

Fattori di rischio per infezione grave da SARS-CoV-2 nei bambini: i dati in era prevaccinale di un anno di epidemia confermano che i bambini che si ammalano gravemente sono pochi e con comorbidità

Velasco R, Lejarzegi A, Gomez B, et al.

Woodruff RC, Campbell AP, Taylor AC et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children

Pediatrics 2022;149:e2021053418

Sono descritti i risultati di una sorveglianza condotta in 250 ospedali pediatrici per acuti, negli USA, nel periodo marzo 2020 aprile 2021. In un gruppo di 2.293 bambini ricoverati per COVID-19 vengono definiti il tasso ed i fattori di rischio per malattia grave. Circa il 30% dei bambini ricoverati è risultato avere una forma grave e lo 0.5% è deceduto durante il ricovero. Mediante una analisi multivariata sono stati identificati i possibili fattori di rischio per COVID-19 grave. Nei bambini di età inferiore ai 2 anni la presenza di malattie respiratorie croniche, neurologiche, cardiovascolari, prematurità e anomalie respiratorie è risultata associata a malattia grave. Nel gruppo di età 2-17 anni sono risultate associate obesità, diabete mellito e nutrizione enterale artificiale. Tali risultati sono ritenuti utili per identificare i bambini a rischio di malattia grave e che possono trarre beneficio da strategie preventive come la vaccinazione.

Risk Factors for Severe SARS-CoV-2 Infection in Children: Data in the pre vaccinal era of one year of epidemic confirm that children who become seriously ill are few and comorbid

The results of a population-based surveillance conducted in 250 pediatric acute-care U.S.A. hospitals, during March 2020–May 2021 are described. Rates and risk factors for severe COVID-19 among a group of 2,293 children primarily admitted for COVID-19 are defined. Approximately 30% of the hospitalized children had severe COVID-19 and 0.5% died during hospitalization. By means of a multivariate analysis the possible risks of severe COVID-19 were identified. Among children aged <2 years, chronic lung disease, neurologic disorders, cardiovascular disease, prematurity and airway abnormality were associated with severe COVID-19. Among children aged 2–17 years, feeding tube dependence, diabetes mellitus and obesity were associated with severe COVID-19. These results are considered useful to identify children at risk of severe disease and who can benefit from COVID-19 prevention strategies, including vaccination.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio osservazionale di popolazione che intende descrivere i tassi di infezione nella popolazione pediatrica e i fattori di rischio per malattia grave da SARS-CoV-2 nei bambini ospedalizzati. Si tratta di un preprint, accettato per la pubblicazione, ma ancora in fase di revisione.

Popolazione

Sono stati ricoverati 3106 bambini con infezione confermata in laboratorio da SARS-CoV-2 in 250 ospedali per acuti aderenti alla rete di studio americana COVID-NET (COVID-19 Associated Hospitalization Surveillance Network); è stato possibile stabilire il rischio relativo di infezione grave tramite studio di variabili legate a condizioni demografiche e mediche in 2.293 di questi bambini (74%). Gli ospedali aderenti al COVID-NET sono situati in 14 stati degli Stati Uniti di America e coprono circa il 10% della popolazione statunitense. I bambini erano arruolati se residenti nell'area di pertinenza degli ospedali partecipanti, di età <18 anni compiuti e se con test molecolare o antigenico positivo per SARS-CoV-2 al momento del ricovero o nei 14 giorni precedenti; sono stati arruolati pazienti con malattia acuta da Covid 19, MIS-C o asintomatici positivi ricoverati per altro motivo.

Sono stati esclusi dall'analisi: pazienti con cartelle incomplete, ragazze in gravidanza, outcome non noto (15 bambini); pazienti con accesso in ospedale verosimilmente non legato all'infezione da SARS-CoV-2 (ad esempio per problemi psichiatrici, ostetrici/ginecologici, trauma, procedure che necessitano di ospedalizzazione, positivi asintomatici-32 bambini).

Esposizione

È stata valutata la presenza o meno di:

- **Caratteristiche demografiche:** età, genere, etnia, tipologia di abitazione (privata o comunitaria).
- **Caratteristiche cliniche in base all'età:**
 - età <2 anni: anomalie delle vie respiratorie, malattie cardiovascolari, malattia polmonare cronica, nutrizione enterale artificiale, disturbi neurologici, prematurità (< 37 sg), altro (immunodeficienza, malattie gastrointestinali o epatiche, malattie metaboliche croniche, ematologiche, renali, ...);
 - età 2-17 anni: anomalie delle vie aeree, asma, malattia polmonare cronica, malattie ematologiche, cardiovascolari, disturbi dello sviluppo neuromotorio, malattie neurologiche, diabete mellito tipo 1 o 2, malattia metabolica cronica, nutrizione enterale artificiale, immunodeficienza, obesità (BMI > 95° p.le), altro (malattie gastrointestinali o epatiche, renali, reumatologiche, autoimmuni, infiammatorie).

