali, andrebbero prevenute con adeguata vaccinazione anti-influenzale, da raccomandare a tutti i soggetti con età > 65 o a quelli con patologie croniche come scompenso cardiaco cronico, insufficienza renale cronica, diabete, BPCO e insufficienza epatica, da effettuare nel periodo invernale. Stesso discorso è applicabile alla polmonite da Sars-CoV2. Inoltre, nel sospetto di polmonite virale va sempre fatto al paziente un tampone oro-nasale per confermarne o escluderne la causa. La terapia della polmonite virale è in genere sintomatica. Solo in alcuni casi, ad esempio in quadri di polmonite severa, si ricorre nella pratica clinica all'utilizzo di antivirali, come, ad esempio, Oseltamivir per il virus influenzale, oppure la Ribavirina, utilizzata nella precedente epidemia da SARS in diversi paesi [17], o ancora il Remdesivir, di possibile utilizzo nella polmonite da Covid-19. Discusso è invece l'utilizzo della terapia corticosteroide ed immunomodulante, ritenuta efficace nel paziente con Covid-

19 e supporto ventilatorio, ma dannosa ad esempio nella polmonite da virus influenzale. [18] Sempre all'interno di questo articolo si parla anche dell'efficacia della terapia con anticorpi monoclonali, già applicata in passato per infezioni da RSV ed Ebola, ad oggi sempre più usata per il trattamento domiciliare degli anziani affetti da Sars-CoV2. [18]

Infine, negli immunodepressi, dove le polmoniti sono spesso causate da miceti come la Candida, altri farmaci antimicrobici utilizzati sono gli antifungini come il Fluconazolo EV. In genere le terapie, in questi casi, sono molto più lunghe e iniziate più tardivamente a causa della sintomatologia sfumata che non permette di fare diagnosi immediata.

### **3.10 Polmoniti ab ingestis**

La polmonite Ab Ingestis, o polmonite da inalazione, è l'altra entità infiammatoria con interessamento polmonare che colpisce frequentemente la popolazione anziana.

Questa è causata dall'ingresso di materiale estraneo nell'albero bronco-polmonare, in particolare, succhi gastrici o fluidi oro-faringei contenenti batteri, in genere anaerobi della flora orofaringea, i quali innescano un processo infettivo che può esitare, nei casi più gravi, in ascessi od empiemi. Il fatto che si trovino microrganismi all'interno di questi fluidi corporei la differenzia dalla polmonite chimica, nella quale non c'è contaminazione batterica e la reazione infiammatoria non è altro che la risposta al contatto con sostanze irritanti che caratterizzano i liquidi corporei inalati dal paziente.

Come si può ben intuire, questa forma di polmonite è particolarmente frequente negli anziani in quanto, i meccanismi alla base, che sono l'alterata deglutizione e il ridotto riflesso della tosse, sono condizioni che tipicamente troviamo in questa popolazione, sia per i processi degenerativi caratteristici dell'invecchiamento, sia per patologie causanti disfagia di usuale riscontro con l'avanzare dell'età.

Le patologie che predispongono a un maggior rischio di sviluppare la polmonite ab ingestis sono in primis la demenza e l'ictus. In entrambe le situazioni, il rischio di avere come complicanza una polmonite ab ingestis è molto alto come dimostrano

alcuni studi: infatti, la polmonite post-ictus è un evento che colpisce fino a un terzo dei pazienti con ictus acuto. Essa è anche una delle principali cause di mortalità dopo l'ictus, rappresentando quasi il 35% dei decessi post-ictus e si ritiene proprio che la maggior parte delle polmoniti correlate all'ictus derivino dalla disfagia e dalla successiva aspirazione di materiale orofaringeo. Una revisione sistematica ha riportato che i pazienti con ictus e disfagia dimostrano un aumento del rischio di sviluppare polmonite maggiore di tre volte rispetto a pazienti senza disfagia e un aumento di 11 volte tra i pazienti con aspirazione confermata. [19]. Anche nella demenza la polmonite è una causa comune di mortalità, sia per il rallentamento del processo di deglutizione, tipico dei pazienti dementi, che per uno stato di malnutrizione, conseguente la disfagia, che aumenta il rischio di infezioni opportunistiche, tra cui la polmonite. [20]

Tra le altre patologie causa di disfagia, quindi ab ingestis, troviamo miastenia gravis, Parkinson, paralisi bulbare, patologie esofagee (acalasia, MRGE severa), tumori testa-collo, malattie metaboliche, alcolismo cronico, ma anche dispositivi medici per la nutrizione enterale come SNG o PEG, spesso utilizzati per nutrire questi pazienti.

Dal punto di vista clinico, la polmonite ab ingestis si manifesta con l'improvvisa comparsa di difficoltà respiratoria (dispnea) e tosse (non sempre presente) associata all'ingestione di materiale alimentare o al rigurgito gastrico. Inoltre, di frequente riscontro sono tachicardia, tachipnea, alterazione dello stato di coscienza con confusione mentale ed agitazione, fino al delirium, astenia, stato di malnutrizione e dimagrimento del paziente ed eventuale febbre, malessere generale e raucedine.

L'esame obiettivo evidenzia rumori umidi inspiratori per la comparsa dell'edema dovuto alla reazione flogistica e sibili espiratori per ostruzione delle vie respiratorie.

La diagnosi di polmonite ab ingestis, oltre ad essere clinico-anamnestica, è confermata dalla RX che evidenzia un quadro caratterizzato da addensamenti disposti nelle zone declivi del polmone: le opacità sono alle basi polmonari, se l'immagine radiografica è acquisita in ortostatismo, ma più frequentemente, essendo questa effettuata su paziente allettato, gli addensamenti sono al segmento superiore del lobo inferiore e al segmento

posteriore del lobo superiore. Per evidenziare l'eventuale quadro ascessuale (lesione cavitaria rotonda, riempita di liquido con un livello idro-aereo) o di empiema possiamo avvalerci della TC con mdc, molto più sensibile e specifica.

Il trattamento della polmonite ab ingestis è sostanzialmente lo stesso delle CAP ospedalizzate (Tazocin, Ceftriaxone, Azitromicina, Levofloxacin), con l'eventuale aggiunta del Meropenem EV (1g x 3/die) in caso di sospetto ascesso od empiema e Vancomicina in caso di sospetta polmonite da MRSA.

