

Insufficienza respiratoria cronica e COVID-19 nei pazienti pediatrici: ripercussioni cliniche e gestionali

Chronic respiratory failure and COVID-19 in pediatric patients: clinical and management implications

Alessandro Onofri, Maria Giovanna Paglietti, Francesca Petreschi, Alessandra Schiavino e Renato Cutrera

Area Semi-intensiva Pediatrica Respiratoria, UOS Medicina del Sonno e Ventilazione a Lungo Termine, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma.

Corrispondenza: Alessandro Onofri **e-mail:** alessandro.onofri@opbg.net

Riassunto: La pandemia causata dal virus SARS-CoV-2 ha determinato una grave emergenza sanitaria che ha solo parzialmente risparmiato l'età pediatrica. Infatti, se è vero che i bambini si sono ammalati molto meno rispetto agli adulti e COVID-19 ha mostrato un decorso clinico più lieve nei pazienti pediatrici, è altrettanto vero che la pandemia ha determinato uno stravolgimento nella gestione clinica e nel follow-up dei bambini affetti da patologia respiratoria cronica. In questo articolo abbiamo analizzato il ruolo della pandemia da COVID-19 specificamente nei bambini medicalmente complessi affetti da insufficienza respiratoria cronica, riportando una revisione della letteratura e la nostra esperienza. L'effetto più grave della pandemia è stato sicuramente la discontinuità nelle cure e nei controlli periodici. I ricoveri sono notevolmente diminuiti durante il periodo del lockdown mentre sono aumentati di compenso i ricoveri nei tre mesi successivi. Abbiamo inoltre avviato un programma di telemedicina che sfruttava la televisita da remoto ed il telemonitoraggio a distanza dei dati del *software* integrato del ventilatore al fine di ottimizzare la gestione a distanza dei nostri pazienti impossibilitati ad accedere ai ricoveri di *follow-up* clinico e funzionale. In conclusione, la pandemia da COVID-19 ha determinato una notevole discontinuità delle cure per i pazienti pediatrici affetti da insufficienza respiratoria cronica unitamente ad un malessere psicologico derivante dall'isolamento. Una elasticità nell'organizzazione, che deve seguire le fasi altalenanti della pandemia, e l'utilizzo sempre maggiore degli strumenti della telemedicina quali televisita e telemonitoraggio a distanza del *software* del ventilatore, rappresentano gli strumenti essenziali per fronteggiare questa emergenza sanitaria.

Parole chiave: Ventilazione, Insufficienza respiratoria cronica, COVID-19, Telemedicina.

Summary: The pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus has resulted in a serious health emergency that has only partially spared the pediatric age. Indeed, children have shown a milder clinical course, but the pandemic has led to a disruption in the clinical management and follow-up of children, especially in those suffering from chronic disorders. In this article, we analyzed the role of the COVID-19 pandemic in pediatric age, specifically in children with chronic respiratory failure, reporting a review of the literature and our experience at the U.O.C. Bronchopneumology of the Bambino Gesù Children Hospital in Rome. We experienced a drastic reduction in the number of hospitalizations of children with medical complexity during the months of the lockdown (March-May 2020) compared to the same months in 2019. Moreover, we started a telemedicine program that exploited remote teleconsultations and remote telemonitoring of the ventilator's integrated software data in order to optimize the ventilation avoiding in-person visits.

Nevertheless, the confinement led to a dramatic reduction in access to health, school and educational services for patients with disabilities, with an increased burden for the caregiver. In conclusion, the COVID-19 pandemic has resulted in a significant discontinuity in care for pediatric patients suffering from chronic respiratory failure together with a psychological malaise resulting from isolation. An elasticity in the organization, which must follow the fluctuating phases of the pandemic, and the increasing use of telemedicine tools such as teleconsultations and remote telemonitoring of the ventilator software, represent the essential tools for dealing with this health emergency. Certainly, it will be necessary to evaluate the impact of telemedicine in this complex population with appropriate prospective studies.

Keywords: Ventilation, Chronic respiratory failure, COVID-19, Telemedicine.

