

Avvio rapido dell'irrigazione salina nasale per ridurre la gravità nei pazienti ambulatoriali COVID+ ad alto rischio

Astratto

Obiettivo

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

Determinare se l'avvio dell'irrigazione nasale salina dopo la diagnosi di COVID-19 riduce l'ospedalizzazione e la morte nei pazienti ambulatoriali ad alto rischio rispetto ai controlli osservazionali e se la composizione dell'irrigazione influisce sulla gravità.

Metodi

I partecipanti di età pari o superiore a 55 anni sono stati iscritti entro 24 ore da un test COVID-19 + PCR tra il 24 settembre e il 21 dicembre 2020. Tra gli 826 sottoposti a screening, 79 partecipanti sono stati arruolati e assegnati in modo casuale per aggiungere 2,5 ml di povidone-iodio 10% o 2,5 ml di bicarbonato di sodio a 240 ml di irrigazione nasale isotonica due volte al giorno per 14 giorni. L'esito principale è stato il ricovero o la morte per COVID-19 entro 28 giorni dall'iscrizione mediante auto-segnalazione giornaliera confermata con telefonate e registri ospedalieri, rispetto al CDC Surveillance Dataset che copre lo stesso tempo. Gli esiti secondari hanno confrontato la risoluzione dei sintomi con l'additivo di irrigazione.

Risultati

Settantanove partecipanti ad alto rischio sono stati arruolati (età media [SD], 64 [8] anni; 36 [46%] donne; 71% bianco non ispanico), con BMI

medio 30,3. Analizzati dall'intenzione di trattare, entro il giorno 28, i sintomi del COVID-19 hanno portato a una visita di emergenza e nessun ricovero in 42 irrigato con alcalinizzazione, un ricovero di 37 nel gruppo povidone-iodio, (1,27%) e nessun decesso. Dei quasi tre milioni di casi CDC, il 9,47% era noto per essere ricoverato in ospedale, con un ulteriore 1,5% di mortalità in quelli senza dati di ospedalizzazione. Età, sesso e percentuale con condizioni preesistenti non differivano significativamente in base al test binomiale esatto dal set di dati CDC, mentre la razza e il tasso di ospedalizzazione riportati lo hanno fatto. Il rischio totale di ospedalizzazione o morte (11%) era 8,57 volte quello dei partecipanti all'irrigazione nasale iscritti (SE = 2,74; $P = 0,0006$). Sessantadue partecipanti hanno completato le indagini giornaliere (78%), con una media di 1,8 irrigazioni al giorno. Undici hanno segnalato reclami relativi all'irrigazione e quattro hanno interrotto l'uso. La risoluzione dei sintomi era più probabile per coloro che segnalavano un'irrigazione due volte al giorno ($X^2 = 8,728$, $P = 0,0031$) indipendentemente dall'additivo.

Conclusione

I partecipanti al SARS-CoV-2+ che hanno iniziato l'irrigazione nasale avevano oltre 8 volte meno probabilità di essere ricoverati in ospedale rispetto al tasso nazionale.

Introduzione

Le terapie farmacologiche e immunologiche COVID-19 cercano di inibire il legame meccanico del recettore proteico del picco SARS-CoV-2 al recettore ACE2 e alla scissione della furina del segmento spike necessaria per l'ingresso cellulare. Sungnak et al. hanno localizzato la necessaria co-espressione di ACE2 e proteasi TMPRSS2 principalmente nell'epitelio nasale ciliato,¹ sostenendo la correlazione clinica della carica e della gravità virale nasale e suggerendo un luogo per un intervento precoce. L'aumento dell'infettività derivante dai cambiamenti fisici con mutazioni

delle proteine virali supporta un'opportunità meccanica per interrompere il legame e l'ingresso del recettore delle particelle virali.² L'osservazione che la soluzione salina può inibire la scissione della furina³ suggerisce che un'opzione terapeutica meccanica - l'irrigazione nasale - può essere particolarmente

È stato dimostrato che l'irrigazione nasale sotto pressione, o "lavaggio nasale", riduce in modo sicuro la durata e la gravità sia dei *Coronaviridi* che di malattie come l'influenza con periodi di incubazione più brevi.⁴⁻⁷ L'irrigazione ripetuta dovrebbe essere più efficace per gli agenti patogeni con incubazione prolungata, diffusione locale non ematogena e variazione in cui la carica virale influisce

