

# La polmonite in età evolutiva: dalla diagnosi alla terapia

Luciano de Seta, Fortunato Pannuti, Federica de Seta  
UOC Pediatria e Patologia Neonatale, Ospedale "San Paolo", Napoli

## Definizione ed epidemiologia

Per broncopolmonite o polmonite acquisita in comunità nel bambino (Community Acquired Pneumonia: CAP è l'acronimo in lingua inglese universalmente utilizzato) s'intende un'infezione acuta del tratto respiratorio inferiore che ha una durata inferiore ai quattordici giorni, o è iniziata negli ultimi quattordici giorni, caratterizzata da febbre ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ), tosse e/o difficoltà respiratoria con evidenza radiologica di un infiltrato polmonare acuto. Secondo la definizione di McIntosh le polmoniti si caratterizzano per la presenza di:

1. febbre  $> 37,5^{\circ}\text{C}$ ;
2. sintomi respiratori insorti acutamente (tachipnea, difficoltà respiratoria, tosse, dolore toracico, rantoli);
3. infiltrato polmonare alla radiografia del torace (o diagnosi clinica) [1].

Questa definizione introduce, per la prima volta, la possibilità che per formulare una diagnosi di polmonite non è indispensabile la radiografia del torace, e che questa può essere sostituita da una chiara sintomatologia clinica. Le CAP si differenziano dalle polmoniti acquisite in ospedale, dette nosocomiali, per il fatto di essere contratte nella comunità, cioè nel territorio.

La diagnosi di CAP è difficile nel lattante per la sovrapposizione delle manifestazioni cliniche e radiologiche delle CAP con quelle della bronchiolite. Per ridurre la variabilità dell'interpretazione radiologica delle CAP uno studio dell'OMS ha stabilito alcuni criteri standard [2]. Secondo questi *gli ispessimenti peribronchiali e le aeree multiple di atelettasia/infiltrati peribronchiali a piccole chiazze non devono essere considerati polmoniti radiologiche a meno che non siano accompagnati da versamento pleurico*.

Questa trattazione si occupa esclusivamente delle CAP del bambino di età compresa tra i 2 mesi e i 16 anni, senza o con insufficienza respiratoria di grado

lieve-moderato, non complicate, da trattare a domicilio, o con insufficienza respiratoria moderata-grave o complicate da modesto versamento pleurico, che possano essere seguite in un ospedale di I livello.

Non si occupa dei neonati e dei piccoli lattanti nei primi 2 mesi, così come dei bambini affetti da immunodeficienze, in ventilazione meccanica domiciliare, o di quelli affetti da malattie croniche (come per esempio la fibrosi cistica). S'inizia pertanto dal sospetto clinico per giungere alla diagnosi e alla terapia, dopo aver premesso nozioni sull'eziologia, l'incidenza, la mortalità e i fattori di rischio. Ci si soffermerà infine, brevemente, sulle più frequenti complicanze e sulle polmoniti ricorrenti.

Le CAP sono polmoniti che colpiscono soggetti in precedenza sani, non ospedalizzati e senza fattori predisponenti.

L'epidemiologia delle CAP è influenzata dalla stagionalità e dal potenziale epidemico dei suoi principali agenti eziologici. Le CAP possono colpire il bambino in qualsiasi stagione dell'anno, ma il picco maggiore d'incidenza si ha nei mesi freddi sia per la maggiore circolazione dei principali agenti virali associati alle CAP, sia per il maggior livello di affollamento tra i bambini.

Le forme dovute allo *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) si verificano prevalentemente nei mesi di dicembre e gennaio nei Paesi del Nord Europa, mentre in Italia il picco massimo si raggiunge tra gennaio e febbraio [3]. La stessa variazione stagionale con picchi in inverno esiste anche per le forme causate dal Virus Respiratorio Sinciziale (VRS), influenza e parainfluenza 1 e 2, ma non per il parainfluenza 3 il cui picco si verifica tra la fine dell'inverno e la primavera.

Considerata l'importanza clinica, sociale ed economica delle CAP, si ritiene che una tempestiva diagnosi e un'adeguata terapia siano essenziali per ridurre l'impatto della malattia.

## Incidenza e mortalità

In Europa l'incidenza annuale è di 30-40/1000 nei bambini sotto i 5 anni e 11-16/1000 in quelli tra i 5 e i 14 anni [4]. Il ricorso all'ospedalizzazione è variabile tra i 3 e i 10,9 per 1000 bambini di età inferiore ai 5 anni negli studi europei e nord americano [5]. La gran parte degli studi riferisce una maggiore incidenza di CAP nei maschi a tutte l'età.

Le CAP sono la causa principale di morbidità e mortalità infantile nel mondo nei Paesi in via di sviluppo. In questi si registrano oltre 2 milioni di morti/anno nella fascia d'età  $> 5$  anni.

La mortalità per CAP è molto bassa, molto vicina allo zero (siamo sicuri che sia nulla? Mi sembra strano che non ne muoia neanche uno...) per i bambini dei Paesi sviluppati in netto contrasto con i Paesi in via di sviluppo nei quali le CAP sono la causa principale della mortalità infantile (20%).

## Fattori di rischio

Numerosi fattori dipendenti sia dall'ospite sia dall'ambiente sono associati a una più alta incidenza di CAP [5-6]. Tra quelli concernenti l'ospite vanno ricordati nel bambino di età  $< 5$  anni:

1. infezioni respiratorie ricorrenti nell'anno precedente;
2. storia di wheezing;
3. storia di otiti acute medie trattate con timpanocentesi.

Nel bambino di età  $> 5$  anni:

1. storia d'infezioni ricorrenti;
2. storia di wheezing.

Ancora, per quanto riguarda l'ospite sono stati identificati alcuni fattori di rischio di natura immunitaria per la malattia pneumococcica, collegati a polimorfismi di singoli nucleotidi dei geni implicati nella risposta immune innata o specifica che si associano a una maggiore suscettibilità a determinate infezioni e che devono essere indagati, soprattutto nelle CAP ricorrenti [7]. Fattori di ri-

Per corrispondenza:  
Luciano de Seta  
e-mail: ludeseta@tin.it

formazione a distanza

schio legati all'ambiente, che hanno un ben preciso impatto sulle infezioni respiratorie dei bambini, sono: la precoce scolarizzazione, il fumo passivo e l'esposizione a contaminanti ambientali. È dimostrato, inoltre, che l'uso di antiacidi, compresi gli anti-H2 e gli inibitori di pompa protonica, si associa a un incremento della morbilità per CAP nell'adulto e alcuni dati lo confermerebbero anche per i bambini [8-9].

### Eziologia

Il riconoscimento dell'eziologia delle CAP è molto difficile e dipende dalla metodologia con la quale sono stati condotti gli studi in proposito: in particolare, dal disegno delle ricerche, l'età, la gravità della malattia ma, soprattutto, dal numero e dal tipo di test che sono stati utilizzati per accertare l'eziologia.

