

Andamento dei ricoveri per bronchiolite dopo il covid

Trend in hospitalizations for bronchiolitis after covid

Elettra Zuliani¹, Sergio Ghirardo¹, Nicola Ullmann², Alessandro Zago¹, Michele Ghezzi³, Marta Minute⁴, Barbara Madini⁵, Enza D'Auria³, Cecilia Basile³, Francesca Castelletti³, Federica Chironi⁶, Agata Capodiferro⁶, Beatrice Andreacci⁷, Francesco Maria Risso⁸, Salvatore Aversa⁸, Laura Dotta⁹, Antonella Coretti², Anna Chiara Vittucci², Raffaele Badolato⁹, Alessandro Amaddeo¹⁰, Egidio Barbi¹⁰, Renato Cutrera²

¹Università di Trieste, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Scienze Umane, Trieste

²UOC Pneumologia e Fibrosi Cistica, Unità Operativa di Medicina del Sonno e Ventilazione a lungo termine, IRCCS Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma

³Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano

⁴Ospedale Regionale Ca Foncello, Treviso

⁵S.C. Pediatria-Pneumoinfeziologia Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

⁶Dipartimento di Scienze Cliniche e di Salute Comunitaria, Università degli Studi di Milano

⁷Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Pediatria, Università di Pisa, Pisa

⁸Unità di Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia

⁹Dipartimento di Pediatria e Istituto di Medicina Molecolare "A. Nocivelli", Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, ASST Spedali Civili di Brescia, Università di Brescia, Brescia

¹⁰Istituto per la Salute Materna e Infantile IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Corrispondenza: Elettra Zuliani **e-mail:** elettra.zuliani@live.com

Riassunto: Le misure di contenimento del COVID hanno ridotto l'incidenza delle infezioni respiratorie nel 2020-2021, portando quasi alla scomparsa dei ricoveri per bronchiolite. L'allentamento di tali misure ha comportato un rebound: durante la stagione invernale 2022-2023 si è assistito ad un incremento del 75% del numero dei ricoveri per bronchiolite con conseguente aumento del 104% dei giorni di degenza; la patologia ha presentato un decorso più severo con maggior necessità di supporto respiratorio sia invasivo che non invasivo rispetto agli inverni precedenti.

Parole chiave: COVID, bronchiolite, supporto respiratorio, ricoveri.

Summary: COVID containment measures reduced the incidence of respiratory infections in 2020-2021, leading almost to the disappearance of hospitalizations for bronchiolitis. The easing of these measures led to a rebound: during winter season 2022-2023, the number of hospitalizations for bronchiolitis has increased by 75% with a consequent 104% increase of the hospitalization length; the disease presented a more severe course with greater need for both invasive and non-invasive respiratory support compared to previous winter seasons.

Keywords: COVID, bronchiolitis, respiratory support, hospitalizations.

INTRODUZIONE

La bronchiolite rappresenta la prima causa di ospedalizzazione nei bambini di età inferiore all'anno e la più comune infezione virale delle basse vie aeree nei paesi ad alto reddito (1).

Tale patologia è in larga misura causata dal virus respiratorio sinciziale (2) e, normalmente, presenta una stagionalità regione-specifica che in Italia vede il suo picco nei mesi compresi tra settembre e marzo, comportando un carico di lavoro (*burden*) rilevante (3) per i reparti di pronto soccorso e di degenza pediatrici, rendendo necessario l'impiego di supporti respiratori e il ricovero in unità di terapia intensiva pediatrica o neonatale nei casi più gravi (4).