INTRODUZIONE

COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) è una malattia infettiva causata dal virus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*). I coronavirus causano diverse infezioni che coinvolgono il sistema respiratorio, il sistema nervoso ed il tratto gastrointestinale. Questi virus hanno come *reservoir* preferenziali il naso ed i polmoni, provocano malattie come il comune raffreddore, la bronchite e la polmonite e rappresentano la seconda causa per frequenza dei sintomi del comune raffreddore nell'uomo. I coronavirus utilizzano una proteina *spike* (S) per legarsi alle membrane cellulari umane e l'intero processo è attivato da specifici enzimi cellulari. SARS-CoV-2 è il più contagioso dei membri di questa famiglia di virus a causa della sua attivazione unica della proteina *spike* da parte di un enzima della cellula ospite chiamato furina. La furina risiede in più tessuti umani, inclusi i polmoni, il fegato ed il tratto gastrointestinale, consentendo così al virus di attaccare più organi contemporaneamente. Inoltre, l'attivazione della furina promuove la stabilità e la trasmissione del virus. Queste proprietà hanno consentito la rapida diffusione del SARS-CoV-2 in tutto il mondo. Il 31 dicembre 2019, la Commissione sanitaria municipale di Wuhan (Cina) ha segnalato all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) un *cluster* di casi di polmonite di eziologia sconosciuta nella città di Wuhan, nella provincia cinese di Hubei. Confermati il 30 gennaio 2020 i primi due casi di COVID-19 in Italia, una coppia di turisti cinesi, mentre il primo caso di trasmissione secondaria si è verificato a Codogno, comune lombardo in provincia di Lodi, a febbraio. A marzo 2020 l'OMS dichiarava che COVID-19 aveva raggiunto il livello di pandemia globale. Il 10 marzo 2020, a causa della diffusione del virus in Italia, è stato vietato a tutti i cittadini italiani di spostarsi da casa, salvo comprovate esigenze lavorative, urgenze assolute o motivi di salute (1, 2). Dal 31 dicembre 2019 e dal 13 gennaio 2021, 92.097.048 casi di COVID-19, inclusi 1.972.382 decessi (in conformità con le definizioni dei casi applicati e le strategie di test nei paesi colpiti), sono stati segnalati in 217 paesi e territori in tutto il mondo (3). La diffusione del virus in Italia, come nel resto del mondo, ha provocato una vera e propria emergenza sanitaria. Questa situazione catastrofica è stata determinata dalla rapida trasmissione del virus, dalle iniziali difficoltà di riconoscimento dei sintomi e del tracciamento, dalla situazione clinica sconosciuta fino a quel momento e dalla elevata percentuale di letalità. I diversi sistemi sanitari si sono trovati a fronteggiare una situazione nuova in cui da una parte c'era l'esigenza primaria di assistere la popolazione contagiata al fine di ridurre al minimo la morbilità e la mortalità da virus, dall'altra vi era la difficoltà di garantire i servizi sanitari essenziali e le cure "standard" (4). In questo contesto gli ospedali hanno dovuto convertire gli spazi e spostare il personale per poter fronteggiare l'emergenza, vedendosi costretti a sospendere le procedure elettive, rinviare le visite ambulatoriali e ridurre infine il personale ospedaliero dedicato a servizi non essenziali. Inoltre, i pazienti e le famiglie stesse hanno rinunciato ad appuntamenti ospedalieri, ricoveri di *follow-up* ed interventi chirurgici elettivi a causa della pandemia COVID-19, per paura del contagio o per la difficoltà negli spostamenti.

I bambini medicalmente complessi (CMC) sono definiti come bambini con una o più condizioni croniche complesse che sono spesso multisistemiche e gravi. Sono funzionalmente limitati e spesso dipendono dalle tecnologie mediche. I CMC sono spesso affetti da diverse comorbidità mediche e hanno necessità di cure specifiche a domicilio, nonché di visite ambulatoriali e ricoveri di *follow-up* in ospedale; ricevono inoltre il supporto di diversi operatori sanitari (infermieri, fisioterapisti ecc.) (5, 6).