Gli studi prospettici realizzati in Paesi sviluppati portano al riconoscimento dell'eziologia in circa il 65-86% dei casi utilizzando un ampio pannello di test [10]. Risulta inoltre che nel 23-33% dei casi sono in causa infezioni miste virus/batterio [11-12].

L'introduzione dei test diagnostici molecolari ha notevolmente accresciuto le nostre conoscenze sul ruolo dei virus quali agenti eziologici della polmonite, e i risultati delle ricerche dimostrano che l'eziologia virale è stata sottostimata. Infatti, i virus sono la causa più frequente di polmonite nell'infanzia e la loro incidenza va diminuendo con il crescere dell'età. Numerosi virus sembrano essere associati alle CAP, i più frequenti dei quali sono il VRS, i rinovirus, i virus influenzali A e B e i parainfluenzali. Più rari gli adenovirus, i virus della varicella-zoster, il citomegalovirus, gli herpes virus e gli enterovirus. Negli ultimi dieci anni sono stati identificati i metapneumovirus umani e i bocavirus umani, sul cui ruolo molto si discute. L'esistenza di un'epidemia nella comunità, l'età del paziente, la velocità di comparsa dei sintomi, i marcatori bioumorali e la risposta al trattamento possono aiutare a differenziare le forme virali da quelle batteriche. Tuttavia non esistono algoritmi che consentano di differenziare con sicurezza tra eziologia virale e batterica [13].

Misurare la percentuale di CAP causate dai batteri è molto difficile. Nella **tabella 1** sono riportati i batteri in causa e le loro relative frequenze a seconda dell'età

**TABELLA 1: PRINCIPALI BATTERI CHE CAUSANO CAP A SECONDA DELL'ETÀ**

Batteri	GRUPPI DI ETÀ		
	1-3 mesi	3 mesi - 5 anni	5-19 anni
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+++	++++	+++
<i>Streptococcus piogenes</i>	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	++	+	+
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+	++	++++
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	+	+	++
<i>Chlamydia trachomatis</i>	++	-	-
<i>Bordetella pertussis</i>	±	++	

(++++ indica molto comune; +++ comune; ++ relativamente comune; + raro; ± molto raro; - assente)  
Da: Esposito S, et al. (modificata) [14]

[14]. In genere si ritiene che lo *S. pneumoniae* sia la causa più frequente di CAP nell'infanzia, anche se raramente è isolato dall'emocoltura.

Complessivamente le colture del sangue e del liquido pleurico sono positive nel 5-10% delle CAP. L'impiego anche di test sierologici porta la positività delle polmoniti dovute allo *S. pneumoniae* al 41% [12]. Lo *S. pneumoniae* è, pertanto, la causa più frequente di CAP, non solo nei bambini di età sopra i 5 anni ma in tutte le fasce d'età [13].

Il ruolo dell'*Haemophilus influenzae* si è notevolmente ridotto da quando è stata introdotta la vaccinazione. I batteri atipici quali il *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) e la *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) tendono a essere più frequenti nei bambini più grandi e negli adolescenti. Un numero significativo di CAP è casuato da infezioni miste non solo virus/batterio ma anche tra tipi diversi di batteri (8-40%). Infezioni miste si possono realizzare anche tra batteri tipici e atipici: quelle tra *S. pneumoniae* e *M. pneumoniae* devono essere tenute in seria considerazione quando si prescrive una terapia nei bambini affetti da CAP.

Alcune considerazioni, infine, sono possibili nei confronti dell'età. Le infezioni virali (soprattutto da VRS) colpiscono molto più frequentemente i bambini più piccoli entro i 2 anni di vita, laddove le infezioni da *Chlamydia* e *Mycoplasma* sono più comuni nei bambini più grandi [14]. Il virus influenzale sembra rivestire un ruolo importante perché è stato ritrovato nel 7-22% dei casi [15]. Nel complesso i virus sembrano essere causa del 30-67% delle CAP nell'infanzia e colpiscono prevalentemente i bambini di età

< 1 anno piuttosto che quelli di età > 2 anni [16]. Con il crescere dell'età aumentano le eziologie batteriche. La *Chlamydia* e il *Mycoplasma*, molto più frequentemente in causa nei bambini più grandi (5-16 anni), si ritrovano anche nei bambini più piccoli (1-3 anni) con una incidenza del 22% [17].

### Diagnosi

#### La sintomatologia

La presentazione clinica delle polmoniti può variare con l'età, l'agente eziologico e l'estensione del processo. In alcuni casi le manifestazioni cliniche sono molto varie o possono essere scarse come nel neonato e nel piccolo lattante. I bambini affetti da CAP possono presentare febbre, tachipnea, dispnea o difficoltà respiratoria, tosse, respiro sibilante e/o dolore toracico. *I bambini con infezione delle alte vie respiratorie, respiro sibilante diffuso e febbre di modesta entità molto probabilmente non hanno la polmonite.* La frequenza respiratoria (FR) è un sintomo importante e facilmente valutabile ed è stata dimostrata una sua correlazione significativa con la saturazione dell'ossigeno (SaO<sub>2</sub>). Nei bambini di età < 1 anno una frequenza respiratoria di 70 atti respiratori/minuto ha una sensibilità del 63% e una specificità dell'89% di svelare un'ipossiemia [18]. La FR è risultata meno sensibile e specifica nei primi tre giorni della polmonite [19].

I criteri che adottano una soglia unica di FR per ampie fasce di età hanno una sensibilità e specificità non sempre ottimali perché non tengono conto della temperatura corporea. Infatti, da una parte lasciano sfuggire i casi di polmonite con frequenza respiratoria più bassa perché poco o nulla febbrili, dall'altra allargano

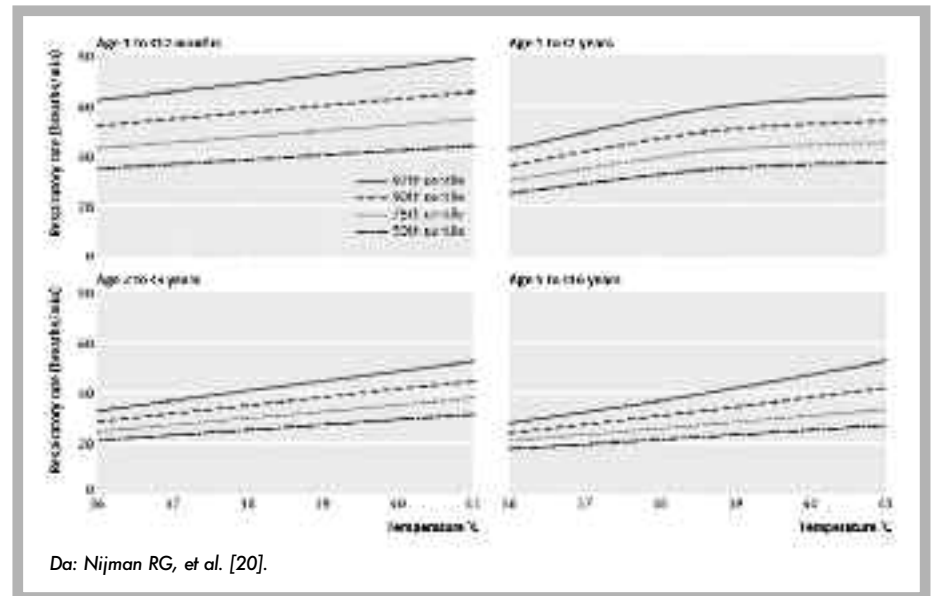
impropriamente il sospetto a un elevato numero di casi che, altamente febbrili, hanno una frequenza respiratoria superiore ai valori soglia dell'OMS senza avere la polmonite.