Oltre a diagnosi tempestiva e trattamento, la cosa ancora più importante da applicare ai pazienti a rischio è la prevenzione. Questa la si attua gestendo la disfagia e lo stato di nutrizione del paziente. Interventi di deglutizione di successo non solo avvantaggiano le persone in riferimento all'assunzione orale di cibo/liquidi, ma hanno anche esteso benefici allo stato nutrizionale e alla prevenzione di morbilità correlate come la polmonite. È disponibile una varietà di strumenti per la gestione della disfagia a seconda delle caratteristiche della compromissione della deglutizione e del singolo paziente. Tra questi troviamo, ad esempio, le strategie compensative. Queste si concentrano sull'implementazione di tecniche per facilitare l'assunzione orale continua e sicura di cibo e liquidi, ma hanno anche un ruolo nel fornire fonti alternative di nutrimento per il mantenimento dei fabbisogni nutrizionali. Le strategie compensative includono aggiustamenti posturali del paziente, manovre di deglutizione e modifiche della dieta (come, ad esempio, alimenti sottoforma di omogeneizzati, semi-solidi, solo liquidi etc) sulla base del grado e tipologia di disfagia. Un altro approccio molto utile nel migliorare la disfagia è la riabilitazione della deglutizione. Ci sono diversi programmi con differenti esercizi applicabili nel singolo paziente che cambiano da caso a caso ma, sebbene l'obiettivo e la quantità di esercizio varino ampiamente da un approccio riabilitativo all'altro, in generale, è stato dimostrato che gli interventi di deglutizione basati sull'esercizio migliorano la deglutizione funzionale, riducono al minimo o prevengono le morbilità correlate alla disfagia (polmonite e malnutrizione) e migliorano la fisiologia della deglutizione compromessa. [20]

## **CAPITOLO 4: PARTE SPERIMENTALE**

### **4.1 Obiettivi dello studio**

Le polmoniti rappresentano a livello mondiale la quarta causa di morte nella popolazione geriatrica, costituendo un'importante causa di morbidità, mortalità e di ricoveri ospedalieri. Infatti, è sempre importante valutare la possibilità di gestire il paziente con polmonite a domicilio ed applicarla in tal caso, e, qualora questo non fosse attuabile, avviare l'ospedalizzazione dello stesso.

Con l'epidemia da Covid-19 i reparti per acuti si sono affollati ancora di più di pazienti con polmonite, soprattutto anziani, e la gestione generale del paziente è cambiata, con lo scopo di ottimizzare tempi di diagnosi e terapie per favorire una più rapida e sicura dimissione del paziente e per ridurre lo stress al quale esso è sottoposto in ambiente ospedaliero.

Proprio in questo contesto si inserisce questo studio, che ha come obiettivo quello di illustrare e valutare come la gestione del paziente con polmonite comunitaria, non correlata al Covid, sia cambiata dall'era pre-Covid all'era post-Covid e il suo impatto sulla mortalità.

### **4.2 Materiale e metodi**

In questo studio sono stati selezionati due gruppi di pazienti con diagnosi di polmonite non virale, ricoverati nel reparto di Geriatria dell'Ospedale Santa Croce di Fano, in due periodi temporali diversi: il primo gruppo comprende pazienti ricoverati tra Dicembre 2020 e Gennaio 2021 e il secondo gruppo presenta pazienti ricoverati tra Gennaio 2022 e Marzo 2022, rispettivamente nel periodo pre-Covid e post-Covid. In particolare, il secondo gruppo è stato ulteriormente diviso in due sottogruppi, il primo con diagnosi di polmonite batterica, il secondo con diagnosi di polmonite ab ingestis.

### Criteri di eleggibilità:

I criteri di eleggibilità per l'inserimento nello studio sono stati i seguenti:

- Età maggiore a 75 anni (anziani e grandi anziani)
- Diagnosi di polmonite batterica e ab ingestis
- Accesso dei pazienti al reparto di Geriatria dal Pronto Soccorso
- Pazienti con insufficienza respiratoria acuta verosimilmente secondaria a polmonite
- Pazienti ricoverati in reparto di Geriatria

### Criteri di esclusione:

I criteri di esclusione sono stati i seguenti:

- Diagnosi di polmonite da Covid-19 o altre polmoniti virali

Nel complesso i dati raccolti di ogni paziente sono stati:

- Dati anagrafici: età e sesso
- Parametri clinici: dispnea, tosse e presenza di stato confusionale
- Parametri vitali: pressione arteriosa, temperatura, frequenza cardiaca e saturazione
- Comorbidità: sono stati inclusi pazienti con BPCO, scompenso cardiaco, demenza, diabete mellito e insufficienza renale cronica.
- Parametri laboratoristici analizzati: emoglobina, leucociti totali, PCR, procalcitonina, creatinina, NT-proBNP, emogasanalisi
- Indagini radiologiche del torace, in particolare la TC
- Parametri per il calcolo del CURB-65 e del PSI
- Dati relativi all'eventuale decesso

## **4.3 Metodi statistici**

Le caratteristiche del campione sono state descritte come media  $\pm$  deviazione standard e, quando opportuno, come frequenza e percentuale.

#### 4.4 Risultati

Nel nostro studio sono stati arruolati in via preliminare 25 pazienti con polmonite acquisita in comunità ricoverati nel periodo pre-Covid e 37 pazienti con polmonite acquisita in comunità ricoverati nel periodo post-Covid. Di questi 37 pazienti, 24 hanno ricevuto diagnosi di polmonite batterica e 13 hanno ricevuto diagnosi di polmonite Ab ingestis.

Di seguito verranno analizzate nel dettaglio le caratteristiche dei pazienti ricoverati nei due periodi con annesso confronto e verrà specificata anche la differenza di presentazione tra polmoniti ab ingestis e batteriche del periodo post-Covid.

#### Caratteristiche cliniche delle popolazioni studiate

	Polmoniti pre-Covid N=25	Polmoniti post-Covid N=37
Età (media; DS)	85,6 ± 5,5	86,4 ± 6,7
Sesso femminile (n; %)	15 (60)	27 (73)
Temperatura (m; DS)	36,9 ± 0,7	36,6 ± 0,9
Pressione arteriosa sistolica (m; DS)	117,6 ± 18,4	121,4 ± 19,8
Pressione arteriosa diastolica (m; DS)	69,2 ± 11,8	71,4 ± 9,6
Frequenza cardiaca (m; DS)	91,8 ± 16,8	87,1 ± 16,7

Come possiamo vedere dai dati clinici generali raccolti in questa tabella, anche se il numero di campioni in ogni popolazione è diverso, le caratteristiche sono sovrapponibili.