Durante la pandemia SARS-COV-2, le misure di distanziamento sociale e l'utilizzo di dispositivi di protezione individuale hanno portato ad una modificazione sostanziale della diffusione e della stagionalità dei virus respiratori, determinando una quasi completa scomparsa delle bronchioliti durante l'inverno 2020-2021 (5,6,7). Il progressivo allentamento di queste misure fino alla loro completa rimozione ha comportato nell'anno successivo un'insolita distribuzione stagionale dei ricoveri per bronchiolite con un picco precoce (8) rispetto a quello comunemente osservato, nonché un aumento del numero dei ricoveri stessi ai livelli pre-pandemici e un più frequente ricorso al supporto respiratorio (9). Questo studio si pone l'obiettivo di descrivere la severità e il *burden* ospedaliero della bronchiolite, confrontando le caratteristiche dei ricoveri per tale patologia verificatisi nella stagione epidemica durante il *lockdown* con quelli avvenuti successivamente alla sua cessazione.

MATERIALI E METODI

Questo è uno studio retrospettivo multicentrico coinvolgente sei ospedali italiani: IRCCS Istituto per la Salute Materno e Infantile Burlo Garofolo di Trieste, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma; Ospedale Pediatrico Vittore Buzzi di Milano, ASST Spedali Civili di Brescia, Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Ospedale Regionale Cà Foncello di Treviso. Abbiamo esaminato retrospettivamente le cartelle cliniche di tutti i bambini di età inferiore all'anno ricoverati con diagnosi di bronchiolite tra il 1° settembre e il 31 marzo (stagione epidemica) di ogni anno successivo a partire dall'anno del *lockdown* (2020-2021).

Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati: età, sesso, età gestazionale, peso alla nascita e comorbidità. Abbiamo inoltre raccolto dati relativi a: risultati virologici dei pannelli molecolari multiplex PCR eseguiti su tamponi o aspirati nasali o faringei, data di ricovero e dimissione, ricovero in terapia intensiva e durata della degenza in terapia intensiva, necessità e giorni trascorsi in ossigenoterapia, naso cannule ad alti flussi (HFNC), supporto respiratorio non invasivo (NIV/CPAP) o invasivo (ventilazione meccanica, VM).

Abbiamo riportato le variabili discrete come numeri e percentuali. Le variabili continue distribuite normalmente sono state riportate come media e deviazione standard, mentre le variabili continue distribuite non normalmente sono state riportate come mediana con il primo e il terzo quartile. Abbiamo confrontato le varie stagioni invernali 2020-2021, 2021-2022 e 2022-2023 utilizzando l'ANOVA test. Abbiamo confrontato l'ultima stagione invernale (2022-2023) con quella precedente utilizzando il test Chi-quadrato per le variabili discrete e il test T di Student per le variabili continue. Abbiamo utilizzato il Log-rank test per l'analisi delle durate. Abbiamo considerato statisticamente significativi valori di $p < 0,05$.

RISULTATI

Numero di ospedalizzazioni, durata dei ricoveri e della degenza in terapia intensiva

Tra il 1° settembre 2022 e il 31 marzo 2023 nei sei ospedali sono stati ricoverati per bronchiolite un totale di 953 neonati, 563 nello stesso periodo nel 2021-2022, 34 nel 2020-2021.

Durante la stagione invernale 2022-2023 i pazienti hanno trascorso in ospedale una media di $7,2 \pm 6$ giorni di degenza, $5,7 \pm 4$ giorni nella stagione invernale 2021-2022, $5,3 \pm 4$ giorni nella stagione invernale 2020-2021. La durata del ricovero è stata significativamente più lunga nell'inverno 2022-2023 rispetto agli altri ($p < 0,001$).

Nell'inverno 2022-2023, 210 pazienti sono stati ricoverati in terapia intensiva per un totale di 1349 giorni, 122 pazienti (696 giorni) nell'inverno 2021-2022, 6 pazienti (17 giorni) nel 2020-2021. La percentuale di soggetti ricoverati e la durata della degenza in terapia intensiva non sono risultati differenti in modo statisticamente significativo.

Tab. 1: Numero di ricoveri in reparto e in terapia intensiva con relativa durata dell'ospedalizzazione.
Number and length of hospitalization and ICU admissions.