Data la ricerca a sostegno dell'attività virucida del povidone-iodio contro MERS e SARS-CoV-2⁸⁻¹⁰ e il possibile impatto dell'alcalinizzazione per ridurre la fusione e l'ingresso delle cellule virali SARS-CoV-2,¹¹ pazienti sono stati randomizzati per aggiungere alcalinizzazione o povidone-iodio al lavaggio nasale pressurizzato. Abbiamo ipotizzato che l'inizio rapido dell'irrigazione nasale dopo il test positivo ridurrebbe la gravità del COVID-19. Il nostro esito primario è stato l'ospedalizzazione o la morte per COVID-19, con esiti secondari di durata dei sintomi, gravità e diffusione domestica.^{12,13} Se clinicamente efficace, l'irrigazione potrebbe essere un'opzione economica rapidamente disponibile in tutto il mondo.

Partecipanti e metodi

I pazienti ambulatoriali ad alto rischio di età pari o superiore a 55 anni¹⁴ che sono stati recentemente positivi alla PCR per SARS-CoV-2 sono stati randomizzati a 240 ml di irrigazione nasale salina integrata con 2,5 ml di bicarbonato di sodio o 240 ml di irrigazione nasale salina integrata con il 10% di povidone-iodio. Il braccio osservazionale comparativo comprendeva casi confermati in laboratorio nel CDC COVID-19 Case Surveillance Dataset 50 e più durante lo stesso intervallo di tempo.¹⁵ I

risultati primari erano ospedalizzazione o morte entro 28 giorni.

Impostazione degli studi e reclutamento

Il processo è stato condotto ad Augusta, in Georgia. I pazienti che sono risultati positivi al COVID-19 con tampone nasale o PCR della saliva trattati in un singolo laboratorio dell'Università di Augusta sono stati reclutati dal 24 settembre 2020 al 21 dicembre 2020. Il follow-up di 28 giorni è stato completato il 18 gennaio 2021 (vedi Appendice 1). L'elenco giornaliero dei test COVID-19 generato in laboratorio è stato sottoposto a screening per età, primo test positivo nel sistema e posizione entro 25 miglia dall'Università di Augusta. I potenziali partecipanti sono stati chiamati consecutivamente tra le 9:00 e il primo pomeriggio da cinque a sei giorni alla settimana. Quando i risultati dei test hanno superato il personale, l'elenco è stato randomizzato per l'ordine di chiamata. I partecipanti interessati sono stati valutati telefonicamente per i criteri di inclusione e il consenso informato a distanza è stato completato secondo la politica IRB. Utilizzando le precauzioni COVID-19 (maschere, mantenimento della distanza fisica di 6 piedi e abbandono della porta), la consegna a domicilio dei materiali nello stesso giorno includeva un dispositivo di irrigazione nasale con forniture di oltre 28 giorni, brocche da due galloni di acqua distillata, il modulo di consenso, le istruzioni e l'additivo di studio (bicarbonato per la cottura o È stato fornito uno dei due dispositivi di irrigazione ad alta pressione¹⁶ (NAVAGE [Rhinosystems Inc.] o Neilmed Sinus Rinse [Neilmed Inc.], alternando giorni per ogni marca.

Criteri di idoneità

I partecipanti dovevano essere in grado di leggere il consenso informato in inglese, accettare il lavaggio nasale per 14 giorni con un follow-up di 14 giorni, fornire un contatto di back-up e ricevere materiali e avviare l'irrigazione quel giorno. I criteri di esclusione includevano l'attuale ossigenoterapia supplementare, la riluttanza a provare o l'uso attuale

dell'irrigazione nasale, la chirurgia nasale nell'ultimo anno o la sinusite cronica, la precedente infezione da COVID-19 o test positivo, sintomi più lunghi di 7 giorni, incapacità di completare sondaggi tramite computer o smartphone e allergie allo iodio o molluschi.

Randomizzazione

I partecipanti sono stati randomizzati a risciacquare con 240 cc di soluzione salina tra cui 0,5 ml di povidone-iodio (concentrazione finale dello 0,11%) o 2,5 ml di bicarbonato di sodio due volte al giorno per 14 giorni. La randomizzazione è stata stratificata per sesso in 10 blocchi di 10 numeri casuali utilizzando [Random.org](https://www.random.org/). Con numeri dispari che significano alcalino e pari povidone-iodine, sono state preparate buste opache numerate in sequenze separate per i partecipanti maschi o femmine da aprire dopo il consenso.