Dal punto di vista anagrafico, l'età più colpita è in media quella che va dagli 80 ai 90 anni in entrambi i periodi e sono colpite molto di più le donne (15 su 25 pazienti e 27 su 37 pazienti) rispetto agli uomini.

Per quanti riguarda i parametri vitali, anche questi risultano essere molto simili nelle due popolazioni. La temperatura non raggiunge mai valori elevati, ma rimane in media sempre sotto i 37°C circa, in quanto, come dicevo nell'introduzione, è difficile trovare la febbre nel paziente anziano con patologia infettiva, a meno che non ci sia un quadro settico importante. La pressione arteriosa, sia sistolica che diastolica, e la frequenza cardiaca presentano in entrambi i gruppi valori medio-alti, ma simili. Questi possono essere sia espressione dell'eventuale coinvolgimento sistemico dato dall'infezione come, ad esempio, l'innalzamento pressorio compensante un quadro di anemia da flogosi, sia, più frequentemente, indice di un probabile peggioramento delle patologie sottostanti, come scompenso cardiaco o insufficienza renale, dato i pazienti in questo presentano numerose comorbidità.

	Polmoniti batteriche N=24	Polmoniti Ab ingestis N=13
Età (media; DS)	86,3 ± 6,7	86,5 ± 6,7
Sesso femminile (n; %)	18 (75)	9 (70)
Temperatura (m; DS)	36,7 ± 1,0	36,5 ± 0,6
Pressione arteriosa sistolica (m; DS)	122,3 ± 21,5	119,6 ± 10,8
Pressione arteriosa diastolica (m; DS)	71,7 ± 9,8	70,8 ± 9,2
Frequenza cardiaca (m; DS)	87,4 ± 17,7	86,6 ± 14,9

In questa tabella vediamo più nello specifico le caratteristiche cliniche delle due sottopopolazioni del secondo gruppo. Non ci sono notevoli differenze: l'età dei pazienti è leggermente più elevata nelle polmoniti ab ingestis e in entrambi i casi sono maggiormente colpite le donne; la temperatura è appena più alta nelle batteriche; i parametri pressori e di frequenza cardiaca anche se si mantengono, in media, medio-alti, sono pressoché simili, anche se possiamo notare un valore massimo, soprattutto pressorio, maggiore nelle polmoniti batteriche rispetto alle ab ingestis: questo è presumibilmente dovuto allo scompenso acuto di comorbidità

cardiovascolari o renali che ritroviamo più frequentemente nel primo tipo di paziente (come verrà illustrato in seguito) rispetto al secondo.

### Segni e sintomi delle popolazioni studiate

	Polmoniti pre-Covid N=25	Polmoniti post-Covid N=37
Dispnea (n; %)	13 (52)	23 (62)
Stato confusionale (n; %)	8 (32)	25 (68)
Tosse (n; %)	6 (24)	7 (19)
Saturazione O2 (m; DS)	93,9 ± 2,6	94,7 ± 3,5

Nelle manifestazioni cliniche, tosse e saturazione rimangono più o meno simili nei due gruppi, mentre, invece, troviamo un'importante differenza in dispnea e stato confusionale, soprattutto nel secondo.

Innanzitutto, specifico che con il termine dispnea si intende una difficoltà respiratoria, spesso accompagnata da tachipnea, percepita dal paziente come un senso di “fame d’aria” o affanno; mentre con il termine stato confusionale si intende un paziente che può essere più o meno vigile ma che presenta un senso di disorientamento, che spesso lo rende non collaborante, fino a quadri soporosi con parziale alterazione dello stato di coscienza. Questi due sintomi sono più frequenti nel secondo gruppo di pazienti in quanto inclusivo di polmoniti batteriche e polmoniti ab ingestis.

	Polmoniti batteriche N=24	Polmoniti Ab ingestis N=13
Dispnea (n; %)	17 (71)	6 (45)
Stato confusionale (n; %)	14 (58)	11 (85)
Tosse (n; %)	4 (17)	3 (23)
Saturazione O2 (m; DS)	95,3 ± 2,1	93,5 ± 4,9

Infatti, come possiamo vedere in questa seconda tabella, vi è una differenza di manifestazioni cliniche tra le due polmoniti: la dispnea è più frequente nelle polmoniti batteriche, probabilmente in parte anche determinata da un peggioramento delle patologie sottostanti (come si vedrà in una tabella successiva, i pazienti con polmoniti batteriche sono molto più frequentemente affetti da scompenso cardiaco (62,5%) e BPCO (17%) rispetto a quelli con ab ingestis (rispettivamente 15% e 0%), mentre lo stato confusionale è quasi caratteristico delle ab ingestis in quanto la maggior parte dei pazienti, che sviluppa questo tipo di polmonite, è affetto da disfagia secondaria a demenza (92%).

Anche la saturazione dell'ossigeno presenta una notevole differenza, con una diminuzione più importante nelle ab ingestis. La spiegazione di questo fenomeno è probabilmente da ricercare nella fisiopatologia di queste polmoniti nelle quali, oltre ad esserci un quadro infiammatorio che riduce la funzionalità respiratoria, troviamo anche un quadro ostruttivo dato dal materiale inalato che finisce nei bronchi.

### **Parametri ematochimici delle popolazioni studiate**

	Polmoniti pre-Covid N=25	Polmoniti post-Covid N=37
Emoglobina (m; DS)	10,8 ± 1,8	11,8 ± 1,9
Leucociti totali (m; DS)	11,9 ± 8,9	11,7 ± 5,9
PCR (m; DS)	9 ± 6,3	13,1 ± 10,5
Pro-calcitonina (m; DS)	10 ± 6,3	2,0 ± 3,6
Creatinina (m; DS)	1,2 ± 0,7	1,2 ± 0,7
Nt-proBNP (m; DS)	8650,5 ± 9270,0	6739 ± 9705

Per quanto riguarda i parametri ematochimici, vediamo come entrambi i pazienti tendano all'anemizzazione, con valori dell'emoglobina grossomodo sovrapponibili. L'anemia, in questa situazione, potrebbe essere dovuta a molti fattori, in primis per la situazione infiammatoria, ma anche perché stiamo parlando di pazienti anziani, dove i quadri carenziali e di malnutrizione sono molto frequenti e si possono slatentizzare in una situazione di stress, quale un'infezione.