	N° ricoveri	Durata ricoveri		N° TIP/TIN	Durata TIN/TIP	
	Pz n	Giorni media \pm SD	Giorni totali	Pz n (%)	Giorni media \pm SD	Giorni totali
2020-2021	34	5.3 ± 4	169	6 (18%)	2.8 ± 1.6	17
2021-2022	563	5.7 ± 4	3621	122 (22%)	5.7 ± 3.4	696
2022-2023	953	7.2 ± 6	7406	210 (22%)	6.4 ± 6.5	1349
p-value		$p < 0.001$		$p = 0.4$	$p = 0.068$	

Trend delle ospedalizzazioni

Applicando il Log-rank test, abbiamo notato un'anticipazione statisticamente significativa dei ricoveri per bronchiolite nella stagione invernale 2021-2022 ($p < 0,001$), con un raggiungimento più precoce del *plateau* di casi.

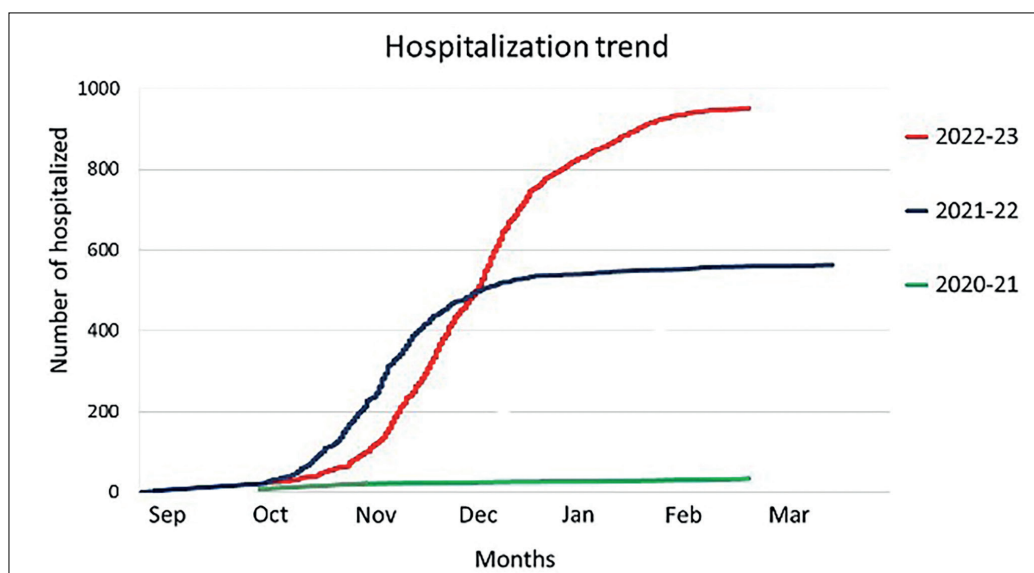


Fig. 1: Numero cumulativo di ricoveri per bronchiolite in ciascun anno dal 1° settembre al 31 marzo.
Cumulative number of hospitalizations for bronchiolitis every year from 1st September to 31st March.

Necessità di supporti respiratori

Il ricorso a HFNC, NIV/CPAP e VM è stato più frequente in modo statisticamente significativo nell'ultimo inverno rispetto ai precedenti ($p=0,001$ o $p<0.001$).

Tab. 2: Numero di pazienti necessitanti i diversi tipi di supporto respiratorio e durata degli stessi.
Number of patients requiring each type of respiratory support and duration of each of them

	Ossigeno bassi flussi		HFNC		NIV/CPAP		Intubazione	
	Pazienti n (%)	Giorni media \pm SD	Pazienti n (%)	Giorni media \pm SD	Pazienti n (%)	Giorni media \pm SD	Pazienti n (%)	Giorni media \pm SD
2020-2021	16 (47%)	3.6 \pm 3	10 (29%)	3.9 \pm 5	5 (15%)	2.0 \pm 1	0	NA
2021-2022	414 (73%)	4.6 \pm 3	300 (53%)	4.5 \pm 2	99 (18%)	4.0 \pm 3	6 (1%)	40.8 \pm 3
2022-2023	505 (53%)	4.4. \pm 3	585 (61%)	4.4 \pm 3	217 (23%)	3.7 \pm 2	38 (4%)	6.3 \pm 4
p-value	$p<0.001$	$p=0.18$	$p<0.001$	$p=0.59$	$p<0.001$	$p=0.29$	$p<0.001$	$p=0.71$