Queste osservazioni trovano conferma in un recentissimo studio multicentrico nel quale sono stati costruiti i percentili della frequenza respiratoria rapportati all'età e alla temperatura corporea e riportati nella *tabella 2* [20]. Ne deriva l'importanza della rilevazione della FR correlata alla temperatura corporea nella diagnostica della polmonite perché da sola essa può far porre un sospetto molto fondato d'infezione delle basse vie respiratorie. La FR ha molto valore quando non è presente una chiara difficoltà respiratoria, che è più indicativa di una probabile polmonite. Non esistono segni clinici certi che permettano di porre diagnosi di consolidazione polmonare radiologicamente evidente, perché esiste poca concordanza tra segni clinici e radiografia del torace come è dimostrato da uno studio di casi, diagnosticati clinicamente quali polmonite, ma che solo per il 14% presentavano una polmonite radiologicamente evidente. Anche i rantoli e il respiro anforico non hanno una specificità superiore al 57% [21].

Non è possibile, inoltre, distinguere clinicamente o radiologicamente tra polmonite virale, batterica o atipica. Le polmoniti virali sono frequenti a tutte le età ma colpiscono prevalentemente i bambini nei primi due anni di vita. Si è già detto della difficoltà di porre diagnosi di CAP causate da virus per la coesistenza di eziologie miste virali e batteriche. Dal punto di vista clinico, nei bambini più piccoli, la febbre e la tosse sono sintomi più sensibili e specifici dei segni clinici generali d'infezione del tratto respiratorio inferiore e si ottengono con l'esame fisico, quali la tachipnea, la dispnea con rientramenti intercostali, l'alitamento delle pinne nasali ecc. L'assenza della febbre è un parametro molto importante se si pensa che a esso è attribuito un valore predittivo negativo del 97%: cioè solo il 3% delle polmoniti si manifesta senza febbre [22]. Nella pratica clinica dobbiamo essere molto attenti nel porre diagnosi di polmonite in un bambino senza febbre, anche se raramente è possibile e avviene in genere nelle forme virali e da germi atipici.

Di seguito vengono esaminati brevemente i quadri sintomatologici più frequenti in relazione all'eziologia.

**TABELLA 2: CENTILI MEDI E SUPERIORI DELLA FR PREVISTA A DIFFERENTI TEMPERATURE PER BAMBINI CON GRUPPI DI ETÀ DIVERSI**



a) *La polmonite batterica tipica da S. pneumoniae* è caratterizzata da febbre alta con brividi, dolore pleurico o addominale. All'inizio la tosse non è presente perché gli alveoli hanno pochi recettori per la tosse. Con il passare dei giorni la grande quantità di detriti cellulari prodotti si depositano negli alveoli e sono in grado di stimolare i pochi recettori della tosse. Molto importante è una storia di febbre, di difficoltà respiratoria e di tachipnea e, soprattutto, l'aspetto del bambino che appare "settico" e molto sofferente. Alla percussione possono essere riscontrate zone d'ipofonesi. L'ascoltazione del torace, che all'inizio può essere normale, potrà presentare ipoventilazione, rantoli crepitanti e/o suono anforico. I quadri radiologici tipici di casi con diagnosi eziologica accertata, sono evidenti nelle *radiografie n. 3, 4 e 6*.

b) *La polmonite atipica (M. pneumoniae, C. pneumoniae)* ha inizio in forma sub-acuta e senza coinvolgimento dello stato generale. La tosse è il sintomo predominante associato o meno a febbre, mialgie, rinite, faringite e/o timpanite. Non sono frequenti dolori costali, anche se può comparire dolore toracico diffuso in relazione ad attacchi ripetuti di tosse secca. Colpisce molto di più i bambini più grandi e gli adolescenti nei quali si

osserva una discrepanza tra i marcati sintomi respiratori e lo scarso interessamento dello stato generale.

c) *Le CAP a eziologia virale* sono più frequenti nei primi due anni di vita ed è per questo che si accompagnano a un corteo sintomatologico molto ampio con coinvolgimento anche delle prime vie respiratorie. La febbre, la tosse e la compromissione dello stato generale sono molto variabili. All'ascoltazione si rilevano sia sibili sia rantoli crepitanti diffusi.

d) *La polmonite stafilococcica* è molto rara nei Paesi sviluppati ed è generalmente una malattia del primo anno di vita. È indistinguibile all'inizio dalla polmonite pneumococcica. Il caratteristico quadro radiologico, con riscontro di zone iperdiafane nel contesto di un addensamento polmonare (pneumatocele), consente di porre la diagnosi (*radiografia n. 1*).

e) *Alcune considerazioni rispetto all'età:* col miglioramento della diagnostica sierologica e con l'impiego della Protein Chain Reaction si è osservato che alcune eziologie tendono a essere più frequenti nei bambini più piccoli. Infatti le infezioni virali, soprattutto da VRS, sono molto frequenti nei bambini del primo anno di vita, mentre i batteri sono isolati in più del 50% dei bambini con un'età maggiore di 2 anni. Con il



**RADIOGRAFIA 1: POLMONITE STAFILOCOCCICA: PRESENZA DI UNA O PIÙ AREE IPERDIAFANE NEL CONTESTO DI UN ADDENSAMENTO INFIAMMATORIO (PNEUMATOCELI)**



crescere dell'età aumentano le eziologie batteriche. Un terzo dei bambini con alterazioni del quadro radiologico è affetto da polmonite da pneumococco.

**Indagini radiologiche**

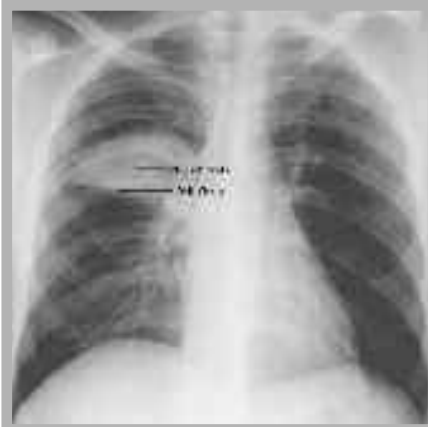
La radiografia del torace è un esame importante per confermare un sospetto diagnostico di CAP. Le recenti linee guida (LG) britanniche e statunitensi sono concordi nel ritenere che non sia necessario praticare la radiografia del torace in prima istanza per bambini seguiti sul territorio se la sintomatologia clinica è fortemente suggestiva di polmonite [6-23]. Infatti la correlazione tra sintomi clinici e segni radiologici di polmonite è molto bassa, appena del 14% in uno studio su 1848 radiografie [23]. *Quindi niente radiografia del torace di routine in bambini affetti da CAP, visti ambulatorialmente, con sintomi clinici chiari di polmonite, perché la radiografia nulla aggiunge alla diagnosi e non può orientare la scelta terapeutica.* La radiografia del torace in proiezione antero-posteriore trova, invece, precisa indicazione in alcune particolari condizioni, quali:

1. mancata risposta alla terapia;
2. grave ipossiemia o distress respiratorio significativo;
3. presenza o meno di complicanze quali versamento pleurico o atelettasia;
4. quando si vuole differenziare una polmonite rotondeggiante da altre patologie polmonari non infettive (*radiografia n. 2*).

