

# Fattori che influenzano la mortalità intraospedaliera nella polmonite acquisita in comunità\*

## Uno studio prospettico su pazienti inizialmente non ammessi in terapia intensiva

Thomas J. Marrie, MD; LieLing Wu, MSc

**Scopo:** Determinare i fattori che predicono la mortalità intraospedaliera fra i pazienti che richiedono l'ospedalizzazione per il trattamento della polmonite acquisita in comunità (CAP).

**Disegno dello studio:** Studio osservazionale prospettico su tutti i pazienti che sono stati ammessi con diagnosi di CAP dal 15 novembre 2000 al 14 novembre 2002 in sei ospedali di Edmonton, AL, Canada. La polmonite è stata definita come due o più sintomi e segni respiratori ed un'opacità alla radiografia del torace descritta dal medico curante.

**Risultati:** Sono stati arruolati nello studio un totale di 3043 pazienti, 246 dei quali sono morti (8,1%). In un'analisi multivariata, sono risultati predittori indipendenti di mortalità un maggiore punteggio di gravità della polmonite, l'età più avanzata, il luogo di cura, la consulenza con uno pneumologo o infettivologo e lo stato funzionale al momento del ricovero. Un maggiore punteggio di rischio di gravità della polmonite, l'età più avanzata, il luogo di ospedalizzazione, lo stato funzionale e la consulenza con un infettivologo o uno pneumologo si associavano in maniera indipendente a mortalità precoce (< 5 giorni) e tardiva (≥ 5 giorni). Al contrario, l'uso parziale o completo del percorso per la polmonite si associava ad una ridotta mortalità precoce, ma non ha avuto effetti su quella tardiva. Una bassa conta linfocitaria ed un alto livello di potassio sierico erano associati a mortalità precoce ma non quella tardiva. Il tipo di antibiotico-terapia ha avuto effetti sulla mortalità tardiva ma non su quella precoce.

**Conclusioni:** Lo stato funzionale al momento del ricovero ospedaliero è un forte predittore di mortalità e dovrebbe essere inserito in tutti i punteggi o i modelli utilizzati per predire la mortalità. Sebbene vi siano alcuni predittori comuni di mortalità intraospedaliera precoce e tardiva, la precoce non viene influenzata dal tempismo o dal tipo di antibiotico-terapia, mentre quella tardiva viene influenzata dal tipo di antibiotico-terapia. L'iperkaliemia e la linfocitopenia sono associate a mortalità precoce.

(CHEST Edizione Italiana 2005; 2:17-27)

**Parole chiave:** stato funzionale; mortalità; polmonite

**Abbreviazioni:** CAP = polmonite acquisita in comunità; IC = intervallo di confidenza; FSA = forward sortation area; HRCT = TC ad alta risoluzione; OR = odds ratio

\*Dal Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, AL, Canada.

Questo studio è stato finanziato con un fondo istituzionale indipendente per la ricerca dell'Alberta Heritage Foundation for Medical Research, e da fondi di assistenza di Capital Health, Abbott Canada, Pfizer Canada, e Janssen-Ortho Canada.

Il Dott. Marrie, oltre alle sovvenzioni di cui sopra, ha fatto parte di un comitato di consulenza di Abbott, Canada, e ha ricevuto contributi per altri studi da Bristol-Myers Squibb, Co., e Bayer Inc.

Manoscritto ricevuto il 4 febbraio 2004; revisione accettata il 14 ottobre 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Thomas J. Marrie, MD, 2F1.30 Walter C. Mackenzie Health Sciences Center, 8840 112 St, Edmonton, AL T6G 2B7, Canada; e-mail: tom.marrie@ualberta.ca

(CHEST 2005; 127:1260-1270)

La polmonite acquisita in comunità (CAP) è una malattia comune con un tasso d'incidenza di circa 11,6/1000 adulti l'anno,<sup>1</sup> di cui circa il 30% richiede il ricovero ospedaliero.<sup>2</sup> In 5 anni l'età media dei 43642 pazienti ospedalizzati per il trattamento della CAP in Alberta è stata 65,8 ± 19,7 anni (± DS) con una mediana di 71 anni.<sup>3</sup> Il tasso di mortalità intraospedaliera per i pazienti con CAP è considerevole e varia in base alla popolazione studiata. Tuttavia, in studi condotti su un database amministrativo, dove sono a disposizione ampie popolazioni, il tasso di mortalità variava da 9,7 a 11%.<sup>3,4</sup>

Negli ultimi anni è stata prestata attenzione ai processi di cura e all'impatto di questi ultimi sugli esiti della polmonite. I percorsi critici sono strategie di trattamento specifiche per patologia che definiscono le fasi essenziali di un processo di cura com-

plesso.<sup>5</sup> Tali percorsi sono stati introdotti per ridurre la variabilità della cura. Abbiamo introdotto un percorso per la polmonite in tutti e sei gli ospedali che prestano cure agli adulti nella vasta area di Edmonton. L'obiettivo di questo studio era di determinare i fattori che influenzano la mortalità intraospedaliera nei pazienti con CAP e se l'aderenza al percorso aveva effetti sulla mortalità.

## MATERIALI E METODI

### *Sedi dello studio*

Lo studio ha coinvolto tutti e sei gli ospedali dell'area di Edmonton (popolazione adulta di 666505 individui)<sup>6</sup>: due ospedali di assistenza terziaria, due ospedali che forniscono assistenza secondaria ed in parte terziaria, e due ospedali pubblici. Questo studio è stato approvato dal Comitato Etico di Ricerca dell'Università di Alberta.

### *Sviluppo del percorso per la polmonite*

Un team multidisciplinare ha sviluppato un percorso completo per la gestione della CAP.<sup>7</sup> Il percorso consisteva in linee guida per l'ammissione,<sup>8</sup> disposizioni prestampate riguardanti gli aspetti per la cura di routine, un algoritmo per la somministrazione e l'interruzione dell'ossigeno supplementare e la terapia antimicrobica (le opzioni proposte erano levofloxacina per via orale o cefuroxima più azitromicina ev, ma non sono state vietate altre possibilità). Allo staff medico sono stati forniti promemoria riguardanti la valutazione dello stato vaccinale contro lo pneumococco e l'influenza e nel foglio delle disposizioni è stata inserita la raccomandazione di somministrare, laddove indicato, questi vaccini. Inoltre, è stata resa disponibile a tutti i fumatori consulenza psicologica e stampati riguardo la cessazione del fumo di sigaretta. Era parte del percorso un algoritmo composto da tre parti per la dimissione. Una volta che i pazienti raggiungevano la stabilità fisiologica,<sup>9</sup> definita da temperatura orale di  $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$  per 24 h, frequenza respiratoria  $\leq 24$  respiri/minuto per 24 h, saturazione d'ossigeno  $\geq 90\%$  in aria ambiente o un ritorno ai livelli basali di saturazione e capacità di mangiare e bere abbastanza per mantenere l'idratazione, è stata eseguita una valutazione funzionale (test *get-up-and-go*<sup>10</sup> e una valutazione delle attività della vita quotidiana se il paziente falliva il test *get-up-and-go*) ed il *mini-mental status examination*.<sup>7,10,11</sup> Nel test *get-up-and-go*, viene chiesto al paziente di alzarsi dalla posizione seduta e camminare per 3 m. Se fa tutto questo in  $\leq 20$  s, il paziente ha superato il test. Un punteggio  $> 25/30$  nel *mini-mental status examination* è stato considerato il punteggio minimo per superare il test. Se i risultati dei test erano soddisfacenti e le malattie concomitanti erano stabili, il paziente è stato giudicato pronto per la dimissione. In generale, le valutazioni dello stato funzionale e dello stato mentale sono state effettuate solo nei pazienti  $\geq 65$  anni di età. Lo stato funzionale prima del ricovero è stato suddiviso per categorie in cammina, cammina con assistenza e cammina con una protesi; è stato anche annotato se il paziente si trovava in sedia a rotelle o costretto a letto.