Sia leucociti totali che gli indici di flogosi (PCR e Pro-calcitonina) sono elevati in entrambi i gruppi, con valori più o meno simili. Nel dettaglio, la Pro-calcitonina vediamo essere più elevata nel gruppo pre-Covid, probabilmente perché maggiormente rappresentato da polmoniti batteriche. Difatti, essa si incrementa soprattutto nelle infezioni sostenute da batteri, in quanto sono proprio questi ultimi a stimolarne la produzione e il rilascio.

La creatininemia elevata in entrambi i casi, con valori del tutto sovrapponibili nelle due popolazioni, è probabilmente indicativa di uno stato di preesistente insufficienza renale cronica che, tranne in pochi casi gravi e conclamati, è di lieve entità (legata al deterioramento anatomico-funzionale del glomerulo correlato all'età o per danno da patologie sottostanti quale ipertensione arteriosa) e pertanto non sempre diagnosticata.

L'Nt-proBNP è un altro dato rilevante nel contesto dell'anziano affetto da polmonite. Questo, come vediamo dalla tabella, è aumentato in entrambi i casi, ma sembra presentare valori più elevati nelle polmoniti pre-Covid rispetto a quelle post-Covid. In generale, possiamo dire che uno dei motivi per il quale tale parametro si incrementa in questi pazienti è il coinvolgimento del cuore destro, con stress e carico di lavoro maggior del ventricolo causato da ipertensione polmonare che si instaura come conseguenza della vasocostrizione ipossica polmonare. Tutto ciò determina un incremento moderato dell'Nt-proBNP che giustifica la presenza di questi valori sia nel pre che nel post-Covid ma anche, come vediamo nella tabella sottostante, sia nelle polmoniti batteriche che in quelle ab ingestis. I livelli ancora più elevati sono però indicativi di un quadro più grave di coinvolgimento del cuore di sinistra, probabilmente per un peggioramento in acuto dello scompenso cardiaco cronico sottostante causato dall'infezione stessa, oppure a causa del rilascio di citochine pro-infiammatorie e cardio-depressive indotto dai batteri che potrebbero portare a un'insufficienza cardiaca acuta.

	Polmoniti batteriche N=24	Polmonite ab ingestis N=13
Emoglobina (m; DS)	11,4 ± 1,8	12,5 ± 1,9
Leucociti totali (m; DS)	10,7 ± 4,6	13,5 ± 7,4
PCR (m; DS)	12,1 ± 10,0	15,0 ± 11,0
Pro-calcitonina (m; DS)	1,8 ± 3,6	2,5 ± 3,6
Creatinina (m; DS)	1,3 ± 0,8	1,1 ± 0,6
Nt-proBNP (m; DS)	6890,5 ± 10205,1	5300 ± 7230

Se andiamo a confrontare, più nel dettaglio, i quadri ematochimici delle due tipologie di polmoniti vediamo come il quadro infiammatorio sembri essere più grave nelle ab ingestis, con valori di leucociti totali e di indici di flogosi più elevati, rispetto alle batteriche. Al contrario invece emoglobina, creatinina e Nt-proBNP sono più ridotti nelle ab ingestis, rispetto alle batteriche. Questo è probabilmente giustificato dal quadro comorbido sottostante del paziente che, come abbiamo già detto e come mostreremo con le prossime tabelle, è maggiormente caratterizzato da insufficienza cardiaca o renale cronica nell'affetto da polmonite batterica.

### **Emogasanalisi arteriosa delle popolazioni studiate**

Abbiamo deciso di dedicare un capitolo a sé stante per l'emogasanalisi arteriosa, in quanto è l'esame che ci permette di diagnosticare l'insufficienza respiratoria acuta che sviluppano in questi pazienti.

	Polmoniti pre-Covid N=25	Polmoniti post-Covid N=37
pH (m; DS)	7,45 ± 0,10	7,45 ± 0,06
PaCO2 (m; DS)	37,7 ± 8,7	37,9 ± 5,6
PaO2 (m; DS)	69,8 ± 10,9	68,4 ± 12,8
HCO3 (m; DS)	26,1 ± 6,5	26,9 ± 3,7

Come possiamo notare in questa prima tabella, la funzionalità respiratoria è alterata sia nelle condizioni pre-Covid che in quelle post-Covid, con parametri in linea di

massima sovrapponibili. In particolare, tra tutti i vari parametri alterati, il dato più eclatante è la riduzione della pressione parziale di O<sub>2</sub> (v.n. >80 mmHg), presente in tutti i casi di polmonite a causa dell'impatto che l'infiammazione ha, a livello alveolare e/o interstiziale, sugli scambi gassosi. L'O<sub>2</sub> risulta essere molto più penalizzato nello scambio proprio a causa della sua ridotta diffusibilità rispetto alla CO<sub>2</sub>, soprattutto in casi di interessamento interstiziale. Altre cause di ridotta PaO<sub>2</sub> nel contesto infettivo sono l'effetto shunt, caratterizzato da riduzione del parenchima polmonare ventilato, a causa della congestione di alveoli e bronchi per la presenza di essudato, materiale infiammatorio ed infettivo, e il mismatch ventilazione/perfusione, causato dalla condizione ostruttiva delle vie respiratorie. Questa è una condizione che troviamo molto più frequentemente come causa di ipossiemia nelle polmoniti ab ingestis, proprio in virtù della presenza di materiale inalato ostruente le vie bronchiali.