**RADIOGRAFIA 2: POLMONITE ROTONDEGGIANTE CHE SIMULA UNA MASSA POLMONARE**



**RADIOGRAFIA 4: POLMONITE PNEUMOCOCICA. INFILTRATO DEL LOBO SUPERIORE DI DESTRA. SCISSURA DEL LOBO MEDIO (SCISURITE CONCOMITANTE DEL LOBO MEDIO)**



**RADIOGRAFIA 3: POLMONITE LOBARE SX DA PNEUMOCOCCO CHE MOSTRA UN BRONCOGRAMMA AEREO E LA SCOMPARSZA DEL CONTORNO MEDIASTINICO CHE RIVELA L'INFEZIONE NEL LOBO SUPERIORE DI SINISTRA (SEGNO DELLA SILHOUETTE)**

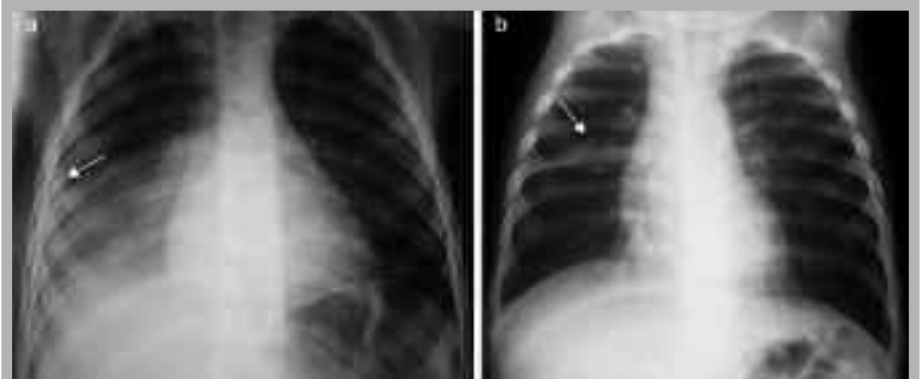


**RADIOGRAFIA 5: PAZIENTE DI 2 ANNI CON CAP**



Si osserva l'occupazione quasi totale dell'emitorace destro con aspetto di versamento pleurico (empiema?) e parenchima scarsamente ventilato. Effetto massa con spostamento controlaterale dell'ombra cardiaca.

**RADIOGRAFIA 6 E 7: POLMONITE A PROBABILE EZIOLOGIA BATTERICA (A) E VIRALE (B)**



a) Addensamento basale destro che non fa vedere il profilo diaframmatico omolaterale (segno della silhouette). Tenue versamento pleurico (freccia). b) Ingrossamento peribronchiale bilaterale a localizzazione parailare con atelettasia segmentaria nel lobo superiore dx (freccia) compatibile con eziologia virale.  
Da: Martin A, et al. [32].

L'altra condizione in cui la radiografia del torace è molto utile è quella di una polmonite che si manifesta con scarsi sintomi clinici ma con febbre elevata e persistente e con una leucocitosi neutrofila non altrimenti spiegabile. Nella **tabella 3** sono riassunti i concetti, qui esposti, sull'uso della radiografia nella diagnostica delle polmoniti. *Non è necessario, nella maggioranza dei casi, eseguire di routine anche la proiezione laterale della radiografia del torace, che spesso nulla aggiunge alla proiezione frontale; praticarla significa esporre il bambino a ulteriori inutili radiazioni.*

Diversi studi negli ultimi anni hanno dimostrato la scarsa sensibilità della radiografia nel distinguere tra i diversi tipi di eziologia. A questo si aggiunge che alcune infezioni batteriche sono molto lievi e determinano segni molto poco marcati alla radiografia. Di contro alcune infezioni virali sono gravi e producono segni poco evidenti sulla radiografia. Esiste, inoltre, una grande variabilità nella lettura delle radiografie. In un gruppo di medici, che avevano seguito un training presso la WHO, è risultata molto alta la variabilità di lettura delle radiografie da parte dello stesso soggetto in tempi diversi, con una concordanza tra diversi osservatori pari al 52% [24].

*In ospedale, nelle forme resistenti alla terapia e in quelle gravi, la radiografia del torace può essere utile per orientarsi sull'eziologia della polmonite, ma soprattutto per valutare la presenza o meno di un versamento, la sua estensione e, in parte, la sua natura.*

Esistono in ogni caso quadri radiologici abbastanza suggestivi di polmonite batterica, come quelli delle **radiografie n. 3** e **n. 4** che sono forme non complicate; **la radiografia n. 5** mostra una CAP complicata da un imponente versamento pleurico. Nelle **radiografie n. 6** e **n. 7** è possibile osservare la differenza tra una polmonite batterica (a) con tenue versamento reattivo e una polmonite virale (b). Le **radiografie n. 8** e **n. 9** mostrano due quadri caratteristici di polmonite da *Mycoplasma pneumoniae*.

*La radiografia di controllo di routine per verificare l'avvenuta guarigione radiologica delle CAP non dev'essere eseguita nei bambini prima sani e che stanno guarendo clinicamente.*

**TABELLA 3: QUANDO RICHIEDERE LA RADIOGRAFIA DEL TORACE NELLE CAP DEL BAMBINO**

POLMONITE	Rx torace	Motivazioni
Diagnosi certa Sintomi certi con EO positivo	NO	Non serve
Diagnosi fortemente sospetta Sintomi respiratori con EO negativo	NO	Comunque si tratta
Solo ipotesi di sospetto Nessun sintomo respiratorio con EO negativo, ma febbre elevata e leucocitosi (febbre sine materia)	Sì	25% di polmoniti

**RADIOGRAFIA 8: POLMONITE DA MYCOPLASMA PNEUMONIAE: INFILTRATO INTERSTIZIALE BILATERALE**



**RADIOGRAFIA 9: INFILTRATI INTERSTIZIALI POLMONARI BILATERALI DOVUTI A POLMONITE DA MYCOPLASMA PNEUMONIAE**



**Esami di laboratorio**

Non vi è indicazione a eseguire alcun esame di laboratorio nel sospetto di una polmonite in ambulatorio. Anche su questo le LG britanniche e nord-americane concordano. Per differenziare l'eziologia virale da quella batterica sono stati studiati numerosi esami che misurano la reazione della fase acuta, quali la VES, la proteina C reattiva (PCR), la conta dei globuli bianchi e, più recentemente, la procalcitonina (PCT).