### *Definizione di polmonite*

Due o più sintomi o segni di CAP (tosse [produttiva o non produttiva], dolore al torace di tipo pleurítico, mancanza di fiato,

temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$ , e crepitii, o soffio bronchiale all'auscultazione) più l'evidenza radiografica di polmonite in base al giudizio di un medico del pronto soccorso o di un consulente della medicina interna. I pazienti che sono stati esclusi dal percorso perché hanno richiesto il ricovero in terapia intensiva dal pronto soccorso, si è supposto avessero polmonite d'aspirazione (definita come opacità polmonari in presenza di una recente perdita di coscienza, vomito o osservazione di stress respiratorio entro 30 minuti dal pasto), tubercolosi e fibrosi cistica. Sono state anche escluse le donne in gravidanza o in allattamento e i pazienti immunosoppressi ( $> 10$  mg/die di prednisone per  $> 1$  mese o altri farmaci immunosoppressori). I pazienti con infezione da HIV sono stati esclusi se la conta dei CD4 era  $< 250/\mu\text{L}$ . Durante il secondo anno dello studio, sono stati inclusi anche i pazienti con polmonite d'aspirazione.

### *Raccolta dei dati e definizioni*

L'aderenza al percorso è stata classificata come completa o parziale. Se venivano seguiti tutti gli aspetti del percorso, l'aderenza era completa; l'aderenza era incompleta se non venivano seguiti uno o più elementi. Sono stati utilizzati i dati del censimento canadese del 1996 per ottenere il reddito familiare medio per ciascuna regione corrispondente alle prime tre cifre del codice postale (*forward sortation area* [FSA]) presente nei registri ospedalieri.<sup>12</sup> Dai nostri dati sono stati identificati 248 FSA unici, il 96,9% dei quali all'interno della regione dell'Alberta. Sono state utilizzate come marker dello stato socioeconomico (SES) dei pazienti le categorie di reddito familiare medio. Dato che alcuni pazienti hanno avuto diverse ospedalizzazioni, le analisi si sono limitate alla prima ospedalizzazione entro un periodo di 30 giorni. A causa del ridotto numero di casi, sono stati inoltre esclusi dalle analisi i pazienti con stato funzionale con protesi ( $n = 11$ ) e che non avevano preso antibiotici ( $n = 46$ ). Il nome di ciascun ospedale è stato omesso (A-F) per proteggere le identità delle istituzioni partecipanti.

### *Analisi statistiche*

Le analisi sono state effettuate con un software (SAS versione 8,2; SAS Institute; Cary, NC). Sono state effettuate sempre analisi dei casi completi. Non sono state valutate nell'analisi variabili indipendenti con alte percentuali di valori mancanti. Abbiamo effettuato statistiche descrittive come medie e percentuali ed utilizzando il test F o  $\chi^2$  abbiamo calcolato le differenze. Sono state utilizzate analisi univariate per escludere i predittori senza una relazione marginale con la mortalità per tutte le cause. I predittori con valori  $p < 0,25$  nell'analisi di regressione logistica univariata sono stati utilizzati anche per l'analisi di regressione logistica multivariata. Il rischio di morte è stato valutato utilizzando la regressione logistica multivariata con analisi contemporanea di tutti i fattori, sebbene nel modello siano state effettuate correzioni per altri fattori. I predittori scelti nel modello finale erano basati sia sulla significatività numerica che clinica. Vengono presentati gli odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza nominali al 95% (IC). Per valutare l'adeguatezza dei modelli di regressione logistica sono stati impiegati sia la statistica  $c$  che il test di Hosmer-Lemeshow sulla mancanza di adattamento. Sono stati analizzati inoltre i modelli di regressione logistica gerarchica aggiungendo uno alla volta i predittori per valutare la loro possibile colinearità. Non è stata osservata significativa colinearità fra i fattori. Dato che il calcolo dell'indice di gravità della polmonite considera le comorbidità e l'anamnesi dei pazienti, non sono state fatte ulteriori correzioni. Sono stati sviluppati anche modelli dei rischi proporzionali di Cox, che hanno considerato il tempo tra il ricovero e la mortalità. I risultati del modello dei rischi pro-

porzionali erano simili a quelli del modello di regressione logistica multivariata, sicché non sono stati presentati. Un valore  $p < 0,05$  è stato considerato significativo per tutte le analisi.

Considerata la variabilità tra i luoghi di cura nell'aderenza al percorso per la polmonite, che può essere il risultato degli squilibri fra le covariate, abbiamo utilizzato un modello di regressione logistica per stimare la propensione all'utilizzo del percorso per la CAP durante l'ospedalizzazione. Il metodo del punteggio di propensione<sup>13,14</sup> è stato scelto per i seguenti motivi: (1) il percorso per la CAP non era un intervento randomizzato, e (2) diversi fattori, così come le loro interazioni, hanno influenzato l'uso del percorso. I fattori scelti per il calcolo del punteggio di propensione erano luogo, età, residenza in casa di cura, assistenza domiciliare, sesso, abuso di sostanze, anno di studio, stagione al momento della comparsa e reddito familiare medio. Le variabili precedenti e le loro interazioni (fino a 5 modalità) sono state valutate per trovare associazioni con l'utilizzo del percorso per la CAP. Per calcolare il punteggio stimato di propensione di utilizzo del percorso sono state scelte luogo, home care e la loro interazione. Il punteggio stimato di propensione di utilizzo del percorso per la CAP è stato inserito nelle analisi di mortalità come covariata del modello. Oltre al punteggio stimato di propensione di utilizzo del percorso per la CAP, è stata valutata in un modello di regressione logistica multivariata per la mortalità anche l'interazione tra sito e percorso per la CAP. I risultati del modello con il punteggio stimato di propensione (non mostrati), del modello con l'interazione fra sito e percorso (non mostrato) e del modello con i soli effetti principali erano molto simili; di conseguenza, abbiamo scelto di presentare i risultati dei soli effetti principali.

## RISULTATI

Durante i 2 anni dello studio (dal 15 novembre 2000 al 14 novembre 2002), sono stati ricoverati per polmonite presso sei ospedali di Edmonton (Tabella 1) 3043 pazienti (che soddisfacevano i criteri del percorso). Inoltre, sono stati esclusi dallo studio i seguenti pazienti con diagnosi di polmonite: 704 pazienti che hanno richiesto il ricovero in terapia intensiva dal pronto soccorso; 352 pazienti con polmonite d'aspirazione (solo per il primo anno dello studio – questi pazienti sono stati inclusi dal secondo anno una volta che il team del percorso per la polmonite ha deciso una terapia antibiotica per questo sottogruppo di pazienti); decisione del medico ( $n = 136$ ); cure palliative ( $n = 113$ ); gravidanza ( $n = 36$ ); immunosoppressi ( $n = 88$ ); fibrosi cistica ( $n = 22$ ); conta leucocitaria  $< 1000$  ( $n = 19$ ); tubercolosi ( $n = 11$ ); polmonite nosocomiale ( $n = 59$ ); bronchiectasie ( $n = 58$ ); fibrosi polmonare ( $n = 78$ ); bronchiolite obliterante con polmonite organizzativa ( $n = 9$ ); polmone da talco ( $n = 2$ ); collagenopatia vascolare ( $n = 3$ ); sepsi senza polmonite ( $n = 7$ ); riacutizzazione di BPCO ( $n = 15$ ); diagnosi modificata dal medico curante da polmonite ad una diversa con 48 h di ricovero ( $n = 80$ ); infezione da HIV con conta CD4  $< 250$  ( $n = 42$ ); e ragioni sconosciute ( $n = 121$ ).