	Polmoniti batteriche N=24	Polmoniti ab ingestis N=13
pH (m; DS)	7,45 ± 0,00	7,46 ± 0,08
PaCO <sub>2</sub> (m; DS)	38,3 ± 6,0	37,2 ± 4,6
PaO <sub>2</sub> (m; DS)	70,3 ± 12,0	64,8 ± 13,5
HCO <sub>3</sub> (m; DS)	26,8 ± 3,2	27,0 ± 4,5
P/F (m; DS)	283,2 ± 57,2	280,6 ± 69,0

Se infatti osserviamo questa seconda tabella, notiamo come la PaO<sub>2</sub> sia significativamente più bassa nelle polmoniti ab ingestis rispetto alle batteriche, mentre gli altri parametri (pH, PaCO<sub>2</sub> e HCO<sub>3</sub>) sono grossomodo uguali. Questo fenomeno, come dicevo precedentemente, è giustificabile con la doppia componente ipossiemizante presente nelle polmoniti ab ingestis, ovvero la situazione ostruttiva da aspirazione di fluidi corporei e la componente infiammatoria ed essudatizia causata dall'infezione sostenuta dai batteri, soprattutto anaerobi, contenuti nei fluidi corporei stessi.

Un altro elemento importante presente in questa seconda tabella da analizzare è il rapporto P/F. Esso è il rapporto tra PaO<sub>2</sub> e FiO<sub>2</sub> (% di O<sub>2</sub> nell'aria respirata). Nella pratica medica questo rapporto è utilizzato per valutare il grado di disfunzionalità respiratoria: è normale quando maggiore o uguale a 400, tra 400 e 250 indica insufficienza respiratoria di grado lieve-moderato, tra 200 e 250 indica insufficienza respiratoria severa e inferiore ai 200 indica insufficienza respiratoria critica. Nella tabella vediamo come il P/F sia minore nelle ab ingestis, rispetto alle batteriche, e il motivo alla base è lo stesso spiegato per giustificare la PaO<sub>2</sub>. Quello su cui però volevo soffermarmi è che, nella tabella precedente, il rapporto non è riportato in quanto non veniva particolarmente considerato in epoca pre-Covid.

### Comorbidità delle popolazioni studiate

	Polmoniti pre-Covid N=25	Polmoniti post-Covid N=37
BPCO (n; %)	8 (32)	4 (11)
Scompenso cardiaco (n; %)	15 (60)	17 (46)
Diabete mellito (n; %)	7 (28)	8 (22)
Insufficienza renale cronica (n; %)	8 (32)	8 (22)
Demenza (n; %)	9 (36)	25 (68)

Le comorbidità dei pazienti nei due gruppi, come possiamo apprezzare in tabella, in linea di massima sono le stesse e si presentano con una frequenza abbastanza sovrapponibile. Vediamo che in entrambi i gruppi lo scompenso cardiaco è piuttosto frequente, con circa metà dei pazienti affetti da questa patologia. Anche diabete e insufficienza renale cronica, che sono affliggono circa un quarto dei pazienti, sono presenti con percentuali molto simili tra le due popolazioni. I valori che hanno maggiore disuguaglianza sono quelli della BPCO, i cui pazienti affetti nel secondo gruppo sono quasi la metà dei pazienti affetti nel primo gruppo, e della demenza, con la situazione del tutto opposta al caso della BPCO. Questo è facilmente spiegabile

con la seconda tabella, dove si evidenziano le differenze di comorbidità tra pazienti colpiti da polmonite batterica e pazienti colpiti da quella ab ingestis.

	Polmoniti batteriche N=24	Polmoniti ab ingestis N=13
BPCO (n; %)	4 (17)	0 (0)
Scompenso cardiaco (n; %)	15 (63)	2 (15)
Diabete mellito (n; %)	3 (12)	5 (38)
Insufficienza renale cronica (n; %)	6 (25)	2 (15)
Demenza (n; %)	13 (54)	12 (92)

La BPCO è una patologia che troviamo molto più frequentemente nel paziente con polmonite batterica (17%) rispetto a quello con ab ingestis (nessun caso tra quelli analizzati). Mentre, al contrario, la demenza è maggiormente presente nei pazienti che sviluppano la polmonite ab ingestis rispetto agli altri.

La giustificazione di questo fenomeno la troviamo proprio nella fisiopatogenesi delle due polmoniti: il paziente con BPCO, avendo un quadro ostruttivo ed infiammatorio di fondo, ha un maggior rischio di sviluppare la polmonite batteriche, che si manifesta proprio come una riacutizzazione della BPCO, mentre, il paziente con demenza, avendo spesso un quadro di disfagia correlato di base, è molto più portato a sviluppare la polmonite da inalazione, proprio a causa della sua alterata deglutizione.

### **Valutazione della severità del quadro clinico dei pazienti del periodo post-Covid**

	Polmoniti batteriche N=24	Polmoniti ab ingestis N=13
CCI score (m; DS)	3,7 ± 1,4	3,7 ± 1,6
CURB-65 (m; DS)	2,8 ± 0,8	2,8 ± 0,8
PSI score (m; DS)	137,5 ± 28,0	143,5 ± 28,3

L'utilizzo di tali score, all'interno di questo studio, ha lo scopo di verificare la severità dei quadri clinici dei pazienti ricoverati nel periodo post-Covid. Tra questi ne abbiamo due che valutano la gravità della polmonite, ovvero il CURB-65 e il PSI e uno che valuta le comorbidità del paziente, ovvero il CCI.

Il CURB-65 presenta in entrambe le polmoniti valori minimi maggiori o uguali a 2. Questo spiega il motivo per il quale questi pazienti siano stati ricoverati, poiché il CURB-65, come è stato illustrato precedentemente, è utilizzato nella pratica clinica come strumento per decidere il comportamento da attuare nei confronti del paziente con polmonite comunitaria, e un punteggio di 2 o superiore comporta la maggior parte dei casi l'ospedalizzazione.

Anche il PSI è elevato in entrambi i gruppi, con valori che rientrano nelle classi di rischio IV (91-130) e V (>130). Queste classi comportano un maggior rischio di mortalità, con percentuali che vanno dall'8% al 30% circa. Il PSI, infatti, è maggiormente utilizzato per inquadrare la severità della polmonite nel contesto prognostico, in quanto, considerando più parametri rispetto al CURB-65, è più sensibile nel prevedere la mortalità.