Non sembra che essi possano svolgere un ruolo nel differenziare con sicurezza le forme batteriche da quelle virali e quindi non devono essere utilizzati nella normale routine. La PCR, che si pensava fosse il test più sensibile, ha dimostrato di essere solo debolmente predittivo per le forme batteriche in una metanalisi di 1230 casi di CAP [25].

Non esistono indicazioni allo studio microbiologico nelle CAP seguite sul territorio.

Solo nei bambini ricoverati in ospedale con polmonite grave o per serie complicanze, tali da richiedere il ricovero in terapia intensiva, può essere utile un'indagine microbiologica. Gli esami più fre-

quentemente utilizzati sono l'emocoltura, raramente positiva, l'esame delle secrezioni faringee o nasali, l'esame chimico-fisico e colturale del liquido pleurico con eventuale ricerca degli antigeni batterici. In alcuni casi la sierologia per i virus respiratori, il *M. pneumoniae* e la *C. pneumoniae* possono dimostrarsi di una qualche utilità.

Per i bambini ricoverati in ospedale la misurazione della saturazione dell'O<sub>2</sub> è indispensabile per valutare con precisione il grado dell'insufficienza respiratoria, se è indicata la somministrazione di ossigeno e, eventualmente, il suo monitoraggio. L'uso del saturimetro non trova indicazione nei bambini trattati a domicilio, perché si tratta di casi con insufficienza respiratoria lieve che possono essere agevolmente controllati clinicamente misurando la FR. Inoltre l'uso del saturimetro richiede un certo training, soprattutto nel lattante, per evitare d'interpretare in modo non corretto i risultati. Il che potrebbe generare ansia nei genitori. Infine, la saturimetria non trova spazio a domicilio o in ambulatorio come evidenziato nelle due recenti LG in lingua inglese [6-23].

## Valutazione della gravità della CAP e indicazioni al ricovero

I bambini affetti da polmonite possono presentare una grande variabilità di sintomi: febbre, tachipnea, dispnea, tosse, respiro sibilante, mal di testa, dolore addominale e toracico. Un'accurata valutazione della gravità dei sintomi e della probabile prognosi deve guidare la decisione se il bambino possa essere curato a domicilio o debba essere ricoverato in ospedale. In bambini precedentemente sani e con forme non gravi il rischio di complicanze è molto basso e il bambino può essere curato a domicilio. Un tale atteggiamento non solo riduce i ricoveri inappropriati ma anche le infezioni nosocomiali e i costi per il SSN. Quando ricoverare? I criteri di gravità di ordine generale che impongono il ricovero, come riportato in *tabella 4*, sono: il rifiuto dell'alimentazione, i segni di disidratazione, una temperatura elevata (39-40 °C), una tachicardia superiore a quell'attesa per l'età e un tempo di refill capillare  $\geq 2$  s. E ancora, è importante valutare attentamente i segni di un'insufficienza respiratoria medio-grave: FR molto maggiore di quella attesa per l'età, rientramenti costali medio-gravi, alitamento delle pinne del naso, apnea intermittente, presenza o meno di cianosi. Infine, fondamentale è controllare le condizioni cardio-circolatorie misurando la frequenza cardiaca e confrontandola con l'età e la temperatura corporea.

Vi sono alcune evidenze che ritengono come utile un'ulteriore valutazione della gravità del bambino, tenendo conto della qualità del pianto del bambino e della risposta agli stimoli dei genitori. Se questi sono molto compromessi possono, insieme con altri segni di allarme, confortare la decisione di ricoverare il bambino. Infine, tale decisione deve tenere in gran conto sia il livello psico-sociale della famiglia che l'ansia dei genitori che possono compromettere una buona assistenza domiciliare.

## Terapia

### Trattamento antibiotico

La domanda più difficile alla quale occorre dare una risposta è se questo sia necessario. Questa decisione dipende dalle capacità di saper distinguere le polmoniti virali da quelle batteriche.

L'età del bambino e la vaccinazione contro lo pneumococco con il PCV13 sono

**TABELLA 4: CLASSIFICAZIONE DELLE CAP SECONDO LA GRAVITÀ**

CRITERI DI GRAVITÀ	Lieve o moderata	Grave
<b>Lattanti</b>	Temperatura < 38,5 °C Alimentazione normale	Temperatura > 38,5 °C Incapacità ad alimentarsi
	Rientramenti intercostali lievi	Rientramenti intercostali da moderati a gravi
	FR < 50 arpm	FR > 70 arpm
		Alitamento delle pinne nasali
		Cianosi
		Apnea intermittente
		Respirazione rumorosa
		Tachicardia
		Tempo di refill > 2 s
<b>Bambini più grandi</b>	Temperatura < 38,5 °C	Temperatura > 38,5 °C
	FR < 50 arpm	FR > 50 arpm
	Dispnea moderata	Grave difficoltà di respirazione
	Assenza di vomito	Alitamento delle pinne nasali
		Cianosi
		Respirazione rumorosa
		Segni di disidratazione
		Tachicardia (in relazione all'età e alla temperatura corporea)
		Tempo di refill capillare > 2 s

Da: Harris M, Clark J, Coote N, et al.

molto utili per confortare la scelta se trattare oppure no. Infatti i bambini di età < 2 anni, che presentano una sintomatologia modesta d'infezione delle basse vie respiratorie, non hanno, in genere, la polmonite e potrebbero aver bisogno della terapia antibiotica solo se la sintomatologia dovesse persistere o aggravarsi. Se il bambino è stato sottoposto a vaccinazione antipneumococcica con il vaccino a 13 ceppi (che contiene anche il sierotipo 19 che è la causa più frequente di empiema) e di forme invasive da pneumococco, la decisione di non trattare viene ancor più confortata. *Sopra i 2 anni tutti i bambini con una chiara diagnosi di polmonite devono essere trattati con antibiotici perché è molto difficile distinguere tra forme batteriche e virali.*

Quale antibiotico utilizzare come prima scelta? Per i bambini trattati a domicilio, l'amoxicillina (AMX) per via orale è consigliata dalle recenti LG britanniche e da quelle nordamericane [6-23]. Per i bambini ricoverati in ospedale nelle for-

me non gravi le LG britanniche suggeriscono l'AMX per os, mentre le LG nordamericane consigliano la penicillina G e l'ampicillina.

A proposito di quanto riportato nelle LG nordamericane non si può che condividere il commento di F. Panizon alle suddette LG per quanto riguarda l'uso della penicillina: "Che si tratti di un purismo forzato per il rischio di anafilassi, di resistenza molto superiore a quella dell'AMX e per la necessità della terapia endovenosa" [26]. Quindi è vivamente consigliata la somministrazione di AMX anche in ospedale nelle forme non gravi in tutti i bambini, perché essa è efficace verso la maggior parte dei patogeni che causano la CAP ed è un antibiotico ben tollerato e dal costo contenuto.