La percentuale di ricovero in terapia intensiva dal pronto soccorso è variata da 0 (l'ospedale pubblico

non aveva la terapia intensiva e i pazienti che richiedevano il ricovero sono stati trasferiti in uno degli altri ospedali) al 16%. Le percentuali di ricovero presso un ospedale di assistenza terziaria erano dell'11,6% e del 16,7% rispettivamente, presso ospedali di assistenza secondaria del 7,8% e del 10,2%; per i due ospedali pubblici, erano dello 0 e del 5,2%, rispettivamente. Il ricovero in terapia intensiva dalla corsia è stato poco comune, si è verificato in solo 10 pazienti, 4 dei quali sono morti.

L'età media dei pazienti arruolati era di  $69,6 \pm 17,7$  anni; 52,5% erano maschi, 47,5% femmine e 246 pazienti (8,1%) sono morti. Il tasso di mortalità sito-specifica variava dal 6 al 13,3%. La Tabella 1 mostra inoltre che in base alla sede vi erano differenze dell'età media, del punteggio medio di gravità della polmonite, del tempo medio dalla presentazione fino alla prima dose di antibiotico, della durata media della degenza e del reddito familiare medio. Il 31% proveniva da una casa di cura o da casa dove era sottoposto a cure mediche. Solo il 60,2% era pienamente deambulante; il 7,2% necessitava della sedia a rotelle e il 3,4% era costretto a letto. 376 pazienti (12%) avevano una limitazione per cui richiedevano assistenza sanitaria. 166 pazienti (5,4%) sono usciti dal percorso per l'aumento della gravità della polmonite; 113 di questi sono stati trasferiti in terapia intensiva. Dato che i pazienti al momento del ricovero ospedaliero erano eleggibili per lo studio, sono stati tutti inseriti nell'analisi.

Hanno effettuato il test get-up-and-go 1051 pazienti e 441 (41,9%) hanno fallito. Hanno effettuato il mini-mental test 676 pazienti e 311 (46%) hanno fallito.

La Tabella 2 confronta alcune caratteristiche dei soggetti sopravvissuti alla polmonite rispetto a quelli morti. Possono essere fatte diverse osservazioni interessanti. Come ci si poteva aspettare, esistevano tra i due gruppi differenze significative riguardo età media, punteggio medio di rischio di gravità della polmonite e degenza media. Inoltre, era determinante sulla mortalità l'effetto dello stato funzionale al momento del ricovero. Infatti rispettivamente sono morti il 4,0%, 11,6%, 20,1% e 25,2% dei soggetti che camminavano, camminavano con assistenza, in sedia a rotelle e allettati. L'età media dei pazienti in ciascun gruppo era rispettivamente di 63,8, 80,0, 73,3 e 74,4 anni. I punteggi medi di rischio di gravità della polmonite dei pazienti nelle quattro categorie di stato funzionale erano 90,6, 117,3, 113,7 e 117,6 rispettivamente. Dieci dei 610 pazienti (1,6%) che hanno superato il test get-up-and-go sono morti, rispetto ai 62 dei 441 pazienti (14,0%) che hanno fallito in questo test. Il gruppo che ha superato questo test era più giovane (77,3 anni vs 81,6 anni), aveva un punteggio di rischio medio più basso