Risultati virologici

Nella stagione invernale 2022-2023 749/946 pazienti (79%) hanno avuto un tampone nasofaringeo positivo per RSV, 457/560 pazienti (81%) nel 2021-2022 e 3/34 pazienti (8%) nel 2020-2021; la prevalenza dell'RSV è stata statisticamente notevolmente inferiore durante la stagione invernale 2020-2021 ($p<0,001$). L'RSV è stato riscontrato insieme ad un altro virus o a più di un virus più frequentemente durante l'ultima stagione invernale (307 pari a 42% nel 2022-2023, 138 pari a 31% nel 2021-2022, 1 pari a 33% nel 2020-2021; $p = 0,001$).

DISCUSSIONE

Questo studio descrive un marcato aumento del numero assoluto di ricoveri per bronchiolite durante l'ultima stagione invernale. Nello specifico, il numero di bambini ricoverati per bronchiolite nell'inverno 2022-2023 ha presentato un aumento del 70% rispetto alla stagione invernale 2021-2022.

Con tutta probabilità, tale fenomeno è stato ingaggiato dalla progressiva riduzione delle restrizioni precedentemente attuate per il contenimento della pandemia COVID, definitivamente abolite a partire dal 25 marzo 2022 in Italia.

Per quanto riguarda la severità delle bronchioliti, emerge che la percentuale di soggetti ricoverati in terapia intensiva, la durata della degenza e la necessità di supporto respiratorio hanno presentato un marcato aumento nell'ultimo anno, suggerendo una maggiore gravità del decorso della malattia. In

particolare, lo scorso inverno il numero di pazienti che hanno necessitato di intubazione è quadruplicato rispetto all'anno precedente. Gli HFNC sono stati utilizzati più frequentemente dell'ossigeno a bassi flussi (61% rispetto a 53%). La tendenza verso un approccio più aggressivo al trattamento della bronchiolite è stata recentemente dibattuta (9), delineando un trend attuale verso un più diffuso impiego di HFNC - nonostante i dati non univoci relativamente alla loro efficacia in questo contesto (10). Tale trend potrebbe essere dettato dalla maggiore disponibilità di supporto respiratorio avanzato al di fuori delle unità di terapia intensiva (11). Diversamente da quanto finora descritto in letteratura, però, il nostro studio ha mostrato un contestuale aumento del numero di pazienti che hanno necessitato di ventilazione meccanica e un prolungamento della durata delle degenze, fenomeni non spiegabili meramente in termini di maggior aggressività terapeutica, ma piuttosto suggestivi di un'effettiva maggiore severità della patologia stessa.

Al momento attuale ipotizziamo che alla base di questa maggiore severità vi sia un "debito immunologico" (12), derivante dalla marcata riduzione della circolazione dei virus respiratori durante la pandemia, con conseguente deficit dell'immunità protettiva sia diretta - tramite l'esposizione ai virus respiratori - che indiretta - mediante passaggio transplacentare degli anticorpi materni durante l'ultimo trimestre di gravidanza (13).