È stata superata, quindi, la classica distinzione in base all'età, contenuta nelle precedenti LG sia anglosassoni sia statunitensi, che suggerivano l'uso dell'AMX o della penicillina G nei primi 4-5 anni, perché più frequente in questa fascia di



età è lo *S. pneumoniae*. Nelle età successive veniva consigliato l'utilizzo di un macrolide, nell'ottica che nei bambini di età > 5-6 anni l'eziologia fosse prevalentemente da ascrivere al *Mycoplasma* e alla *C. pneumoniae*. La prima scelta dell'AMX trova il suo fondamento nel fatto che la polmonite da *S. pneumoniae*, nella grande maggioranza dei casi, è sicuramente più grave e suscettibile di complicanze delle forme da germi atipici e pertanto va aggredita rapidamente con un antibiotico cui è ancora molto sensibile. A questo si aggiunge che lo *S. pneumoniae* mostra una resistenza ai macrolidi che in molti Paesi europei, compreso il nostro, ha raggiunto il 30-40%. In ogni caso a ogni età il macrolide può essere aggiunto se non vi è stata risposta (sfiebramento entro le quarantotto ore) all'antibiotico empiricamente usato in prima battuta. I macrolidi devono essere utilizzati come prima scelta se vi è un forte sospetto d'infezione da *Mycoplasma* o *Chlamydia* o nei casi di polmonite molto grave. La somministrazione orale dell'AMX è altrettanto efficace rispetto a quella parenterale (endovenosa), anche nelle forme gravi, come dimostrato da numerosi studi sia negli USA che in altri Paesi e revisionati da una Cochrane [27]. La quale conclude "... la terapia orale è stata un'alternativa sicura ed efficace al trattamento parenterale anche nelle forme gravi nei bambini ospedalizzati". In ogni caso, nei bambini con forme molto gravi di polmonite, la somministrazione parenterale assicura che siano rapidamente raggiunte elevate concentrazioni nel tessuto polmonare. La via parenterale va inoltre riservata in quei casi in cui non sia possibile utilizzare la via orale. Nelle forme gravi in ospedale gli antibiotici raccomandati sono, oltre all'AMX e all'amoxicillina-clavulanato, il cefotaxime e il ceftriaxone, che dovrebbero essere scelti, quando possibile, sulla base di un'indagine microbiologica (emocoltura, tampone faringeo, aspirato faringo-tracheale) e sull'elevazione notevole dei valori della PCR.

Nelle rarissime forme da *Haemophilus influenzae* tipo b, produttore di β-lattamasi, in bambini non vaccinati, è consigliabile l'uso dell'AMX-clavulanato.

Nelle rare forme da *Staphylococcus aureus*, caratterizzate clinicamente da febbre molto elevata e da un quadro radiologico caratteristico (*radiografia n. 1*), il farmaco da utilizzare in ospedale è una cefalosporina di terza generazione tipo

cefotaxime o ceftriaxone, unitamente alla vancomicina.

Del trattamento con farmaci antivirali (amantadina e inibitori delle neuroaminidasi) si accenna solo nelle LG americane, ma si fa riferimento solo agli episodi dell'ultima grave epidemia da H1N1 [23].

### **Posologia e durata del trattamento antibiotico**

Sebbene la durata del trattamento non sia stata ancora stabilita sulla base dei risultati di studi controllati e randomizzati, sono suggeriti, in genere, sette giorni di terapia nelle forme lievi-moderate di CAP [24]. Nei casi gravi e in quelli complicati, in ospedale si possono rendere necessari trattamenti anche di 14-21 giorni.

Va segnalato che alcune ricerche hanno dimostrato che non esiste differenza significativa, ai fini della guarigione, tra un trattamento di 4 o 7 giorni nelle polmoniti trattate per via parenterale e tra 3 e 5 giorni nelle polmoniti in terapia con AMX [28]. L'antibiotico di prima scelta, come già detto, è l'amoxicillina per via orale e per esser certi di colpire anche ceppi di pneumococchi penicillino-resistenti, il dosaggio consigliato è quello di 90 mg/kg in due, meglio tre somministrazioni giornaliere. Il quadro clinico e il fatto che i bambini possano non aver completato il ciclo vaccinale contro lo pneumococco o l'*H. influenzae* tipo b devono suggerire un trattamento con amoxicillina-clavulanato al dosaggio di 50-80 mg/kg di AMX, o con cefalosporine di terza generazione (cefotaxime o Ceftriaxone) al dosaggio di 50-80 mg/kg. Nei casi molto sospetti di polmonite da *Mycoplasma* si deve utilizzare il macrolide per os e il farmaco di primo impiego è l'azitromicina, comoda per la sua monosomministrazione giornaliera al dosaggio di 10 mg/dg/die il primo giorno, poi 5 mg/kg/die dal secondo al quinto giorno. Può essere impiegata anche la claritromicina al dosaggio di 15 mg/kg/die in due somministrazioni. Oppure, come già detto, il macrolide può essere aggiunto all'amoxicillina nei casi particolarmente gravi.

In ospedale, nelle forme gravi, le cefalosporine di terza generazione vanno usate al dosaggio di 80-100 mg/kg/die in due somministrazioni giornaliere per via endovenosa. È sempre necessario valutare il risultato della terapia a distanza di 48 ore dal suo inizio. Se non vi è stato sfiebramento, occorre *in primis* porsi il

problema se l'antibiotico prescritto sia quello idoneo e se il dosaggio sia stato quello appropriato. Se le suddette condizioni sono state soddisfatte, occorre pensare che sia comparsa una complicanza, la più frequente delle quali è il versamento pleurico, o, molto raramente, un ascesso polmonare. Oppure bisognerà pensare che il bambino, soprattutto quello piccolo, possa essere affetto da una malattia di base quale un'immunodeficienza o una malattia cronica del polmone (come la fibrosi cistica o la discinesia ciliare primitiva), in particolare nel caso in cui l'episodio di polmonite non sia il primo.

### **La terapia di supporto a domicilio e in ospedale**

Il trattamento di supporto del bambino seguito a domicilio comprende una serie d'istruzioni per i genitori che riguardano l'uso degli antipiretici, la prevenzione della disidratazione, il riconoscimento dei segni di peggioramento.

*Un corretto uso degli antipiretici* deve riguardare i livelli di febbre oltre i quali somministrare l'antipiretico e la corretta posologia per il peso corporeo.

*La prevenzione della disidratazione* si basa sull'incoraggiare i genitori a somministrare liquidi in piccole quantità, frequentemente e misurando il totale nelle 24 ore, dopo aver spiegato loro che sia la dispnea che la febbre richiedono un apporto idrico maggiore rispetto alle condizioni normali.

*Il peggioramento delle condizioni generali* può essere valutato insegnando ai genitori che una febbre persistentemente elevata oltre le 48 ore, il rifiuto dell'alimentazione e, ancor più, il rifiuto di bere sono segni di allarme da comunicare immediatamente al medico curante. I pediatri del territorio devono, inoltre, essere in condizione di valutare l'eventuale comparsa o peggioramento dell'insufficienza respiratoria.