**Tabella 1—Caratteristiche della Popolazione di Studio per Luogo di Cura\***

Caratteristiche	Sito						Totale (n = 3043)	Valore di p
	A (n = 426)	B (n = 173)	C (n = 457)	D (n = 1023)	E (n = 337)	F (n = 627)		
Età, anni	70,9 ± 17,3	71,1 ± 19,3	71,3 ± 16,9	67,8 ± 17,9	71,0 ± 17,4	69,1 ± 17,7	69,6 ± 17,7	0,0011
Punteggio di rischio	100,9 ± 36,3	93,5 ± 32,9	104,1 ± 34,1	99,1 ± 36,4	102,6 ± 35,2	104,3 ± 32,7	101,2 ± 35,1	0,0009
Ore dalla presentazione al pronto soccorso alla somministrazione dei primi antibiotici (media)	9,4 ± 14,8	7,4 ± 12,1	7,2 ± 13,1	9,6 ± 16,6	6,1 ± 7,1	8,6 ± 10,1	8,5 ± 13,6	0,0002
Durata della degenza	10,2 ± 11,1	10,3 ± 16,4	12,2 ± 15,9	12,3 ± 14,6	7,9 ± 8,6	10,6 ± 13,0	11,0 ± 13,7	< 0,0001
Reddito familiare medio, migliaia	46,2 ± 11,3	46,0 ± 6,0	40,0 ± 11,2	33,1 ± 10,2	47,6 ± 11,2	38,6 ± 12,4	39,4 ± 12,2	< 0,0001
Mortalità	28 (6,5)	11 (6,3)	61 (13,3)	75 (7,3)	20 (5,9)	51 (8,1)	246 (8)	0,0005
Origine indigena	8 (1,8)	0	19 (4,2)	53 (5,2)	8 (2,4)	25 (3,9)	113 (3,7)	< 0,0001
Residenza in casa di cura	59 (13,8)	17 (9,8)	54 (11,8)	83 (8,1)	36 (10,6)	42 (6,7)	291 (9,6)	0,0009
Assistenza domiciliare	79 (18,5)	38 (21,9)	122 (26,6)	202 (19,7)	100 (29,6)	115 (18,3)	656 (21,5)	< 0,0001
Sesso maschile	198 (46,5)	81 (46,8)	234 (51,2)	560 (54,7)	181 (53,7)	344 (54,8)	1,598 (52,5)	0,1523
Abuso di sostanze	14 (3,3)	4 (0,9)	32 (7)	171 (16,7)	10 (2,9)	60 (9,5)	291 (9,5)	< 0,0001
Superato il test get-up-and-go, n. †	76	56	101	151	45	181	610	< 0,0001
Punteggio mini-mental modificato < 25, n. †	37	23	43	121	39	48	311	0,0167
Classe di rischio								
1	9 (2,1)	2 (1,2)	5 (1,1)	27 (2,6)	6 (1,8)	11 (1,8)	60 (1,9)	0,0048
2	75 (17,6)	38 (21,9)	71 (15,5)	209 (20,4)	56 (16,6)	88 (14)	537 (17,6)	
3	82 (19,2)	34 (19,6)	77 (16,8)	198 (19,4)	74 (21,9)	115 (18,3)	580 (19,1)	
4	173 (40,6)	80 (46,2)	200 (43,8)	380 (37,1)	121 (35,9)	278 (44,3)	1,232 (40,5)	
5	87 (20,4)	19 (10,9)	104 (22,7)	209 (20,4)	80 (23,7)	135 (21,5)	634 (20,8)	
Gruppo di età								
≤ 25	7 (1,6)	5 (2,8)	6 (1,3)	15 (1,5)	9 (2,6)	8 (1,3)	50 (1,6)	0,0045
25–65	110 (25,8)	48 (27,8)	132 (28,9)	356 (34,8)	83 (24,6)	206 (32,8)	935 (30,7)	
≥ 65	309 (72,5)	120 (69,4)	319 (69,8)	652 (63,7)	245 (72,7)	413 (65,8)	2,058 (67,6)	
Anno di studio								
Primo anno	195 (45,8)	89 (51,4)	194 (42,5)	502 (49,1)	136 (40,4)	286 (45,6)	1,402 (46,1)	0,0271
Secondo anno	231 (54,2)	84 (48,6)	263 (57,5)	521 (50,9)	201 (59,6)	341 (54,4)	1641 (53,9)	
Stato di fumatore								
Sconosciuto	66 (15,5)	31 (17,9)	62 (13,5)	100 (9,8)	23 (6,8)	68 (10,8)	350 (11,5)	< 0,0001
Ex-fumatore	152 (35,6)	42 (24,2)	199 (43,5)	319 (31,1)	128 (3,8)	221 (35,2)	1,061 (34,8)	
Non fumatore	133 (31,2)	63 (36,4)	102 (22,3)	299 (29,2)	108 (32)	196 (31,3)	901 (26,2)	
Fumatore	75 (17,6)	37 (21,3)	94 (20,5)	305 (29,8)	78 (23,1)	142 (22,6)	731 (24)	
Stagione in cui si è recato al pronto soccorso								
Primavera	126 (29,5)	58 (33,5)	145 (31,7)	298 (29,1)	105 (31,1)	189 (30,1)	921 (30,2)	0,8934
Estate	80 (18,7)	32 (18,5)	104 (22,7)	219 (21,4)	66 (19,5)	121 (19,2)	622 (20,3)	
Autunno	92 (21,5)	33 (19)	87 (19)	223 (21,7)	64 (18,9)	130 (20,7)	629 (20,6)	
Inverno	128 (30)	50 (28,9)	121 (26,5)	283 (27,6)	102 (30,2)	187 (29,8)	871 (28,6)	
Reddito familiare medio FSA 1996, migliaia								
Sconosciuto	5 (1,1)	5 (2,8)	8 (1,7)	23 (2,2)	11 (3,3)	12 (1,9)	64 (2,1)	< 0,0001
≤ 25	8 (1,8)	0	16 (3,5)	261 (25,5)	11 (3,3)	49 (7,8)	345 (11,3)	
da 25 a ≤ 35	69 (16,2)	8 (4,6)	133 (29,1)	246 (24)	15 (4,5)	220 (35)	691 (22,7)	
da 35 a ≤ 45	97 (22,7)	42 (24,2)	166 (36,3)	377 (36,8)	106 (31,4)	190 (30,3)	978 (32,1)	
da 45 a ≤ 55	182 (42,7)	113 (65,3)	113 (24,7)	92 (8,9)	69 (20,4)	109 (17,4)	678 (22,2)	
> 55	65 (15,2)	5 (2,8)	21 (4,6)	24 (2,3)	125 (37)	47 (7,4)	287 (9,4)	
Stato funzionale								
Cammina senza problemi	163 (3,8)	102 (58,9)	270 (5,9)	692 (67,6)	218 (64,6)	387 (61,7)	1,832 (60,2)	< 0,0001
Cammina con assistenza	184 (43,1)	52 (11,3)	160 (35)	216 (21,1)	100 (29,6)	177 (28,2)	889 (29,2)	
Sedia a rotelle	15 (3,5)	16 (3,5)	21 (4,6)	104 (10,2)	9 (2,6)	54 (8,6)	219 (7,2)	
Costretto a letto	64 (15)	3 (1,7)	6 (1,3)	11 (2,9)	10 (1,5)	9 (1,4)	103 (3,4)	
Antibiotico-terapia								
Solo levofloxacina	299 (70)	87 (50,3)	269 (58,8)	524 (51,2)	155 (45,9)	338 (53,9)	1,672 (54,9)	< 0,0001
Cefuroxima più azitromicina	13 (3)	19 (10,9)	21 (4,5)	43 (4,2)	53 (15,7)	17 (2,7)	166 (5,5)	
Altri antibiotici	114 (27)	67 (38,7)	167 (36,5)	456 (44,5)	129 (38,2)	272 (43,4)	1,205 (39,6)	

\*I dati sono presentati come media ± DS o n. (%) tranne ove altrimenti specificato.

†Percentuale non calcolata a causa del denominatore variabile.

**Tabella 2—Caratteristiche dei pazienti per mortalità\***

Caratteristiche	Mortalità		Totale (n = 3043)	
	No (n = 2797)	Sì (n = 246)		Valore di p
Età, anni	68,5 ± 17,8	81,2 ± 10,9	69,6 ± 17,7	< 0,0001
Punteggio di rischio (indice di gravità della polmonite)	98,1 ± 33,7	136,4 ± 30,7	101,2 ± 35,1	< 0,0001
Ore dalla presentazione al pronto soccorso alla somministrazione dei primi antibiotici	8,4 ± 13,3	9,1 ± 16,4	8,5 ± 13,6	0,4807
Durata della degenza, giorni	10,7 ± 13,3	14,6 ± 16,8	11,0 ± 13,7	< 0,0001
Reddito familiare medio, migliaia	39,3 ± 12,2	40,5 ± 12,4	39,4 ± 12,2	0,1568
Origine indigena	112	1 (0,8)	113	0,0167
Residenza in casa di cura	582	74 (11,2)	656	0,0007
Maschio	1464	134 (8,3)	1598	0,7818
Superato il test get-up-and-go, n.	600	10 (1,6)	610	< 0,0001
Punteggio mini-mental modificato < 25, n.	287	24 (7,7)	311	0,0026
Abuso di sostanze	276	15 (5,1)	291	0,0539
Classe di rischio				
1	60	0	60	< 0,0001
2	532	5 (0,9)	537	
3	568	12 (2,1)	580	
4	1152	80 (13,8)	1232	
5	485	149 (23,5)	634	
Gruppo di età				
≤ 25	50	0	50	< 0,0001
25-65	918	17 (1,8)	935	
≥ 65	1829	229 (11,1)	2058	
Sito				
A	398	28 (6,5)	426	0,0005
B	162	11 (6,3)	173	
C	396	61 (13,3)	457	
D	948	75 (7,3)	1023	
E	317	20 (5,9)	337	
F	576	51 (8,1)	627	
Anno di studio				
Primo anno	1300	102 (7,3)	1402	0,1303
Secondo anno	1497	144 (8,7)	1641	
Stato di fumatore				
Sconosciuto	298	52 (14,8)	350	< 0,0001
Ex-fumatore	969	92 (8,7)	1061	
Non fumatore	830	71 (7,8)	901	
Fumatore	700	31 (4,2)	731	
Stagione in cui si è recato al pronto soccorso				
Primavera	841	80 (8,6)	921	0,5342
Estate	572	50 (8,0)	622	
Autunno	574	55 (8,8)	629	
Inverno	810	61 (7)	871	
Reddito familiare medio FSA 1996, migliaia				
Sconosciuto	60	4 (6,2)	64	0,6232
≤ 25	324	21 (6)	345	
da 25 a ≤ 35	636	55 (15,9)	691	
da 35 a ≤ 45	898	80 (8,1)	978	
da 45 a ≤ 55	615	63 (9,2)	678	
> 55	264	23 (8)	287	
Stato funzionale				
Cammina senza problemi	1759	73 (3,9)	1832	< 0,0001
Cammina con assistenza	786	103 (5,6)	889	
Sedia a rotelle	175	44 (20)	219	
Costretto a letto	77	26 (25)	103	
Antibiotico terapia				
Solo levofloxacina	1583	89 (5,3)	1672	< 0,0001
Cefuroxima più azitromicina	157	9 (5,4)	166	
Altri antibiotici	1057	148 (12,3)	1205	

\*I dati sono presentati come media ± DS, n., o n. (%).