Outcome/Esiti

Malattia grave da SARS-CoV2 intesa come necessità di ricovero

in ambiente intensivo o necessità di ventilazione meccanica, decesso nel corso del ricovero.

Tempo

Da Marzo 2020 a Maggio 2021.

Risultati principali

Circa il 30% dei bambini ospedalizzati ha avuto una malattia da SARS-CoV-2 grave (22% nei bambini di età <2 anni, 34% nei bambini di età 2-17 anni); lo 0.5% è morto durante il ricovero. Nell'analisi multivariata, il rischio di malattia grave è stato maggiore nei pazienti con più di una condizione medica sottostante (aRR 1.5; CI 1.02-1.09. P=0.001) e nei bambini che non vivono in abitazione privata (escludendo i ricoveri per MIS-C). I lattanti di età inferiore ai 6 mesi hanno sviluppato meno frequentemente malattia grave (aRR 0.7; p=0.004); i bambini di età compresa tra 5-11 anni hanno avuto meno rischio di malattia grave dei ragazzi di età 12-17 anni. Nei bambini ricoverati di età inferiore ai 2 anni, i fattori associati a malattia grave sono stati: la presenza di malattia polmonare cronica (aRR 2.2, CI 1.1-4.3), di disturbi neurologici (aRR 2, CI 1.5-2.6), malattia cardiovascolare (aRR 1.7, CI 1.2-2.3), prematurità (aRR 1.6, CI 1.1-2.2), anomalie delle vie respiratorie (aRR 1.6, CI 1.1-2.2). Nei bambini e ragazzi ricoverati di età compresa tra 2 e 17 anni, i fattori associati a malattia grave sono stati: nutrizione enterale artificiale (aRR 2, CI 1.5-2.5), diabete mellito (aRR 1.9, CI 1.6-2.3), obesità (aRR 1.2, CI 1.0-1.4). Il tasso calcolato di ricovero per infezione da SARS-CoV2 è stato di 43/100.000 bambini di età <18 anni; il tasso calcolato di malattia grave è stato di 12/100.000 bambini ed è stato maggiore nella prima infanzia e nei bambini di etnia ispanica e non ispanico nera.

Conclusioni

Questo studio identifica, in era pre-vaccinale, in un paese ad alto reddito, il tasso di malattia grave e le condizioni a rischio aumentato di infezione grave da Sars-Cov2 in età pediatrica. In particolare viene evidenziato che la presenza di una o più malattie di base espone al rischio di malattia grave.

Altri studi sull'argomento

In uno studio prospettico svolto in Canada presso le strutture aderenti al Canadian Paediatric Surveillance Program (CPSP) da Aprile a Dicembre 2021 sono stati valutati i fattori di rischio per outcome severo causato da infezione da SARS-CoV-2 [1]. In questo periodo si sono registrate 264 ospedalizzazioni per infezione da SARS-CoV-2, di cui il 37% in bambini <1 anno di età ed il 30% in adolescenti. Il 35% dei ricoveri avevano un quadro severo e di questi il 28% ha necessitato di supporto emodinamico o respiratorio. Nel 39% dei casi gravi era presente una comorbidità sottostante (obesità, patologie neurologiche croniche, malattia polmonare cronica, asma).

Un secondo studio retrospettivo di coorte su 454 pazienti con infezione da SARS-CoV-2 identificata tra marzo e luglio 2020 in Colorado ha evidenziato come la presenza di comorbidità sia un predittore significativo di ricovero e che il rischio di ricovero aumenta con il numero di comorbidità (OR 1.36; P <0.0001) [2].

La presenza di obesità raddoppia di per sé la probabilità di ricovero, con un rischio fino a 5 volte superiore in caso di obesità grave.

Un gruppo australiano ha condotto una revisione sistematica ed una meta-analisi per valutare le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche dei bambini di età inferiore a 5 anni con infezione da SARS-CoV-2 (65 articoli, 1.214 bambini): di questi il 50% aveva meno di un anno, il 53% era di sesso maschile, il 43% era asintomatico, il 40% non ha richiesto ospedalizzazione ed il 7% dei casi ha richiesto cure intensive [3].