Il trattamento di supporto del bambino ricoverato si basa su due punti fondamentali:

- una corretta ossigenoterapia,
- la terapia reidratante per via venosa.

Ossigeno umidificato e riscaldato deve essere somministrato ai bambini con una SaO<sub>2</sub> < 92% mediante naso-cannule, maschera facciale o box per la testa (per i lattanti). Solo con la maschera facciale e il box per la testa è possibile somministrare O<sub>2</sub> ad alto flusso perché con la

naso-cannula non è possibile superare una  $\text{FiO}_2 > 0,3\%$ , per il rischio di produrre piccole ustioni alla mucosa nasale.

I bambini che non riescono a mantenere un normale apporto di liquidi a causa della febbre, della dispnea e/o dell'eventuale presenza di vomito, possono richiedere un apporto di liquidi per via venosa con soluzioni idro-elettrolitiche bilanciate.

### Complicanze

Le complicanze possibili delle polmoniti sono numerose, come si può vedere dalla **tabella 5**. Il versamento pleurico parapneumonico (VP) e l'empima pleurico (EP) sono di gran lunga le complicanze più frequenti della polmonite batterica. Si calcola che lo 0,6-2% di tutte le polmoniti evolva verso l'EP. Un VP è presente in circa il 40% dei bambini ricoverati in ospedale per CAP [29]. Lo *S. pneumoniae*, e lo *Staphylococcus aureus* sono i microrganismi principalmente implicati. La mortalità per EP nell'Unione Europea in bambini sani con CAP è del 3% [29]. Negli ultimi anni sia in Europa che negli USA sono stati segnalati in netto aumento, rispetto agli anni precedenti, i casi di EP con l'introduzione del vaccino antipneumococcico, sia eptavalente che con 13 ceppi. Sarebbe che il vaccino induca una selezione dei ceppi più aggressivi e in particolare di quelli che sono causa di EP [30]. La formazione del VP è un processo complesso. In un primo momento l'infiammazione del parenchima polmonare si estende alla pleura viscerale, determinando una reazione pleurica senza versamento (pleurite secca) che provoca tosse e dolore pleurico. Può accadere che il processo si autolimiti e non progredisca. Se l'infiammazione pleurica progredisce inizia la formazione del versamento che si distingue in tre fasi: fase 1, essudativa; fase 2, intermedia o fibrinopurulenta; fase 3, organizzativa, nella quale una "cascata" fibroblastica si estende dalla pleura parietale alla viscerale provocando una pachi-pleurite.

Frequentemente il bambino affetto da VP con meno di 5 anni è stato in precedenza sano e presenta febbre da almeno quattro giorni. Alcune volte si tratta di un bambino cui è stata diagnosticata una polmonite correttamente trattata e che dopo 48 ore di terapia non migliora. All'esame fisico del torace si osservano: diminuzione della motilità dell'emitorace affetto, sub-ottusità o ottusità alla percussione,

murmure vescicolare diminuito o assente. Se il versamento è importante, si avrà una bassa saturazione di ossigeno.

Alla radiografia del torace in anteroposteriore si osserva un incremento omogeneo della densità, con ampia base di contatto con la parete toracica e il bordo superiore concavo quando il versamento è libero. Il bordo superiore perde la sua concavità quando il versamento si sta incapsulando (non è più libero) o vi è una condensazione polmonare associata. L'ecografia è molto utile per confermare l'esistenza del versamento e la sua quantità, oltre che per fornire informazioni sulla natura del versamento (semplice o complicato), confermando un'eventuale diagnosi di empiema. La TAC, in alcuni casi, può solo fornire informazioni che l'ecografia non è in grado di dare in ordine alla presenza di pneumatoceci, ascessi, fistola bronco-pleurica. Nella **radiografia n. 5** si osserva il quadro di un EP che mostra l'occupazione quasi totale dell'emitorace destro, dovuta a un versamento che spiazza l'ombra cardiaca nell'emitorace controlaterale. Si è solo accennato all'empima pleurico, alla sua diagnostica clinica e radiologica e non viene trattata la sua terapia perché questa non è oggetto di questo dossier. Per un approfondimento dell'empima e della sua terapia si rimanda alle LG della British Thoracic Society [31].

### Le polmoniti ricorrenti

Per polmonite ricorrente (PR) s'intende una condizione caratterizzata dalla presenza di due o più episodi di polmonite in un anno, oppure di più di tre episodi senza limite temporale con guarigione clinica e radiologica nei periodi intercorrenti. Dati epidemiologici riferiscono che questa problematica interessa il 7-9% di tutti i bambini con polmonite. Un bambino con PR richiede una serie di approfondimenti diagnostici intesi a escludere l'aumentata suscettibilità a sviluppare polmoniti.

I fattori di rischio per le PR sono:

- prematurità
- atopia
- fumo passivo
- inquinamento indoor e outdoor
- anomalie congenite dell'apparato respiratorio
- patologie cardio-vascolari e neurologiche croniche con incoordinazione della deglutizione (microaspirazione cronica).

**TABELLA 5: COMPLICANZE DELLE POLMONITI**

#### Polmonari

- versamento pleurico o empiema
- ascesso polmonare
- polmonite necrotizzante

#### Metastatiche

- ascesso del SSN
- endocardite
- artrite settica

#### Sistemiche

- risposte infiammatorie sistemiche o setticemie
- sindrome uremico-emolitica

Da: Harris M, Clark J, Coote N, et al.

Nel caso in cui la PR interessi un lobo polmonare, le cause possono essere dovute a ostruzione bronchiale intraluminale (tracheobroncomalacia, corpo estraneo) o a una compressione extraluminale (anelli vascolari, TBC, anomalie strutturali quali bronchiectasie, sindrome del lobo medio) o ad altri difetti anatomici (adenomatosi cistica, sequestro polmonare, fistole tracheo-esofagee). Nel caso in cui siano coinvolti più lobi polmonari, bisogna pensare che la patologia di base possa essere causata da immunodeficienze, reflusso gastroesofageo grave, discinesia ciliare primitiva, fibrosi cistica. Infine, i bambini con asma non ben controllato possono presentare PR. In questi casi un buon controllo dell'asma con adeguata terapia di fondo impedisce il ripetersi degli episodi di polmonite. Nei casi più complessi la diagnostica differenziale delle PR deve essere affidata a un centro di Broncopneumologia pediatrica perché il protocollo diagnostico prevede, in alcuni casi, anche la broncoscopia.

### Conclusioni

Pochi punti fondamentali sono necessari per diagnosticare e trattare le CAP sul territorio e le forme più gravi in ospedale di primo livello. Essi possono essere così sintetizzati:

- I virus sono la causa più frequente di CAP nell'infanzia, soprattutto nei primi due anni di vita. Lo *S. pneumoniae* è il batterio più frequentemente in causa a tutte le età.
- Nel bambino piccolo la diagnosi si basa fondamentalmente sulla presenza di febbre, FR superiore ai valori per l'età e tosse non associata a segni



d'infezione delle alte vie respiratorie. L'obiettività respiratoria è rappresentata fondamentalmente da rantoli a piccole bolle e crepitanti. Un'infezione delle alte vie respiratorie con scarsa febbre e segni di broncostenosi, nella gran parte dei casi, non è una polmonite. Nel bambino più grande e nell'adolescente l'aspetto molto sofferente, la febbre, la FR aumentata rispetto ai valori fisiologici per l'età e la tosse (molto scarsa all'inizio), associati o meno ai segni d'insufficienza respiratoria, rappresentano i sintomi fondamentali per porre diagnosi. Il reperto obiettivo respiratorio è rappresentato da ipoventilazione, rantoli crepitanti e/o suono anforico.