**Tabella 3—Analisi multivariabile dei fattori che predicano la mortalità in pazienti con CAP**

Effetto	Regressione logistica di mortalità*		
	Valore di p	OR	Limiti di confidenza 95% di Wald
Punteggio di rischio (per punto aggiuntivo)	< 0,001	1,03	1,02–1,03
Età (per anno aggiuntivo)	< 0,001	1,03	1,01–1,04
Stato funzionale camminare con assistenza vs camminare senza problemi	0,020	1,52	1,07–2,17
Stato funzionale sedia a rotelle vs camminare senza problemi	< 0,001	2,92	1,84–4,63
Stato funzionale allettato vs camminare senza problemi	< 0,001	5,36	2,79–10,26
Sito			
A vs E	0,758	0,90	0,45–1,79
B vs E	0,642	1,22	0,53–2,82
C vs E	< 0,001	3,08	1,70–5,56
D vs E	0,338	1,32	0,75–2,34
F vs E	0,118	1,61	0,89–2,92
Seguito il percorso per CAP, uso parziale vs N	0,094	0,70	0,46–1,06
Seguito il percorso per CAP, sì vs no	0,059	0,65	0,41–1,02
Antibiotico-terapia, solo levofloxacin vs altri antibiotici	< 0,001	0,46	0,34–0,63
Antibiotico-terapia, cefuroxima più azitromicina vs altri antibiotici	0,314	0,68	0,32–1,45
Consulta con specialisti infettivologi/pneumologi, sì vs no	< 0,001	1,94	1,33–2,84

\*Statistica c = 0,844, valore per il test di Hosmer e Lemeshow sulla mancanza di adattamento = 0,7587.

(102,2 vs 121,8) ed una più bassa percentuale di pazienti nelle classi di rischio IV e V (73% vs 86%). Vi erano differenze importanti nella mortalità in base al luogo di ospedalizzazione, con tassi di mortalità che variavano dal 5,9 al 13,3%. Come osservato nell'analisi multivariata, dopo aver effettuato contemporaneamente le correzioni per altri fattori il luogo di cura è rimasto un predittore significativo di mortalità.

Il tipo di antibiotico-terapia sembrava influenzare il tasso di mortalità. Il tasso di mortalità fra i 1672 pazienti trattati soltanto con levofloxacin era del 5,3%, mentre è morto il 5,4% dei 166 pazienti trattati con cefuroxima più azitromicina. Il tasso di mortalità fra i 1205 pazienti che hanno ricevuto un altro antibiotico o un'associazione di antibiotici era del 12,2%. È degno di nota che l'intervallo di tempo tra la presentazione al pronto soccorso alla prima dose di antibiotico non ha influenzato la mortalità. Possiamo aggiungere ai dati forniti in Tabella 1 i tassi di mortalità per i 1235, 1078 e 924 pazienti che hanno ricevuto antibiotici da 0 a 4, da 4 a 8 e > 8 h dopo la presentazione al pronto soccorso che erano rispettivamente del 9,2%, 8,6% e 8,7%. Eliminando dai dati precedenti i pazienti che hanno ricevuto antibiotici prima della presentazione al pronto soccorso, il numero dei pazienti passava a 1028, 876 e 712, per 0-4 h, 4-8 h e > 8 h, rispettivamente; e i tassi di mortalità corrispondenti all'8,3%, 7,9% e 8,4%.

1973 pazienti (64,8%) hanno ricevuto un solo antibiotico per il trattamento della polmonite. La maggior parte di questi, 1838 pazienti (93%), soltanto levofloxacin. 188 pazienti (6,2%) solo cefuroxima e azitromicina. Altri 628 pazienti hanno ricevuto due

antibiotici, 406 tre, 121 quattro e 77 pazienti cinque o più antibiotici. In molti casi, il maggior numero di antibiotici era il risultato di una terapia sequenziale.

Nell'analisi multivariata si associavano significativamente con la mortalità cinque fattori (Tabella 3): punteggio di gravità della polmonite, età più avanzata, luogo di cura, consulenza di uno pneumologo o di un infettivologo e stato funzionale al momento del ricovero (si associavano con l'aumento della mortalità l'impiego della sedia a rotelle o l'essere costretto a letto al momento del ricovero in ospedale). Un quinto fattore – trattamento solo con levofloxacin – era protettivo per mortalità. Inoltre, la compliance con il percorso era poco associata con la riduzione della mortalità, dato che la significatività non era così forte come nel caso di altri fattori identificati in precedenza.

La Tabella 4 confronta i dati dei soggetti morti precocemente, entro 5 giorni dal ricovero in ospedale, rispetto a quelli morti più tardivamente, ≥ 5 giorni dopo il ricovero. La Tabella 5 mostra i fattori associati con la mortalità precoce e tardiva nell'analisi multivariata. Un maggiore punteggio di rischio di gravità della polmonite, l'età più avanzata, il luogo di ospedalizzazione, lo stato funzionale e la consulenza con uno pneumologo o un infettivologo erano associati in maniera indipendente con mortalità sia precoce che tardiva. Al contrario, l'impiego completo o parziale del percorso per la polmonite si associava poco ad una ridotta mortalità precoce, ma non ha avuto effetti sulla tardiva. Una bassa conta linfocitaria ed un alto livello di potassio si associavano a mortalità precoce, ma non tardiva. Il tipo di antibiotico-

**Tabella 4—Confronto dei pazienti che sono morti entro 5 giorni dal ricovero ospedaliero (precoce) vs quelli che sono morti > 5 giorni (tardiva) dopo il ricovero\***

Variabili	Momento della morte			Totale (n = 3043)	Valore di p
	Vivi (n = 2797)	Mortalità precoce (≤ 5 giorni) (n = 100)	Mortalità tardiva (> 5 giorni) (n = 146)		
Età	68,5 ± 17,8	81,9 ± 9,5	80,7 ± 11,7	69,6 ± 17,7	< 0,0001
Punteggio di rischio	98,1 ± 33,7	141,7 ± 31,2	132,8 ± 30,0	101,2 ± 35,1	< 0,0001
Ore dal momento della presentazione al pronto soccorso alla somministrazione dei primi antibiotici, ore	8,4 ± 13,3	8,3 ± 13,2	9,6 ± 18,2	8,5 ± 13,6	0,6183
Durata della degenza, giorni	10,7 ± 13,3	3,4 ± 1,8	22,2 ± 18,1	11,0 ± 13,7	< 0,0001
Reddito familiare medio, migliaia	39,3 ± 12,2	40,6 ± 11,6	40,4 ± 13,0	39,4 ± 12,2	0,3651
Sesso maschile	1464	52	82	1598	0,6647
Classe di rischio					
1	60	0	0	60	< 0,0001
2	532	2 (0,3)	3 (0,5)	537	
3	568	1 (0,2)	11 (1,8)	580	
4	1152	34 (2,7)	46 (3,7)	1232	
5	485	63 (9,9)	86 (13,5)	634	
Sito					
A	398	13 (3)	15 (3,5)	426	0,0035
B	162	5 (2,8)	6 (3,4)	173	
C	396	28 (6,1)	33 (7,2)	457	
D	948	24 (2,3)	51 (4,9)	1023	
E	317	10 (2,9)	10 (2,9)	337	
F	576	20 (3,1)	31 (4,9)	627	
Antibiotico terapia					
Solo levofloxacina	1583	38 (2,3)	51 (3)	1672	< 0,0001
Cefuroxime più azitromicina	157	6 (3,6)	3 (1,8)	166	
Altro	1057	56 (4,6)	92 (7,6)	1205	
Linfociti < 1,0 X 10 <sup>9</sup> /L	1327	67 (4,5)	78 (5,2)	1472	< 0,0003
Creatinina > 125 mmol/L	563	49 (7,5)	39 (5,9)	651	< 0,0001
Potassio, mmol/L					
Sconosciuto	126	3 (2,3)	1 (0,7)	130	< 0,0001
Normale	2142	65 (2,8)	113 (4,8)	2320	
< 3,5	368	10 (2,5)	16 (4)	394	
> 5,0	161	22 (11)	16 (8)	199	

\*I dati sono presentati come media ± DS, n. o n. (%).

terapia ha avuto effetti sulla mortalità tardiva ma non su quella precoce. Il trattamento con solo levofloxacina o con cefuroxime più azitromicina si associava ad una ridotta mortalità rispetto al trattamento con altri antibiotici. Solo uno dei pazienti con un livello di potassio > 5 mmol/L aveva insufficienza renale cronica ed era in dialisi; tuttavia, altri 14 avevano livelli di creatinina > 500 mmol/L che indicavano un'insufficienza renale acuta.