In questo articolo abbiamo analizzato il ruolo della pandemia da COVID-19 in età pediatrica, specificamente nei bambini medicalmente complessi e nei bambini affetti da insufficienza respiratoria cronica, riportando una revisione della letteratura e la nostra esperienza presso la U.O.C. Broncopneumologia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

COVID-19 IN ETÀ PEDIATRICA

L'estrema diffusività del virus ha determinato inevitabili effetti anche sulla comunità pediatrica. Il primo caso segnalato è stato riscontrato nel gennaio 2020 in un bambino di 10 anni che ha contratto il virus a Wuhan (7). Nonostante le prime preoccupazioni, i bambini sembrano essere meno suscettibili all'infezione da SARS-CoV-2 e manifestano sintomi clinici minori rispetto agli adulti. Una percentuale molto bassa di bambini ha sviluppato una forma grave ed i decessi possono essere definiti eccezionali (8, 9). Le ricadute maggiori della pandemia si sono evidenziate sulla sfera psicologica di bambini e adolescenti a causa dell'isolamento sociale, delle interruzioni subite dal sistema scolastico, nonché delle restrizioni imposte su spostamenti e uscite. In particolare, in questa popolazione suscettibile a problemi di salute mentale, la durata dell'isolamento e della solitudine è fortemente correlata a sintomi depressivi nelle ragazze e a disturbo di ansia nei ragazzi (10).

COVID-19 NEI BAMBINI MEDICALMENTE COMPLESSI (CMC)

Nell'ambito pediatrico, sicuramente i bambini affetti da disabilità, per definizione più fragili e con maggiori necessità assistenziali, sono risultati più colpiti sia per quanto riguarda l'aspetto clinico che quello psicosociale.

La pandemia da COVID-19 ha determinato, soprattutto nella prima fase, la necessità di evitare visite in presenza e di ridurre gli spostamenti, al fine di evitare il contagio e la diffusione della malattia, con conseguente difficoltà per questi pazienti fragili e per le loro famiglie nell'accesso alle cure sanitarie. L'effetto dirompente della situazione generale su famiglie già vulnerabili ed emarginate ha acuito lo stress dei *caregivers* e dei pazienti stessi oltre a ridurre drasticamente l'assistenza domiciliare (11). Tale tema, soprattutto durante la prima ondata, è stato tralasciato a causa dell'emergenza infettiva e delle sue implicazioni sul sistema sanitario e sugli ospedali. Le famiglie si sono trovate isolate fisicamente a causa del *lockdown* perché i servizi sanitari domiciliari si sono notevolmente ridotti. Se in alcune regioni questa è stata una decisione imposta dal Sistema Sanitario in sofferenza, in altre evidentemente meno colpite molte famiglie hanno scelto di evitare l'ingresso in casa di personale sanitario, con una netta riduzione del tasso di infezione ma con un contestuale aumento del carico di lavoro sul *caregiver*. Le restrizioni sugli spostamenti hanno causato spesso interruzioni nelle forniture di materiale di consumo essenziale e difficoltà nel poter raggiungere l'ospedale per visite di controllo. A questo si è ovviamente sommata la paura del contagio, amplificata dalla presenza in famiglia di un bambino con disabilità, che ha comportato ancora maggiori accortezze e ritiro sociale oltre che la tendenza ad evitare accessi in ospedale salvo per casi realmente urgenti (12, 13).

I bambini con disabilità erano già emarginati in precedenza e l'impatto che COVID-19 ha avuto sugli anziani ha fatto passare sotto silenzio l'ulteriore aggravio sulla quotidianità loro e delle loro famiglie. Purtroppo le disuguaglianze si sono solo acute e non si può prescindere da una rivalutazione dei loro bisogni nella riorganizzazione sanitaria auspicabile nei prossimi mesi (14, 15). Un lavoro condotto dai colleghi dell'Ospedale Gaslini in questa popolazione, ha osservato una riduzione degli accessi al Pronto Soccorso ma un tasso di ospedalizzazione maggiore ed una più lunga durata delle degenze, parzialmente spiegabile con la difficoltà nel dimettere pazienti complessi in corso di misure restrittive durante il *lockdown* e la chiusura di molti servizi domiciliari (16).