Infine, una revisione sistematica con metanalisi della letteratura ha selezionato 42 studi che includevano 275.661 bambini sani e 9.353 con comorbidità (soprattutto obesità, patologie croniche respiratorie, cardiovascolari, neurologiche, immunologiche, metaboliche ed ematologiche) [4]. Un quadro severo di infezione da SARS-CoV-2 era presente nello 0.2% dei bambini sani e nel 5,1% dei pazienti con comorbidità, che avevano un rischio maggiore sia di infezione severa (RR 1.79, 95% CI 1.27-2.51; I2= 94%) che di mortalità (RR 2.81, 95% CI 1.31-6.02; I2= 82%). Il rischio relativo nei bambini con obesità era di 2.87 (95% CI 1.16-7.07; I2= 36%).

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio ribadisce, come nell'adulto, il ruolo di comorbidità come obesità e diabete mellito per COVID 19 grave; vengono inoltre identificati fattori di rischio specifici per l'età pediatrica, tra cui la nutrizione enterale artificiale e, per i bambini di età inferiore ai 2 anni, anche la presenza di malattie neurologiche, cardiovascolari, respiratorie e la prematurità. Viene, infine, calcolato il tasso di malattia grave sulla popolazione pediatrica.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: lo studio è ben disegnato, in particolare l'ampia copertura della popolazione dei centri partecipanti rende particolarmente attendibili i dati ricavati dallo studio (ridotto rischio di selection bias). Gli ospedali partecipanti allo studio appartengono a un network pediatrico di ospedali per acuti: non è possibile escludere che gli esiti ottenuti in ospedali non specializzati siano differenti, con una sovrastima del tasso di casi gravi. Gli autori stessi dello studio sottolineano che la disponibilità dei test per l'identificazione dell'infezione da SARS-CoV-2 non è stata la stessa nell'intero arco dello studio (possibile sottostima dei casi nelle prime fasi dell'epidemia). Essendo i dati raccolti da cartelle precompilate, è possibile che qualche bambino sia stato misclassificato per condizioni mediche sottostanti non segnalate. Uno dei criteri di inclusione dello studio era la positività del test molecolare o del test antigenico per SARS-CoV-2 nelle 2 settimane precedenti l'arruolamento e non solo al momento del ricovero: forse sarebbe stato più rigoroso includere i soli pazienti positivi all'ingresso in ospedale o nel corso della degenza. In tal modo è possibile che almeno una parte dei pazienti ricoverati per MIS-C (n=198) non sarebbero stati inclusi nell'analisi, essendo questa tipicamente una forma infiammatoria post-infezione.

Esiti: sono chiaramente definiti e sono rilevanti, pur sapendo che stabilire la gravità di una malattia sulla base dell'eventuale decesso o dell'accesso a un reparto di cure intensive/ventilazione mec-

canica è sicuramente un compromesso (vengono persi bambini con ospedalizzazioni protratte, con sequele, etc).

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione studiata è sovrapponibile a quella che accede nei nostri ospedali (tranne che per l'etnia); come anche sovrapponibile è la disponibilità di cure in ambito ospedaliero e in ambito intensivo.

Tipo di intervento: i risultati dello studio sono applicabili alla nostra realtà. Vengono infatti identificati i soggetti a rischio di malattia grave da proteggere potenziando strategie preventive (es. vaccinazione) e che meritano un monitoraggio più stretto in caso di infezione o ospedalizzazione. Infine, il calcolo del tasso di malattia grave permette di avere un termine di paragone per monitorare eventuali modificazioni nella severità dell'infezione da Covid 19 in età pediatrica con l'aumento della copertura vaccinale e l'insorgenza di nuove varianti, e di modulare eventuali misure aggiuntive di prevenzione del contagio in base al rischio calcolato (uso o meno di mascherine, apertura delle scuole, regole per le quarantene, etc ...).

-
1. Drouin O, Moore Hepburn C, Farrar. Characteristics of children admitted to hospital with acute SARS-CoV-2 infection in Canada in 2020; CMAJ. 2021 Sep 27; 193(38): E1483–E1493. doi: 10.1503/cmaj.210053
 2. Graff K, Smith C, Silveira L et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children, *Pediatr Infect Dis J* 2021 Ap. doi: 10.1097/INF.0000000000003043.
 3. Uddin Bhuiyan M., Stiboy E., Zakiul Hassan MD, Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis *Vaccine*. 2021 Jan 22;39(4):667-677. doi:10.1016/j.vaccine.2020.11.078. Epub 2020 Dec 5.
 4. Tsankov B.K, Allaire JM, Irvine M.A et al. Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Infect Dis* 2021 Feb;103:246-256. Doi:10.1016/j.ijid.2020.11.163.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Riccardo Cazzaniga, Gian Piero Del Bono, Lucia Di Maio, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Aurelio Nova, Ambrogina Pirola, Giulia Ramponi, Ferdinando Ragazzon, Patrizia Rogari, Alessandra Sala, Federica Zanetto