#### DISCUSSIONE

È evidente che ci sono molti fattori che contribuiscono alla mortalità dei pazienti che richiedono l'ospedalizzazione per il trattamento della CAP. Possono essere raggruppati in fattori dipendenti da: paziente, processi di cura, medico e altri fattori. Fine e collaboratori<sup>8</sup> hanno elaborato un punteggio di gra-

vità della polmonite basato su 20 item che comprendevano elementi demografici, comorbilità, riscontri obiettivi clinici e dati di laboratorio e radiografici. I punteggi variavano da 0 (non veniva assegnato alcun punto ai pazienti con età ≤ 50 anni senza comorbilità e nessuna alterazione fisiologica) a 250, con un punteggio più alto che indicava una polmonite più grave. Nello studio originale, i pazienti erano raggruppati in cinque categorie di rischio per mortalità; le classi da I a III (≤ 90 punti) sono a basso rischio di morte, mentre il tasso di mortalità della classe IV era del 9% e del 27% nella classe V. Dato che la mortalità dei pazienti delle classi di rischio I e II nel nostro studio era molto bassa ed insufficiente per effettuare delle stime, la gravità della polmonite è stata analizzata come un punteggio continuo. Sebbene l'età sia il maggior determinante del punteggio di rischio di Fine (viene dato un punto per ogni

**Tabella 5—Analisi di regressione logistica multivariata dei fattori importanti per la mortalità precoce (entro 5 giorni) e tardiva (> 5 giorni)**

Effetto	Mortalità precoce		Mortalità tardiva	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Punteggio di rischio (per punto aggiuntivo)	1,024*	1,014–1,033	1,025*	1,018–1,033
Età (per anno aggiuntivo)	1,044*	1,016–1,074	1,028*	1,009–1,047
Sito				
A vs E	0,581	0,185–1,817	0,863	0,315–2,361
B vs E	1,594	0,443–5,735	1,089	0,295–9,014
C vs E	3,157*	1,241–8,032	2,924*	1,265–6,758
D vs E	0,672	0,254–1,755	1,533	0,690–3,494
F vs E	1,370	0,523–3,586	1,597	0,689–3,703
Stato funzionale				
Cammina con assistenza vs cammina non assistito	1,810	0,967–3,388	1,229	0,771–1,959
Sedia a rotelle vs cammina non assistito	3,313*	1,457–7,533	1,921*	1,037–3,558
Allettato vs cammina non assistito	8,287*	2,877–23,866	3,657*	1,456–9,146
Consulenza – infettivologo/pneumologo	1,965	0,984–3,923	2,468*	1,559–3,905
Uso parziale o non uso del percorso	0,453*	0,233–0,882	1,459	0,760–2,873
Percorso completamente utilizzato	0,443*	0,216–0,909	1,184	0,596–2,354
Levofloxacina vs altri	0,643	0,380–1,090	0,433*	0,289–0,647
Cefuroxima/azitromicina vs altri	0,976	0,301–3,160	0,223*	0,051–0,975
Linfociti < 1 sì vs no	2,047*	1,206–3,477	1,051	0,716–0,975
Potassio > 5,0 vs normale	2,759*	1,411–5,397	0,888	0,950–1,929
Sostanze d'abuso sì vs no	2,795*	1,091–7,161		

\*Statisticamente significativo.

anno di età per i soggetti maschi e vengono sottratti 10 punti dall'età totale nei soggetti di sesso femminile), abbiamo trovato che l'aumento dell'età ha contribuito al rischio di mortalità oltre quanto gli venga attribuito nel punteggio di gravità. Di conseguenza, nel modello finale di regressione logistica a causa di fattori confondenti residui abbiamo effettuato altre correzioni per l'età. È stata osservata un'ulteriore associazione indipendente fra età e mortalità sia nel modello di regressione logistica multivariata che nel modello dei rischi proporzionali di Cox.

Il punteggio di gravità della polmonite non considera altri fattori che potrebbero essere importanti per la mortalità come lo stato funzionale, il luogo di cura e i processi di cura. Anche l'etnia è un fattore importante che influenza la mortalità dovuta alla polmonite. Haas e coll.<sup>15</sup> hanno trovato che gli ispanici e gli asiatici americani hanno un più basso rischio di morte per CAP rispetto ai bianchi della California. In uno studio, gli uomini afro-americani ricoverati presso gli ospedali per i veterani degli Stati Uniti avevano una più bassa mortalità aggiustata per il rischio per diverse malattie, compresa la polmonite.<sup>16</sup> La maggior parte della popolazione di Alberta è composta da bianchi. 113 dei nostri pazienti (3,7%) erano indigeni del Canada. In uno studio su un database amministrativo di tutte le persone di Alberta ricoverate in ospedale con polmonite in un periodo di 5 anni, i pazienti con stato di indigeno riconosciuto costituivano il 7% dei 43642 pa-

zienti che componevano la popolazione in studio.<sup>17</sup> In quello studio, lo stato di indigeno non era associato ad un aumento della mortalità. Nel presente studio, il tasso di mortalità tra la discendenza indigena era molto bassa e pari allo 0,8%. Tuttavia, questi pazienti erano considerevolmente più giovani della restante popolazione affetta da polmonite e con maggiore probabilità appartenenti alle classi di rischio da I a III.

Un importante riscontro di questo studio è stato il contributo dello stato funzionale al momento del ricovero ospedaliero come predittore indipendente di mortalità. Di conseguenza, i pazienti che si trovavano in sedia a rotelle o allettati erano da 1,4 a 4 volte, rispettivamente, più a rischio di morte rispetto ai pazienti che camminavano senza problemi. 219 persone (7,1%) utilizzavano la sedia a rotelle e 103 persone (3,3%) erano costrette a letto. In uno studio caso-controllo su 101 pazienti con  $\geq 65$  anni di età con polmonite, Riquelme e coll.<sup>18</sup> hanno riportato un tasso grezzo di mortalità del 26%. Lo stato di allettato presentava un rischio relativo di mortalità di 10,75.<sup>19</sup> In uno studio su pazienti con BPCO, Oga e coll.<sup>20</sup> hanno notato che la capacità di esercizio e lo stato di salute erano predittori significativi della mortalità indipendentemente dall'età o dalla limitazione al flusso aereo. Davis e collaboratori<sup>21</sup> hanno studiato persone ammesse in un ospedale terziario universitario fra il 1987 e il 1992 per malattie cerebro-vascolari o polmonite. Essi hanno trovato che lo stato funzionale aveva un valore predittivo di morta-

lità intraospedaliera pari ai dati di laboratorio. Infatti, la necessità di assistenza totale per andare in bagno era il miglior predittore singolo di mortalità intraospedaliera.