COVID-19 NEI BAMBINI CON INSUFFICIENZA RESPIRATORIA CRONICA

La letteratura è scarna sull'impatto di SARS-CoV-2 sui pazienti in insufficienza respiratoria cronica in generale e sostanzialmente assente per quanto riguarda la fascia di età pediatrica. Come già riportato in precedenza, i nostri pazienti affetti da numerose comorbidità hanno ridotto gli accessi in ospedale per paura del contagio e per la difficoltà negli spostamenti durante

il periodo della pandemia. La **figura 1** riassume il numero dei ricoveri confrontato tra l'anno 2019 ed il 2020 sia durante il periodo di *lockdown* totale in Italia (marzo-aprile-maggio), sia nel periodo post-*lockdown* (giugno-luglio-agosto). Il rinvio dei ricoveri ed il ritardo nei *follow-up* è stato solo parzialmente compensato da una ripresa dell'attività molto organizzata ed intensa durante i mesi estivi. Si è cercato infatti di effettuare le verifiche cliniche e funzionali in un momento di bassa incidenza di infezione nella preoccupazione di doverle ulteriormente procrastinare durante l'autunno stante l'elevato rischio, poi concretizzatosi, di nuove ondate epidemiche.

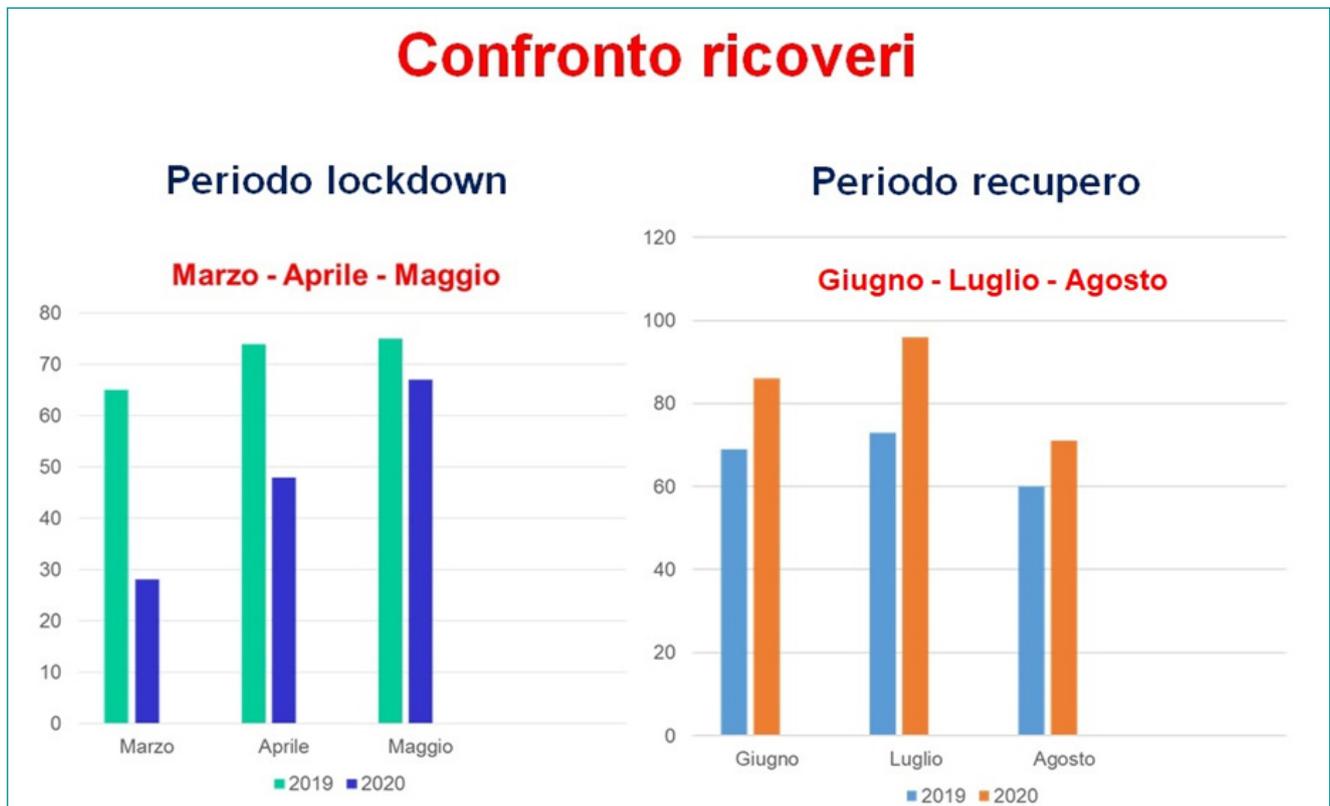


Fig. 1: Confronto ricoveri tra l'anno 2019 e l'anno 2020 in due periodi differenti (marzo-maggio e giugno-agosto).