L'indice di comorbidità di Charlson (CCI) è stato incluso in quanto l'anziano, oltre alle comorbidità che abbiamo deciso di mettere in evidenza nelle tabelle precedenti, ha spesso altre patologie croniche che possono rendere la situazione in acuto più grave e soprattutto ridurre la probabilità di sopravvivenza. Questo è uno punteggio che si ottiene considerando tutta una serie di patologie croniche (quali cardiopatie, malattie vascolari, infarto miocardico, diabete con e senza danno d'organo, neoplasie solide ed ematologiche, demenza, malattie cerebrovascolari, ictus, malattie polmonari croniche, malattie renali, AIDS, connettiviti e malattie epatiche) alle quali è assegnato un valore da 1 a 6. Con la somma di questi valori si ottiene lo score che permette di quantificare la comorbidità e correlarla al rischio di mortalità del paziente. Uno score uguale o superiore a 5 è generalmente espressione di un importante impegno clinico. L'inserimento dello score nello studio ci permette di valutare ancora più nel dettaglio il quadro di partenza del paziente e di mettere pertanto in evidenza come questi anziani, che vengono colpiti dalla polmonite, siano

già in condizioni precarie (hanno score che oscillano tra un minimo di 2 e un massimo di 5-6 circa) e siano quindi necessitanti di ospedalizzazione e trattamento rapido ed efficace.

### **Esiti delle due popolazioni studiate**

Le ultime informazioni che abbiamo analizzato sono stati gli esami strumentali, in particolare l'aver fatto o meno una TC torace in entrata per diagnosticare la polmonite, l'andamento clinico dei pazienti in senso di totale giorni di degenza e totale giorni di terapia antibiotica e di esiti infausti quali i decessi.

	Polmoniti pre-Covid N=25	Polmoniti post-Covid N=37
TC torace effettuate per la diagnosi (n; %)	2 (15)	33 (88)
N° giorni di degenza (n)	11	9
N° giorni di trattamento (n)	10	8
Mortalità (n; %)	5 (20)	8 (22)

Come mostra la tabella nonostante la mortalità sia rimasta invariata, in quanto strettamente legata alla patologia acuta, la quale non è cambiata in termini di manifestazioni e gravità nei due periodi, vediamo un notevole miglioramento nei giorni di degenza e di terapia antibiotica, che si sono ridotti nel periodo post-Covid, e un numero estremamente maggiore di TC torace eseguite nel periodo post-Covid (ben 33 pazienti su 37 hanno beneficiato della TC) rispetto al periodo pre-Covid.

	Polmoniti batteriche N=24	Polmoniti ab ingestis N=13
N° giorni di degenza (m; DS)	9,5 ± 5,8	8,4 ± 5,9
N° giorni di trattamento (m; DS)	8,4 ± 4,7	7,6 ± 5,1
Mortalità (n; %)	2 (8)	6 (45)

In questa ultima tabella possiamo vedere gli esiti delle due diverse polmoniti: i giorni di degenza e di terapia sono lievemente minori nelle ab ingestis rispetto che nelle batteriche, ma una differenza sostanziale la troviamo nella mortalità. Infatti, nei ricoveri con polmonite ab ingestis ci sono stati un numero maggiore di decessi, rispetto agli altri, che alzano di netto la mortalità.

## CAPITOLO 5: DISCUSSIONE

Il titolo di questo studio è “l’insufficienza respiratoria nell’anziano fragile ricoverato in un reparto per acuti nel post-Covid”. Già da questo possiamo cogliere 3 elementi sul quale si è basato lo studio ovvero, “l’insufficienza respiratoria”, valutata tramite clinica ed emogasanalisi arteriosa, “l’anziano fragile ricoverato”, ovvero il paziente di età > 75 anni con comorbidità che viene ospedalizzato per la severità del quadro acuto, e “nel post-Covid”, ovvero nel periodo successivo all’esplosione della pandemia da Sars-CoV2 nel 2020-2021.

Infatti, l’obiettivo di questo studio è proprio quello di valutare come la gestione del paziente ricoverato con polmonite comunitaria sia cambiata dopo la pandemia, probabilmente per un maggior numero di casi di polmonite (di cui la maggior parte sostenuta dal Covid) che ha affollato gli ospedali e che ha comportato la necessità di fare diagnosi e impostare una terapia in modo più veloce e sicuro, così da ridurre i tempi di degenza ospedaliera e lo stress del paziente ospedalizzato.

Riassumendo i dati che abbiamo ottenuto dallo studio vediamo come complessivamente il paziente affetto da CAP sia sempre lo stesso sia dal punto di vista anagrafico, sia dal punto di vista clinico che dal punto di vista laboratoristico.

Difatti parliamo sempre, sia nella popolazione pre-Covid che in quella Post-Covid, di un paziente grande anziano, con un’età media di 86 anni, di sesso prevalentemente femminile e con un quadro comorbido sottostante vario, comprendente diverse patologie croniche, di cui le più frequenti sembrano essere lo scompenso cardiaco e la demenza.

Dal punto di vista clinico è un paziente che si presenta nella maggior parte dei casi con dispnea e in stato confusionale, inteso come paziente disorientato e non collaborante o addirittura in stato soporoso. La temperatura rimane in media normale, o, talvolta, lievemente aumentata, e la tosse è molto poco riscontrata. Questo rende ragione del fatto che si tratta di un paziente anziano che raramente presenta febbre, se non in situazioni di importante quadro settico, e che manca del normale riflesso della

tosse, a causa dell'invecchiamento. La saturazione, trattandosi di una patologia polmonare acuta, risulta essere in genere ridotta e pressione arteriosa e frequenza cardiaca possono essere più o meno elevate a seconda della severità del quadro clinico e comorbido del paziente.

Dal punto di vista laboratoristico vediamo un rialzo di leucociti totali, di PCR e di Pro-calcitonina, a causa della situazione infettiva, e una riduzione dei livelli di emoglobina, sempre per la situazione flogistica, ma anche per probabili quadri carenziali e di malnutrizione frequenti nel paziente anziano, soprattutto se affetto da demenza. La creatinina abbiamo detto essere elevata per l'insufficienza renale lieve-moderata che riscontriamo nel paziente anziano, proprio a causa della degenerazione anatomico-fisiologica legata all'invecchiamento, e l'NT-proBNP, anch'esso elevato, permette di valutare l'impatto della compromissione polmonare, data dall'infezione, sul cuore di destra e di evidenziare quadri di riacutizzazioni di scompenso cardiaco cronico sottostante, qualora i livelli si incrementassero di molto.