In un bellissimo studio, Salive e coll.<sup>19</sup> hanno seguito 6234 uomini e 3035 donne  $\geq 65$  anni di età fino a 6 anni. 243 uomini e 160 donne sono morte per polmonite. Le limitazioni delle attività della vita quotidiana e le alterazioni cognitive erano associate in maniera indipendente con un rischio significativamente aumentato di mortalità per polmonite.

Il trattamento esclusivo con levofloxacina era associato ad un'importante riduzione della mortalità. Dato che questo non era un trial clinico randomizzato, è difficile concludere che tale effetto fosse unicamente dovuto all'antibiotico. Il percorso ha incoraggiato l'impiego di levofloxacina ed il fatto che i pazienti trattati soltanto con levofloxacina avessero una bassa mortalità potrebbe anche indicare che i medici raramente cambiano la terapia ai pazienti che rispondono al trattamento; infatti, ciò è per definizione confondente. Ciò indica anche che la cura standard con antibiotici secondo le linee guida<sup>7</sup> porta ad una più bassa mortalità. Inoltre questa osservazione non dimostra la superiorità di un chinolonico sull'associazione cefalosporina/macrolide. È degno di nota, tuttavia, il non aver trovato che la somministrazione di un'antibiotico-terapia  $> 8$  h dopo la presentazione al pronto soccorso si associasse ad un aumento della mortalità, così come descritto da altri.<sup>22,23</sup> Recentemente, Silber e coll.<sup>24</sup> non sono stati capaci di dimostrare un'associazione tra l'intervallo di tempo trascorso dall'arrivo al pronto soccorso fino alla terapia antibiotica e il tempo necessario per raggiungere una stabilità clinica o la mortalità in pazienti con CAP. In una malattia che tipicamente inizia alcuni giorni prima che il paziente si presenti in ospedale, appare insolito che un ritardo di poche ore nella somministrazione di un antibiotico si associ ad un aumento del tasso di mortalità. In assenza di dati da trial clinici controllati e randomizzati, è difficile essere sicuri che questo rappresenti un riscontro reale, sebbene risulti appropriato come standard di cura somministrare l'antibiotico-terapia tempestivamente. È importante notare che il nostro studio e quello di Silber e coll.<sup>24</sup> differivano dai due studi<sup>22,23</sup> che hanno evidenziato un aumento del tasso di mortalità se si prolungava l'intervallo di tempo dall'arrivo al pronto soccorso fino alla somministrazione della prima dose di antibiotici, in quanto entrambi gli studi si sono occupati di pazienti Medicare che per definizione sono tutti con età  $> 65$  anni. Inoltre è degno di nota che Houck e coll.<sup>23</sup> non abbiano potuto dimostrare tale effetto nei soggetti che avevano ricevuto l'antibiotico prima della presentazione in ospedale.

Il trattamento all'ospedale C dopo la correzione per gli altri fattori rappresentava un fattore di rischio indipendente di aumento della mortalità nei modelli globale, precoce e tardivo di mortalità. I fattori legati all'ospedale come lo stato di insegnamento, il tipo di amministrazione e la sede si associano a differenze nella mortalità per diverse condizioni.<sup>25,26</sup> Il ridotto organico di infermieri negli ospedali è stato anche associato con l'aumento della mortalità.<sup>27</sup> Nel nostro studio, l'ospedale con il tasso di mortalità più alto è uno dei tre ospedali di Edmonton che non hanno un presidio medico fisso. In associazione con gli altri ospedali, è parte di un'autorità sanitaria regionale sotto un'unica amministrazione. Nel nostro studio non abbiamo esaminato i tipi di organici degli infermieri. Una maggiore esperienza del medico sulla polmonite, come indicato dal numero di pazienti trattati in ospedale per tale malattia ogni anno, si riflette in un più basso tasso di mortalità.<sup>17</sup> Di conseguenza, esistono almeno due fattori che potevano differire negli ospedali con un più alto tasso di mortalità. Alla fine del primo anno di studio, quando abbiamo notato il più alto tasso di mortalità dell'ospedale C, abbiamo revisionato tutte le morti per polmonite e abbiamo notato solo una morte prevenibile.

La necessità di consulenza da parte di un infettivologo o di uno pneumologo si associava ad un più alto tasso di mortalità. La consulenza diventava probabile nel caso di deterioramento della condizione o di una specifica complicanza; di conseguenza indicava un decorso ospedaliero complicato, cioè confondente per definizione. Il punteggio di gravità della polmonite misura soltanto la gravità al momento del ricovero in ospedale. Una malattia è dinamica e sono necessarie misurazioni seriate della sua gravità per comprenderne il seguente decorso.

Uno dei più interessanti riscontri del nostro studio è che i fattori di rischio per la mortalità precoce e tardiva differivano in maniera sostanziale. Il tipo di antibiotico-terapia ha influenzato soltanto la mortalità tardiva. Austrian e Gold,<sup>28</sup> in un ampio studio sulla polmonite pneumococcica batteriemia nei primi anni '60, hanno notato che il trattamento con penicillina non aveva effetto sulla mortalità nei primi 4 giorni della malattia. Mortensen e coll.<sup>29</sup> hanno determinato con attenzione le cause di morte dei 208 pazienti (9%) che sono morti entro 90 giorni dall'arruolamento nel loro studio sulla CAP. Il 53% delle morti era legato alla polmonite. I fattori predittivi della mortalità legata alla polmonite comprendevano l'ipotermia, uno stato mentale alterato, l'aumento dei livelli sierici di urea, un'epatopatia cronica, leucopenia e ipossiemia. I fattori predittivi di mortalità non legata alla polmonite comprendevano la demenza, condizioni di immunosoppressione, tu-

more attivo, ipertensione sistolica, sesso maschile e infiltrati polmonari multilobari. L'età più avanzata e l'evidenza di aspirazione erano predittivi di mortalità sia legata che non alla polmonite.

In uno studio su 157 pazienti con ARDS grave (sindrome respiratoria acuta grave), il 98% presentava linfopenia ( $< 1 \times 10^9/L$ ).<sup>28</sup> La linfopenia nei pazienti con sindrome respiratoria acuta grave ha raggiunto il picco alla settimana 2. Abbiamo effettuato la conta linfocitaria solo al momento del ricovero in ospedale. Nel nostro studio, il 67% dei soggetti che sono morti entro 5 giorni dal ricovero in ospedale erano linfopenici all'ammissione contro il 29% dei sopravvissuti. Per i soggetti che sono morti  $> 5$  giorni dopo l'ammissione in ospedale, il 53,4% era linfopenico contro il 43,8% dei sopravvissuti. Chiaramente, il ruolo dei linfociti nella mortalità legata alla polmonite richiede ulteriori indagini. Dovrebbe essere segnalato che lo stato HIV non ha svolto alcun ruolo nel predire la mortalità da linfopenia. Facevano parte del nostro studio solo 25 pazienti HIV-positivi e nessuno è morto in ospedale. La linfopenia è anche un marker di malnutrizione. In uno studio, la malnutrizione si associava ad una mortalità più elevata fra gli uomini (ma non fra le donne) con polmonite.<sup>31</sup> L'iperkaliemia nel nostro studio era un importante predittore di mortalità precoce. In uno studio di 463 pazienti con CAP in Cile, l'8% dei quali morti in ospedale, l'iperkaliemia era uno dei 25 fattori associati a mortalità.<sup>32</sup> Dato che diversi dei nostri pazienti avevano insufficienza renale acuta, è probabile che ciò abbia svolto un ruolo nel determinare l'iperkaliemia.