I numeri della figura 1 evidenziano anche un altro importante effetto determinato dalla pandemia: la riduzione delle infezioni respiratorie nei bambini con patologie respiratorie croniche. I nostri bambini sono stati meglio e si sono ammalati in misura minore in termini di frequenza e di intensità dei sintomi. La riduzione del rischio infettivo nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica è stata determinata da diversi fattori: la migliore igiene delle mani, l'utilizzo della mascherina, il *lockdown*; genitori e fratelli in confinamento domiciliare hanno garantito una riduzione degli episodi infettivi ed una gestione molto accurata dei fabbisogni assistenziali. Pertanto i ricoveri anche dei pazienti con riacutizzazioni respiratorie hanno subito una drastica riduzione durante il periodo del *lockdown*.

Sebbene i dati finora disponibili mostrino che i bambini e gli adolescenti hanno un rischio inferiore di decorso sfavorevole a causa di COVID-19 rispetto agli adulti, non si deve ignorare che sono stati riportati esiti gravi anche nei pazienti pediatrici. Inoltre, gli effetti tardivi, come la sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica (PIMS) possono talvolta portare a un decorso sfavorevole ed a lunghe ospedalizzazioni. Gli studi attualmente disponibili non hanno però evidenziato un andamento diverso dei pazienti fragili affetti da insufficienza respiratoria cronica rispetto ai bambini sani privi di comorbidità significative (17).

L'effetto più grave della pandemia da COVID-19 nei bambini affetti patologie croniche è stato sicuramente la discontinuità nelle cure e nel *follow-up*, come già evidenziato in precedenza. Nella nostra Unità Operativa, nello specifico, seguiamo regolarmente pazienti affetti da mul-

multiple comorbidità ed in terapia ventilatoria a lungo termine, invasiva (IMV) o non invasiva (NIV). Questi pazienti sono sottoposti a visite periodiche di *follow-up* in particolare per la valutazione degli scambi respiratori notturni, del *setting* ventilatorio in atto, nonché per rivalutazione multidisciplinare delle diverse comorbidità. Durante la pandemia i bambini affetti da malattie croniche e con complessità medica hanno perso la possibilità di recarsi in ospedale. Le famiglie hanno rinunciato a ricoveri e visite ambulatoriali per paura del contagio e molti accertamenti di *follow-up* sono stati rinviati.

Alla luce della necessità di dover comunque essere vicini ai pazienti fragili con patologie croniche complesse, nella nostra Unità Operativa abbiamo avviato un servizio di telemedicina comprensivo di televisita e telemonitoraggio a distanza dei ventilatori domiciliari. La televisita prevede un'interazione a distanza in tempo reale per via digitale con comunicazione audio-video (unitamente alla possibilità di poter scambiare documenti clinici in formato digitale) tra medico e paziente o *caregiver*. Il telemonitoraggio permette il monitoraggio di parametri clinici a distanza; nel nostro caso è stato sfruttato per l'analisi dei dati elaborati dal *software* integrato nel ventilatore domiciliare (Rapporto ISS COVID-19, n. 60/2020).

Sono stati inclusi nel nostro programma tutti i pazienti che avevano ricoveri programmati, disdetti a causa dell'emergenza sanitaria. Sono stati esclusi i pazienti che non possedevano adeguati strumenti tecnologici per effettuare la televisita o pazienti la cui barriera linguistica avrebbe reso troppo difficoltoso la possibilità di raccogliere adeguatamente informazioni cliniche. Il consenso informato è stato preliminarmente acquisito dal personale sanitario previa adeguata informazione alla famiglia relativa alla procedura in oggetto.

Abbiamo incluso 30 pazienti (19 residenti nella regione Lazio, 11 residenti fuori regione) di cui 22 pazienti in NIV, 8 pazienti in ventilazione meccanica invasiva domiciliare. I pazienti inclusi erano affetti da patologie neuromuscolari [10], patologie del SNC [6], patologie delle alte vie aeree [6], altre patologie [8].