L'emogasanalisi arteriosa si è rivelata essere un esame fondamentale per la diagnosi e valutazione della polmonite, in quanto diagnostico di insufficienza respiratoria acuta e in grado di indicare la severità della stessa. Vediamo infatti dalle tabelle come la PaO<sub>2</sub> risulta essere in genere ridotta nel paziente con CAP, il che comporta una riduzione anche del rapporto P/F, con valori in media, riscontrabili nella popolazione post-Covid, al di sotto dei 300 (insufficienza respiratoria).

Il rapporto P/F è la prima grande novità che constatiamo nella gestione del paziente con polmonite, in quanto prima del Covid non era molto considerato ed indagato, mentre ora viene più spesso analizzato proprio per la sua capacità di diagnosticare l'insufficienza respiratoria e di classificarne il grado di severità. Ricordiamo che il valore normale del P/F è maggiore a 400, tra 400 e 250 si parla di insufficienza respiratoria lieve-moderata, tra 250 e 200 di insufficienza respiratoria severa e sotto ai 200 di insufficienza respiratoria critica.

Un altro cambiamento gestionale importante lo troviamo tra gli esami strumentali fatti al paziente per la diagnosi di polmonite. Come ho precedentemente detto

nell'introduzione, per poter diagnosticare la polmonite non basta clinica ed esame obiettivo ma è necessario un riscontro radiologico della stessa. Prima del Covid l'esame principe per la diagnosi di polmonite era l'RX torace, la quale rilevava quadri, più o meno evidenti, di addensamenti opachi irregolari nel parenchima polmonare, indicativi del processo flogistico in atto, ed eventuale versamento pleurico. La TC, esame molto più sensibile e specifico dell'RX, veniva eseguita meno come primo esame (15% dei pazienti venivano sottoposti all'esame in questione), ma molto di più come secondo esame di approfondimento diagnostico. Nel periodo post-Covid si vede invece come la TC torace venga molto più frequentemente utilizzata (88% dei pazienti vengono sottoposti al suddetto esame) e questo permetta di fare diagnosi in maniera più rapida e precisa.

Il cambiamento gestionale, di cui abbiamo parlato, si riflette nell'andamento del ricovero ospedaliero. I pazienti, infatti, come possiamo vedere dalle tabelle precedenti, nel periodo post-Covid hanno una degenza media di 9 giorni, 2 giorni in meno rispetto alla degenza media dei pazienti pre-Covid. Questo implica che il paziente venga dimesso molto prima, riducendo nettamente tutti quei rischi al quale il paziente ospedalizzato è esposto, quali infezioni nosocomiali, peggioramento delle comorbidità o aumento delle stesse, declino cognitivo, conseguenze dell'immobilizzazione come eventi tromboembolici, lesioni da pressione, sarcopenia, riduzione della capacità deambulatoria, dei movimenti e quindi dell'autonomia etc.

A portare la riduzione dei tempi di degenza è sicuramente la valutazione più rapida del quadro clinico acuto del paziente tramite EGA e TC torace, ma anche la terapia antibiotica, che, come indicato in tabella, dura meno (in media 8 giorni), in quanto si compone di farmaci ad ampio spettro e con la tendenza ad associare due classi di antibiotici.

A dimostrazione del fatto che sono proprio le novità gestionali le responsabili del miglioramento del decorso, abbiamo valutato a fondo la severità clinica dei pazienti del gruppo relativo al periodo post-Covid e l'appropriatezza del loro ricovero tramite diversi score. Quelli da noi considerati sono stati il CURB-65, con lo scopo di orientare il comportamento da attuare nei confronti del paziente, ovvero se

ricoverarlo o trattarlo a domicilio, il PSI, con l'obiettivo di valutare la prognosi del paziente e quindi predire la mortalità dello stesso inquadrandolo nell'adeguata classe di rischio, e il CCI, con il fine di inquadrare la situazione di partenza del paziente, quantificando le comorbidità e correlandole all'aspettativa di vita dello stesso. Dallo studio esce che i pazienti in questione hanno in media un CURB-65 di 3, quindi necessitanti a prescindere di ospedalizzazione, un PSI di 140 circa, appartenente pertanto alla classe di rischio V, la più elevata in termini di mortalità (27-31%), e un CCI di 4, quindi affetti da minimo 4 comorbidità diverse. Inoltre, come ulteriore prova, possiamo vedere che le comorbidità e il quadro clinico dei pazienti del gruppo post-Covid, dai risultati dello studio, sono del tutto sovrapponibili a quelli del gruppo pre-Covid. Tutto questo giustifica come la riduzione dei tempi di ricovero sia dovuta in via definitiva al diverso approccio e non alla diversa severità del quadro.

Un'ultima analisi che mette in luce questo studio è la differenza importante che c'è tra la polmonite batterica e la polmonite ab ingestis.

Queste differiscono in primis per l'età del paziente colpito, è più anziano quello colpito da ab ingestis rispetto a quello con la batterica, e per patologie sottostanti, che possono spiegare in minima parte anche la differenza di età, ovvero maggior frequenza di demenza (92%) in pazienti con ab ingestis rispetto a pazienti con la batterica e, viceversa, maggior frequenza di BPCO (16%) e scompenso cardiaco (62%) in paziente con polmonite batterica rispetto a quello con ab ingestis.

Un'altra discrepanza rilevante la troviamo nelle manifestazioni cliniche delle polmoniti ab ingestis, con pazienti soprattutto in stato confusionale nel 85% dei casi e presentanti molto meno spesso tosse, febbre e dispnea. Questo spiega come molto spesso queste polmoniti appaiano misconosciute e sottostimate e quindi meno diagnostiche nell'ambiente medico, nonostante siano particolarmente frequenti.

La valutazione della saturazione e dell'emogasanalisi arteriosa mette in luce altre divergenze tra le ab ingestis e le batteriche: la prima è infatti caratterizzata da una maggior desaturazione (SatO<sub>2</sub> 93,5 in media) rispetto alla seconda (SatO<sub>2</sub> 95,3) e da

una riduzione più importante della PaO<sub>2</sub> (64,8mmHg) rispetto alla seconda (70,3mmHg). Questa differenza, come abbiamo già più volte detto, è spiegata dal fatto che nelle polmoniti ab ingestis c'è un doppio meccanismo alla base della compromissione polmonare, il primo è il quadro infiammatorio congesto derivante dall'infezione e il secondo è il quadro ostruttivo causato dal materiale inalato.