Il nostro studio ha molti punti di forza. È prospettico e sono stati arruolati tutti i pazienti con diagnosi di CAP. Le limitazioni del nostro studio comprendono il fatto che la nostra definizione di caso ha permesso ai non radiologi di diagnosticare la polmonite alla radiografia del torace. Circa il 25% dei pazienti avevano una radiografia del torace interpretata da un radiologo come "non polmonite". Tuttavia è ben nota la variabilità interosservatore ed intraosservatore tra i radiologi nell'interpretazione delle radiografie del torace di pazienti con possibile polmonite.<sup>33</sup> I broncogrammi aerei, l'atelettasia e la BPCO di solito non sono riconosciuti dai non radiologi.<sup>33</sup> Alcuni pazienti con radiografie lette dai radiologi come non polmonite avevano di fatto la polmonite. In uno studio<sup>34</sup> in cui sono stati confrontati contemporaneamente TC ad alta risoluzione (HRCT) e radiografie del torace in 47 pazienti che si sono presentati con presunta CAP, l'HRCT ha identificato tutti e 18 i casi che erano manifesti alla radiografia del torace e altri 8 casi. Di conseguenza, in questo studio 8 di 26 polmoniti (31%) non sono state identificate alla radiografia del torace.<sup>33</sup> In uno studio molto simile<sup>35</sup>

effettuato su 54 pazienti ospedalizzati, le informazioni supplementari fornite dall'HRCT hanno comportato variazioni del piano terapeutico nel 39% dei pazienti.

In conclusione, abbiamo dimostrato che i seguenti fattori sono associati in maniera indipendente con la mortalità dei pazienti con CAP che richiedono il ricovero in ospedale: punteggio di gravità della polmonite, età avanzata, stato funzionale al momento del ricovero in ospedale e necessità di una consulenza con uno pneumologo o un infettivologo. Il trattamento esclusivo con levofloxacina era associato a un ridotto rischio di mortalità. Abbiamo anche dimostrato che alcuni dei fattori associati a mortalità precoce differiscono da quelli associati a mortalità tardiva.

**RINGRAZIAMENTO:** Ringraziamo le seguenti infermiere del percorso per la CAP: JoAnne de Jager, Linda Gardner, Lynne Korobanik, Tammy Pfeiffer, Cynthia Proskow, Sue Marshall, Nancy Baker, Nan Horne e Fredrika Herbert. Lo staff di EPICORE ha effettuato il trattamento dei dati di questo progetto e Jane Huang ha aiutato nell'analisi dei dati.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Jokinen C, Heiskanen L, Junvonen H, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in Eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993; 137:977-988
- 2 Guest JF, Morris A. Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the UK. *Eur Respir J* 1997; 10:1530-1534
- 3 Marrie TJ, Carriere KC, Jin Y, et al. Mortality during hospitalization for pneumonia in Edmonton, Alberta is associated with physician volume. *Eur Respir J* 2003; 22:148-155
- 4 Lave JR, Fine MJ, Sankey SS, et al. Hospitalized pneumonia: outcomes, treatment patterns and costs in urban and rural areas. *J Gen Intern Med* 1996; 11:415-421
- 5 Ellrodt G, Cook DJ, Lee J, et al. Evidence-based disease management. *JAMA* 1997; 278:1687-1692
- 6 Capital Health Home Page, 2003. Available at: <http://www.capitalhealth.ca>; accessed March 22, 2005
- 7 Marrie TJ, Michalyk D, Man P, et al. A critical pathway for treating community-acquired pneumonia. *Can J Contin Med Ed* 2001; 13: 1:43-59
- 8 Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336:243-250
- 9 Halm E, Fine MJ, Marrie TJ, et al. Time of clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Implications for practice guidelines. *JAMA* 1998; 279: 1452-1457
- 10 Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up and Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991; 38:142-148
- 11 Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, et al. Population-based norms for the mini-mental state examination by age and educational level. *JAMA* 1993; 269:2386-2391
- 12 Census metropolitan area, census agglomeration, and census tract (CMA/CA/CT) reference maps, 1996 census. Ottawa, Canada, Statistics Canada, 1997; 92F0092XPB

- 13 Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983; 70:41–55
- 14 D'agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998; 17:2265–2281
- 15 Haas JS, Dean ML, Hung YY, et al. Differences in mortality among patients with community-acquired pneumonia in California by ethnicity and hospital characteristics. *Am J Med* 2003; 114:660–664
- 16 Jha AK, Shlipak MG, Hosmer W, et al. Racial differences in mortality among men hospitalized in the Veterans Affairs Health Care System. *JAMA* 2001; 285:297–303
- 17 Marrie TJ, Carriere KC, Jin Y, et al. Mortality during hospitalization for pneumonia in Edmonton, Alberta, Canada is associated with physician volume. *Eur Respir J* 2003; 22:148–155
- 18 Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: a multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1450–1455
- 19 Salive ME, Satterfield S, Ostfeld AM, et al. Disability and cognitive impairment are risk factors for pneumonia-related mortality in older adults. *Public Health Rep* 1993; 108:314–322
- 20 Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:544–549
- 21 Davis RB, Iezzoni LI, Phillips RS, et al. Predicting in-hospital mortality: the importance of functional status. *Med Care* 1995; 33:906–921
- 22 Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997; 278:2080–2084
- 23 Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164:637–644
- 24 Silber SH, Garrett C, Singh R, et al. Early administration of antibiotics does not shorten time to clinical stability in patients with moderate-to severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2003; 124:1798–1804
- 25 Hartz AJ, Krakauer H, Kuhn EM, et al. Hospital characteristics and mortality rates. *N Engl J Med* 1989; 321:1720–1725
- 26 Polanczyk CA, Lane A, Coburn M, et al. Hospital outcomes in major teaching, minor teaching, and non-teaching hospitals in New York State. *Am J Med* 2002; 112:255–261
- 27 Aiken LH, Clarke SP, Sloane DM, et al. Hospital nurse staffing and patient mortality, nurse burnout and job dissatisfaction. *JAMA* 2002; 288:1987–1993
- 28 Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med* 1964; 60:759–776
- 29 Mortensen EM, Coley CM, Singer DE, et al. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results of the Pneumonia Patient Outcomes Research Team Cohort Study. *Arch Intern Med* 2002; 162:1959–1964
- 30 Wong RS, Wu A, To KF, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ* 2003; 326:1358–1362
- 31 LaCroix AZ, Lipson S, Miles TP, et al. Prospective study of pneumonia hospitalizations and mortality of U.S. older people: the role of chronic conditions, health behaviors, and nutritional status. *Public Health Rep* 1989; 104:350–360
- 32 Saldias F, Mardonez JM, Marchesse M, et al. Community-acquired pneumonia in hospitalized adult patients: clinical presentation and prognostic factors. *Rev Med Chil* 2002; 130:1373–1382
- 33 Young M, Marrie TJ. Interobserver variability in the interpretation of chest roentgenograms of patients with possible pneumonia. *Arch Intern Med* 1994; 154:2729–2732
- 34 Syrjala H, Broas M, Suramo I, et al. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1998; 27:358–363
- 35 Beall DP, Scott WW, Kuhlman JE, et al. Utilization of computed tomography in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Maryland Med J* 1998; 47:182–187

## ACCP / Capitolo Italiano / Congresso Nazionale

**4-6 maggio 2006**  
**Napoli**  
**Città della Scienza**



**Tel. 081 401201 - Fax 081 404036 - E-mail: gp.congress@tin.it**