- Il ruolo della radiografia del torace, considerato fino a pochi anni fa il gold standard per porre diagnosi di polmonite, è stato notevolmente ridimensionato nelle ultime LG internazionali, perché di fronte a una chiara diagnosi clinica essa non è necessaria. È utile nei casi con mancata risposta alla terapia, documentata grave ipossipemia o distress respiratorio significativo, per verificare la presenza o meno di una complicanza quale un versamento pleurico o un'atelettasia.
- Gli esami di laboratorio, segnatamente quelli che misurano la reazione della fase acuta, non devono essere eseguiti di routine nelle polmoniti perché non permettono con sufficiente attendibilità di distinguere tra forme virali e batteriche.
- L'antibiotico di prima scelta, indipendentemente dall'età, è l'AMX cui è molto sensibile lo *S. pneumoniae*, che è il germe più temibile per le gravi complicanze che può causare e che presenta sempre maggiore resistenza ai macrolidi. Questi ultimi vanno aggiunti all'AMX in caso di mancata risposta o utilizzati in prima battuta, se vi è il forte sospetto di una polmonite da germi atipici.
- La complicanza più frequente è il versamento pleurico che si accompagna a mancato sfebbramento anche dopo 3-4 giorni con aggravamento delle condizioni generali e comparsa di difficoltà respiratoria. La radiografia del torace è indispensabile per confermare il sospetto. L'ecografia del torace aggiunge alla radiografia informazioni utili sulla quantità del versamento e sulla sua natura.

Avendo ben presenti i sei punti sopra sintetizzati e attenendosi a essi, si è in grado di diagnosticare le CAP a tutte le età e di trattarle nel modo più appropriato. ♦

#### Bibliografia

- [1] McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002;346(6):429-37.
- [2] Cherian T, Mulholland EK, Carlin JB, et al. Standardized interpretation of paediatric chest radiographic for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. *Bull World Health Organ* 2005;83(5):353-9.
- [3] Melegaro A, Edmunds WJ, Pebody R, et al. The current burden of pneumococcal disease in England and Wales. *J Infect* 2006;52(1):37-48.
- [4] Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbel H (WHO Child Health Epidemiological Reference Group). Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull World Health Organ* 2004; 82(12):895-903.
- [5] Clark JE, Hammal D, Hampton F, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children seen in hospital. *Epidemiol Infect* 2007; 135(2):262-9.
- [6] Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011;66(Suppl 2):ii1-23. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200598.
- [7] Brouwer MC, de Gans J, Heckenberg SG, et al. Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009;9(1):31-44.
- [8] Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004;292(16):1955-60.
- [9] Canani RB, Cirillo P, Roggero P, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics* 2006;117(5): e817-20.
- [10] Michelow IC, Olsen K, Lozano J, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004;113(4):701-7.
- [11] Juvén T, Mertsola J, Waris M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(4):293-8.
- [12] Cevey-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervais A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr* 2009;168(12): 1429-36. doi: 10.1007/s00431-009-0943-y.
- [13] Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet* 2011;377(9773): 1264-75. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61459-6.
- [14] Esposito S, Cohen R, Javier Domingo JD, et al. Antibiotic therapy for pediatric community-acquired pneumonia: do we know when, what and for how long to treat? *Pediatric Infect Dis J* 2012; 31(6):e78-85. doi:10.1097/INF.0b013e318255dc5b.
- [15] Tsolia MN, Psarras S, Bossios A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized school-age children: evidence for high prevalence of viral infections. *Clin Infect Dis* 2004; 39(5):681-6.
- [16] Cilla G, Onate E, Perez-Yarza EG, et al. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: High rate of viral coinfection. *J Med Virol* 2008;80(10):1843-9. doi: 10.1002/jmv.21271.

[17] Baer G, Engelcke G, Abele-Horn M, et al. Role of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* as causative agents of community-acquired pneumonia in hospitalised children and adolescents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(12):742-5.

- [18] Smyth A, Carty H, Hart CA. Clinical predictors of hypoxaemia in children with pneumonia. *Ann Trop Paediatr* 1998;18(1):31-40.
- [19] Palafox M, Guiscafere H, Reyes H, et al. Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically. *Arch Dis Child* 2000;82(1):41-5.
- [20] Nijman RG, Thompson M, van Veen M, et al. Derivation and validation of age, and temperature specific reference values and centile charts to predict lower respiratory tract infection in children with fever: prospective observational study. *BMJ* 2012;345:e4224. doi: 10.1136/bmj.e4224.
- [21] Hazir T, Nisar YB, Qazi SA, et al. Chest radiography in children aged 2-59 months diagnosed with non-severe pneumonia as defined by World Health Organization: descriptive multicentre study in Pakistan. *BMJ* 2006;333(7569):629.
- [22] Michelow IC, Olsen K, Lozano J, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004;113(4):701-7.
- [23] Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;53(7): e25-76. doi: 10.1093/cid/cir531.
- [24] World Health Organization. WHO Model Chapter for Textbooks: IMCI, Integrated Management of Childhood Illness. Geneva: World Health Organization, 2001.
- [25] Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(2):95-9. doi: 10.1097/INF.0b013e318157aced.
- [26] Marchetti F. Le nuove linee guida sulla polmonite di comunità: evidenze a sostegno di una ulteriore essenzialità diagnostica e terapeutica. *Medico e Bambino* 2011;30(10):619-21.
- [27] Rojas MX, Granados C. Oral antibiotics versus parenteral antibiotics for severe pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19(2): CD004979
- [28] Asensio de la Cruz O, Moreno Galdó A, Bosque García M. Derrame pleural paraneumónico. Guía diagnóstico-terapéutica. *Protocolos AEP. Sociedad española de Neumología Pediátrica (SENP)*. Disponible su: [www.aeped.es/protocolos/20092829](http://www.aeped.es/protocolos/20092829).
- [29] Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis* 2002;34(4):434-40.
- [30] Bueno Campaña M, Agúndez Reigosa B, Jimeno Ruiz S, et al. Estuamantando la incidencia de derrames pleurales paraneumónicos? *An Pediatr (Barc)* 2008;68(2):92-8.
- [31] Balfour-Lynn IM, Abrahamson, E, Cohen G, et al. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax* 2005;60(Suppl 1):i1-21.
- [32] Martín AA, Moreno-Pérez D, Miguélez SA, et al. Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. *An Pediatr (Barc)* 2012;76(3):162.e1-162.e18. doi: 10.1016/j.anpedi.2011.09.0.