Ma la differenza più considerevole sta nella mortalità: essa è dell'8%, con 2 decessi su 24 pazienti, nella popolazione delle polmoniti batteriche, e del 45%, con 6 decessi su 13 pazienti, nella popolazione delle polmoniti ab ingestis. Anche se le due popolazioni presentano una numerosità campionaria diversa, da impedire il paragone statistico, possiamo però constatare, in maniera molto evidente, come la mortalità sia quasi il doppio nei pazienti colpiti da polmonite ab ingestis.

Abbiamo pertanto deciso di introdurre questa analisi secondaria nello studio con lo scopo di aumentare la sensibilizzazione nei confronti della polmonite ab ingestis, in quanto entità patologica spesso misconosciuta e poco studiata nella popolazione anziana, ma causante un considerevole numero di decessi proprio in questa popolazione, poiché patologia tipica e caratteristica dell'età avanzata, poiché strettamente legata al quadro di declino cognitivo sia fisiologico che patologico.

Concludendo, seppur si sia lavorato su campioni esigui, correlati anche alla scarsità dei casi nella popolazione dei grandi anziani nella provincia di Pesaro-Urbino e al lasso temporale ridotto preso in considerazione, questo è rappresentativo della popolazione della provincia. La limitazione che si è riscontrata è stata la bassa numerosità dei campioni e, pertanto, si rende necessario aumentare la numerosità (N) della popolazione studiata per avere dati maggiormente accurati.

Ci auguriamo che i temi proposti in questo studio possano essere, in futuro, valutati ed approfonditi da ulteriori studi, in modo da ottenere, da una parte, miglioramenti in ambito ospedaliero, così come è successo nel reparto di Geriatria di Fano, e, dall'altra parte, di ampliare le conoscenze in merito alle patologie geriatriche per garantirne una miglior gestione.

## Bibliografia

- [1] msd-italia, «msd-italia,» 3 12 2013. [Online]. Available: <https://web.archive.org/web/20131203015116/http://www.msd-italia.it/altre/manuale/sez06/0730650.html>.
- [2] E. L. L. C. J. D. R. M. Olli Ruuskanen, «europepmc,» 23 3 2011. [Online]. Available: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC7138033&blobtype=pdf>. [Consultato il giorno 3 3 2023].
- [3] C. Rugarli, Rugarli medicina interna sistematica, Milano: edra, 2017.
- [4] K. M. N. W. W. T. D. K. S. O. Y. C. A. H. L. A. J. Michael L Jackson, «The Burden of Community-Acquired Pneumonia in Seniors: Results of a Population-Based Study,» *Oxford University Press, Public Health Emergency Collection*, vol. 39, n. 11, pp. 1642-1650, 2004.
- [5] E. M. M. A. A. M. I. R. John E Stupka, «Community-acquired pneumonia in elderly patients,» *Ageing health*, vol. 5, n. 6, pp. 763-774, 2009.
- [6] D. B. B. Q. Karen K Giuliano, «The epidemiology of nonventilator hospital-acquired pneumonia in the United States,» *American Journal of Infection Control*, vol. 46, n. 3, pp. 322-327, 2017.
- [7] A. F. S. Marya D Zilberberg, «Epidemiology of Healthcare-Associated Pneumonia (HCAP),» *Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 30, n. 1, pp. 10-15, 2009.
- [8] D. S. Meropi Karakioulaki, «Biomarkers in Pneumonia—Beyond Procalcitonin,» *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 20, n. 8, p. 2004, 2019.
- [9] P. Povoà, «C-reactive protein: a valuable marker of sepsis,» *Intensive Care Med*, vol. 28, n. 3, pp. 235-243, 2002.

- [10] R. M. , S. R. , J. M. , E. P. , X. F. , C. E. , M. , R. , A. T. R Menéndez, «Stability in community-acquired pneumonia: one step forward with markers?,» *Thorax*, vol. 64, n. 11, pp. 987-992, 2009.
- [11] G. W. W. , A. C. L. , A. A. , J. B. , K. C. , L. A. C. , N. C. D. , M. J. F. , S. A. F. , M. R. G. Joshua P. Metlay, «Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America,» *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 200, n. 7, 2019.
- [12] M. H. K. M Cristina Vazquez Guillamet, «Next Steps in Pneumonia Severity Scores,» *Clinical Infectious Diseases*, vol. 72, n. 6, pp. 950-952, 2021.
- [13] M. M.-S.-V. E. F. L. F. M. J. P.-L. V. M. M. E. J. C. J. A. D. T. Á. D. Francisco Sanz, «A Composite of Functional Status and Pneumonia Severity Index Improves the Prediction of Pneumonia Mortality in Older Patients,» *Journal of General Internal Medicine*, vol. 33, n. 4, pp. 437-444, 2018.
- [14] M. F. D. Aujesky, « The pneumonia severity index: a decade after the initial derivation and validation,» *Clinical Infectious Diseases*, vol. 47, n. 3, pp. 133-139, 2008.
- [15] M. M. v. d. E. R. L. W. G. B. N. K. G. I. T. S. A. L. J. T. M. W S Lim, «Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study,» *Thorax*, vol. 58, pp. 377-382, 2003.
- [16] F. Froes, «PSI, CURB-65, SMART-COP or SCAP? And the winner is... SMART DOCTORS,» *Revista Portuguesa de Pneumologia*, vol. 19, n. 6, pp. 243-244, 2013.
- [17] B. T. A. W. C. C. e. K. Y. VCC Cheng, «Medical treatment of viral pneumonia including SARS in immunocompetent adult,» *Journal of Infection*, vol. 49, n. 4, pp. 262-273, 2004.

- [18] R. R. Watkinsautore, «Using Precision Medicine for the Diagnosis and Treatment of Viral Pneumonia,» *Advances in Therapy*, vol. 39, n. 7, pp. 3061-3071, 2022.
- [19] N. F. ., S. B. ., N. D. ., M. S. ., R. T. Rosmarino Martino, «Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications,» *Stroke*, vol. 36, n. 12, pp. 2756-2763, 2005.
- [20] A. M. ., G. C. e. M. A. C. Livia Sura, «Dysphagia in the elderly: management and nutritional considerations,» *Clinical Interventions in Aging*, vol. 7, pp. 287-298, 2012.