Abbiamo evidenziato le problematiche dei pazienti a domicilio durante la pandemia e la nostra possibilità di intervento mediante i due strumenti di telemedicina suddetti (televisita e telemonitoraggio del ventilatore a distanza) sia rispetto alla ventilazione meccanica, sia rispetto alla discontinuità nell'assistenza domiciliare. Particolare attenzione è stata posta alla ventilazione meccanica, che rappresenta l'obiettivo principale del ricovero ospedaliero di questi pazienti presso la nostra Unità Operativa. L'accesso da remoto ai dati elaborati dal *software* interno del ventilatore ci ha permesso di valutare l'aderenza all'uso dello stesso ed eventuali problematiche correlate alla ventilazione (come perdite d'aria eccessive) o scarsa efficacia di ventilazione (indice di desaturazione e/o apnea elevati). Tali informazioni consentono al medico di valutare l'andamento del paziente in ventilazione a lungo termine senza la necessità di presenza del paziente e del ventilatore.

Abbiamo inoltre effettuato interventi efficaci anche rispetto alla discontinuità di assistenza domiciliare. L'intercessione dell'ospedale di riferimento con le diverse ASL, nonché la possibilità di effettuare a distanza visite anche in presenza del pediatra curante o del personale sanitario di riferimento (infermiere, fisioterapista, ecc.) è stato utile ad identificare i problemi e risolverli nonché molto apprezzato dai *caregivers*. È interessante notare come una problematica emersa durante la pandemia è stato il divario di accesso alle tecnologie in contesti diversi sul territorio nazionale (il cosiddetto "*digital divide*"). Nella nostra casistica cinque pazienti sono stati esclusi a causa delle barriere all'accesso alle tecnologie necessarie per poter partecipare ed essere ben assistiti da remoto. La problematica più frequentemente riscontrata è stata l'inadeguata connessione ad internet. È evidente l'urgente necessità di espandere l'accesso alle tecnologie per ridurre il divario di ricorso alla sanità, stante l'espansione della telemedicina in diversi settori in ambito sanitario, resa manifesta dalla pandemia in atto (18). Abbiamo recentemente pubblicato la nostra esperienza nell'utilizzo della telemedicina nei CMC in ventilazione domiciliare a lungo termine (19). Già in epoca pre-pandemica, Notario et al. avevano già esplorato l'utilità della telemedicina nei bambini complessi. Nella loro esperienza, sia le famiglie che gli operatori sanitari e i medici si erano dimostrati a proprio agio con l'utilizzo

di tale strumento e lo hanno trovato utile per poter seguire i pazienti a distanza. Grazie alla telemedicina i loro pazienti avevano avuto meno giorni di degenza con riduzione della spesa sanitaria (6).

Uno degli aspetti più critici del confinamento è stata la drastica riduzione dell'accesso all'ambiente scolastico. Il passaggio all'apprendimento a distanza per bambini e famiglie durante la pandemia COVID-19 è stata improvvisa e senza risorse adeguate in molte situazioni (20). I bambini fragili e con disabilità si sono trovati costretti a rimanere a casa, perdendo accesso ad infrastrutture ed in taluni casi anche agli educatori specializzati. Le famiglie hanno protetto i bambini con insufficienza respiratoria cronica, evitando il più possibile il contatto con l'esterno anche nei periodi successivi. La didattica a distanza è stata per tutti molto onerosa, ma per alcuni alunni delle scuole superiori ossigeno-dipendenti ed abituati a tempi scolastici ridotti, è stato l'anno in cui hanno potuto frequentare la scuola on line tutti i giorni insieme ai loro compagni, con beneficio sul tono dell'umore a detta dei genitori e dei medici curanti.