A sostegno di tale ipotesi si collocherebbe anche il riscontro dell'anticipazione della stagionalità epidemica del RSV, con un più precoce aumento delle ospedalizzazioni per tale infezione respiratoria e una altrettanto precoce riduzione del numero dei pazienti RSV positivi nel gennaio 2022, tale da comportare un periodo libero da RSV più prolungato, determinando un divario più ampio tra la possibile ultima infezione materna e il parto. Questo fenomeno potrebbe aver ridotto l'efficacia della protezione neonatale normalmente fornita dagli anticorpi materni per via transplacentare, causando un'immunizzazione passiva meno efficace dei neonati e favorendo così una presentazione più grave della malattia. Un altro elemento meritevole di attenzione è l'aumento delle coinfezioni registrato nell'ultimo inverno. I diversi virus respiratori si sono diffusi in una popolazione più suscettibile in ragione di una minor immunità adattativa. Tale fenomeno potrebbe aver favorito un'azione sinergica anziché competitiva tra i virus stessi (14), favorendo una maggior severità clinica della bronchiolite nei soggetti co-infetti.

CONCLUSIONI

Questo studio descrive un aumento significativo del numero di ricoveri per bronchiolite nella stagione invernale 2022-2023, con associato incremento drammatico dei giorni di degenza per tale causa; la patologia ha presentato un decorso più severo con maggiore necessità di ricorso a supporto respiratorio sia non invasivo che invasivo. A nostro parere tale maggiore severità non è giustificabile unicamente dal relativamente piccolo ulteriore aumento della prevalenza del RSV, né dal trend attuale verso una maggiore aggressività terapeutica. L'ipotesi di un debito immunologico pare al momento la più verosimile, nel cui contesto potrebbero aver svolto un ruolo importante le coinfezioni virali. Sono necessari ulteriori studi per confermare questi risultati e per verificare l'andamento della stagionalità della bronchiolite nei prossimi anni.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Dalziel S.R., et al. *Bronchiolitis*. *Lancet* (London, England). 2022;400(10349):392-406.
- (2) Meissner H.C., *Viral Bronchiolitis in Children*. Ingelfinger JR, ed. *N. Engl. J. Med.* 2016;374(1):62-72.
- (3) Li Y., et al. *Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis*. *Lancet* (London, England). 2022;399(10340):2047.
- (4) Hansen C.L., et al. *Mortality Associated with Influenza and Respiratory Syncytial Virus in the US, 1999-2018*. *JAMA Netw. Open.* 2022;5(2):1-14.
- (5) Di Mattia G., et al. *During the COVID-19 pandemic where has respiratory syncytial virus gone?* *Pediatr. Pulmonol.* 2021;56(10):3106-3109.
- (6) Bardsley M., et al. *Epidemiology of respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in England during the COVID-19 pandemic, measured by laboratory, clinical, and syndromic surveillance: a retrospective observational study*. *Lancet Infect. Dis.* 2023;23(1):56.
- (7) Ghirardo S., et al. *Delayed season's onset and reduction of incidence of bronchiolitis during COVID-19 pandemic*. *Pediatr. Pulmonol.* 2021;56(8):2780-2781.

- (8) Redlberger-Fritz M., et al. *Respiratory syncytial virus surge in 2022 caused by lineages already present before the COVID-19 pandemic.* J. Med. Virol. 2023;95(6):e28830.
- (9) Ghirardo S., et al. *Increased use of high-flow nasal cannulas after the pandemic in bronchiolitis: a more severe disease or a changed physician's attitude?* Eur. J. Pediatr. 2022;181(11):3931-3936.
- (10) Moreel L., et al. *High flow nasal cannula as respiratory support in treating infant bronchiolitis: a systematic review.* Eur. J. Pediatr. 2020;179(5):711-718.
- (11) Mayordomo-Colunga J., et al. *Non-invasive ventilation practices in children across Europe.* Pediatr. Pulmonol. 2018;53(8):1107-1114.
- (12) Cohen R., et al. *Immune debt: Recrudescence of disease and confirmation of a contested concept.* Infect Dis. Now. 2023;53(2):104638.
- (13) Heath P.T., et al. *Group B streptococcus and respiratory syncytial virus immunisation during pregnancy: a landscape analysis.* Lancet Infect. Dis. 2017;17(7):e223-e234.
- (14) Wang W., et al. *Co-diffusion of social contagions.* New J. Phys. 2018;20(9):095001.