CONCLUSIONI

In conclusione, la pandemia da COVID-19 ha determinato effetti diversi nella gestione dei pazienti pediatrici affetti da insufficienza respiratoria cronica. Se da una parte questi bambini hanno avuto una riduzione della necessità di accesso in ospedale per riacutizzazione respiratoria, dall'altra si è verificato un alto numero di accertamenti di *follow-up* rimandati ed una discontinuità nelle cure a domicilio soprattutto per i pazienti con molteplici necessità. È pertanto evidente come sia necessario un drastico cambiamento nella gestione di questi pazienti utilizzando strumenti quali la telemedicina al fine di migliorare la gestione da remoto e limitare gli accessi ospedalieri, riducendo così il rischio di contagio e la necessità di spostamenti. Ulteriori studi sono necessari al fine di valutare l'impatto della pandemia sulla popolazione pediatrica affetta da insufficienza respiratoria cronica e sulle modalità di gestione più appropriate da sviluppare al fine di migliorare l'assistenza sanitaria e psicosociale di questi bambini.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Li Y, Li H, Fan R, et al. *Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children*. Intervirology. 2016;59:163–169.
- (2) Goumenou M, Sarigiannis D, Tsatsakis A, et al. *COVID-19 in Northern Italy: An integrative overview of factors possibly influencing the sharp increase of the outbreak (Review)*. Mol Med Rep. 2020 Jul; 22(1):20-32.
- (3) World Health Organization (WHO) *Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report 197*. 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200804-covid-19-sitrep-197.pdf?sfvrsn=94f7a01d_2.
- (4) Faggioni MP, González-Melado FJ, Di Pietro ML. *National health system cuts and triage decisions during the COVID-19 pandemic in Italy and Spain: ethical implications*. J Med Ethics. 2021 Jan 29;medethics-2020-106898. Epub ahead of print.
- (5) Cohen E, Kuo DZ, Agrawal R, et al. *Children with medical complexity: an emerging population for clinical and research initiatives*. Pediatrics. 2011; 127(3):529-538.
- (6) Notario PM, Gentile E, Amidon M, et al. *Home-Based Telemedicine for Children with Medical Complexity*. Telemed J E Health. 2019; 25(11):1123-1132.
- (7) Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. *A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster*. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):514-523.
- (8) De Luca CD, Esposito E, Cristiani L, et al. *Covid-19 in children: A brief overview after three months experience*. Paediatr Respir Rev 2020 Sep; 35: 9-14.

- (9) Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. *Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: A retrospective cohort study*. *Lancet Infect Dis* 2020 Aug; 20(8): 911-919.
- (10) Tsamakidis K, Tsiptsios D, Ouranidis A, et al. *COVID-19 and its consequences on mental health (Review)*. *Exp Ther Med*. 2021 Mar;21(3):244.
- (11) Houtrow A, Harris D, Molinero A, et al. *Children with disabilities in the United States and the COVID-19 pandemic*. *J Pediatr Rehabil Med*. 2020;13(3):415-424.
- (12) Ray K, Miller L. *Children with Special Health Care Needs During COVID-19. Findings from the Family Strengths Research Study 2020*. Available from: <https://www.pediatrics.pitt.edu/family-strengths-survey>: (Accessed May 25, 2020).
- (13) Perez-Escamilla R, Cunningham K, Moran VH. *COVID-19, food and nutrition insecurity and the well-being of children, pregnant and lactating women: A complex syndemic*. *Matern Child Nutr*. 2020 Jul; 16(3): e13036.
- (14) Patel JA, Nielsen FBH, Badiani AA, et al. *Poverty, Inequality & COVID-19: The Forgotten Vulnerable*. *Public Health*. 2020 Jun; 183: 110-111.
- (15) Houtrow A, Harris D, Molinero A, et al. *Children with disabilities in the United States and the COVID-19 pandemic*. *J Pediatr Rehabil Med*. 2020;13(3):415-424.
- (16) Brisca G, Vagelli G, Tagliarini G, et al. *The impact of COVID-19 lockdown on children with medical complexity in pediatric emergency department*. *Am J Emerg Med*. 2020 Nov 28:S0735-6757(20)31097-4. Epub ahead of print.
- (17) Kiefer A, Kerzel S. *COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Lungenerkrankungen: Klinische Erfahrungen und Perspektiven [COVID-19 in children and adolescents with chronic lung diseases]*. *Pneumologie (Berl)*. 2020 Aug 21:1-5. German.
- (18) Ramsetty A, Adams C. *Impact of the digital divide in the age of COVID-19*. *J Am Med Inform Assoc*. 2020 Jul 1;27(7):1147-1148.
- (19) Onofri A, Pavone M, De Santis S, et al. *Telemedicine in children with medical complexity on home ventilation during the COVID-19 pandemic*. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Feb 1. Epub ahead of print.
- (20) Viner RM, Russell SJ, Croker H, et al. *School closure and management practices during coronavirus outbreaks including COVID-19: a rapid systematic review*. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(5): 397-404.