Principali risultati e misure

L'esito principale è stato l'ospedalizzazione o la morte per COVID-19 entro 28 giorni dall'iscrizione, tramite auto-segnalazione, telefonate e cartella clinica elettronica dell'ospedale del sito di test. I risultati secondari nei partecipanti iscritti hanno confrontato la risoluzione dei sintomi, la gravità, la diffusione domestica, l'aderenza all'irrigazione nasale e qualsiasi impatto dell'additivo di irrigazione. I sintomi monitorati includevano perdita di odore o gusto, affaticamento, febbre $>100,4^{\circ}\text{F}$, brividi, dolori muscolari, naso che cola, tosse (nuova insorgenza o peggioramento della tosse cronica), mancanza di respiro, nausea o vomito, mal di testa, dolore addominale e diarrea.

Oltre ai dati demografici, dopo l'iscrizione ai partecipanti è stata chiesta una storia medica preesistente come si trova sul modulo persona di interesse del CDC, tra cui obesità, malattia polmonare cronica (enfisema, BPCO), asma, diabete di tipo 1 o 2, malattie cardiovascolari, ipertensione,

malattia renale cronica, immunocompromessi e peso e altezza per calcolare l' I suggerimenti sono stati inviati ai partecipanti via e-mail da Qualtrics due volte al giorno. Per verificare l'irrigazione, i pazienti hanno caricato immagini di materiali di irrigazione usati. Uno sperimentatore ha chiamato il paziente o il suo contatto designato ai giorni 2, 7, 14 e 28 per verificare l'irrigazione, l'ospedalizzazione o rispondere a qualsiasi domanda.

I dati di ospedalizzazione e mortalità sono stati confrontati con il National CDC Case Surveillance Public Use Dataset.¹⁵ Dodici elementi sono condivisi con il CC per tutti i casi di COVID-19, tra cui la data del primo campione positivo, il rapporto al CDC, la malattia e il riepilogo "data prima del caso", confermato in laboratorio o sospetto, l'insorgenza dei sintomi e i dati demografici. Ospedalizzazione, condizioni preesistenti e dati sulla mortalità hanno quattro opzioni: sì, no, sconosciuto (contrassegnato sul modulo) o mancante (niente registrato). Seguendo le raccomandazioni della ricerca del CDC, abbiamo abbinato tutti i casi confermati in laboratorio per "data prima data del caso" con le nostre date di test e abbiamo utilizzato tutte le voci di età superiore ai 50 anni per le quali era noto lo stato di ospedalizzazione.

Analisi statistica

Il test di proporzionalità Chi-square è stato utilizzato per valutare le differenze nelle proporzioni demografiche di sesso, razza ed età per tranches di 10 anni. Abbiamo utilizzato un test binomiale esatto con intervalli di confidenza Clopper-Pearson per confrontare i tassi di ricovero ospedaliero osservati tra i partecipanti rispetto ai tassi nazionali di malattia grave (ammissione o morte) pubblicati dal CDC. Il test binomiale esatto è adatto a valutare la probabilità di osservare la percentuale di partecipanti a questo studio (IBM SPSS Statistics for Windows, versione 27.0. Armonk, NY: IBM Corp).

Per evitare di sopravvalutare i tassi di ospedalizzazione segnalando il pregiudizio, il denominatore includeva tutti i casi confermati in laboratorio, anche quando lo stato di ospedalizzazione era mancante o non segnalato. Oltre ai ricoveri segnalati, abbiamo incluso i decessi nel numeratore solo per i casi confermati in cui l'ospedalizzazione era sconosciuta o mancante; non includeva i decessi nei casi in cui lo stato di ospedalizzazione era noto per evitare di contare i risultati con maggiore gravità due volte. Come indicatore dell'impatto dei ricoveri non segnalati, riportiamo il rischio relativo utilizzando sia questo denominatore più conservativo (sottostimare i ricoveri) sia per i ricoveri che utilizzano solo risposte note sì o no nel denominatore (potenziale di sovrastima a causa del pregiudizio di segnalazione) (MedCalc Software Ltd.

<https://www.medcalc>

Risultati

Durante il periodo di studio, 826 pazienti unici di età pari o superiore a 55 anni che sono risultati positivi al COVID-19 sono stati sottoposti a screening per l'ammissibilità allo studio. Dei 694 ammissibili, 321 non sono stati raggiunti, 294 hanno rifiutato la partecipazione e 79 partecipanti hanno potuto essere iscritti e ricevere materiali di irrigazione il giorno del contatto (Figura 1).

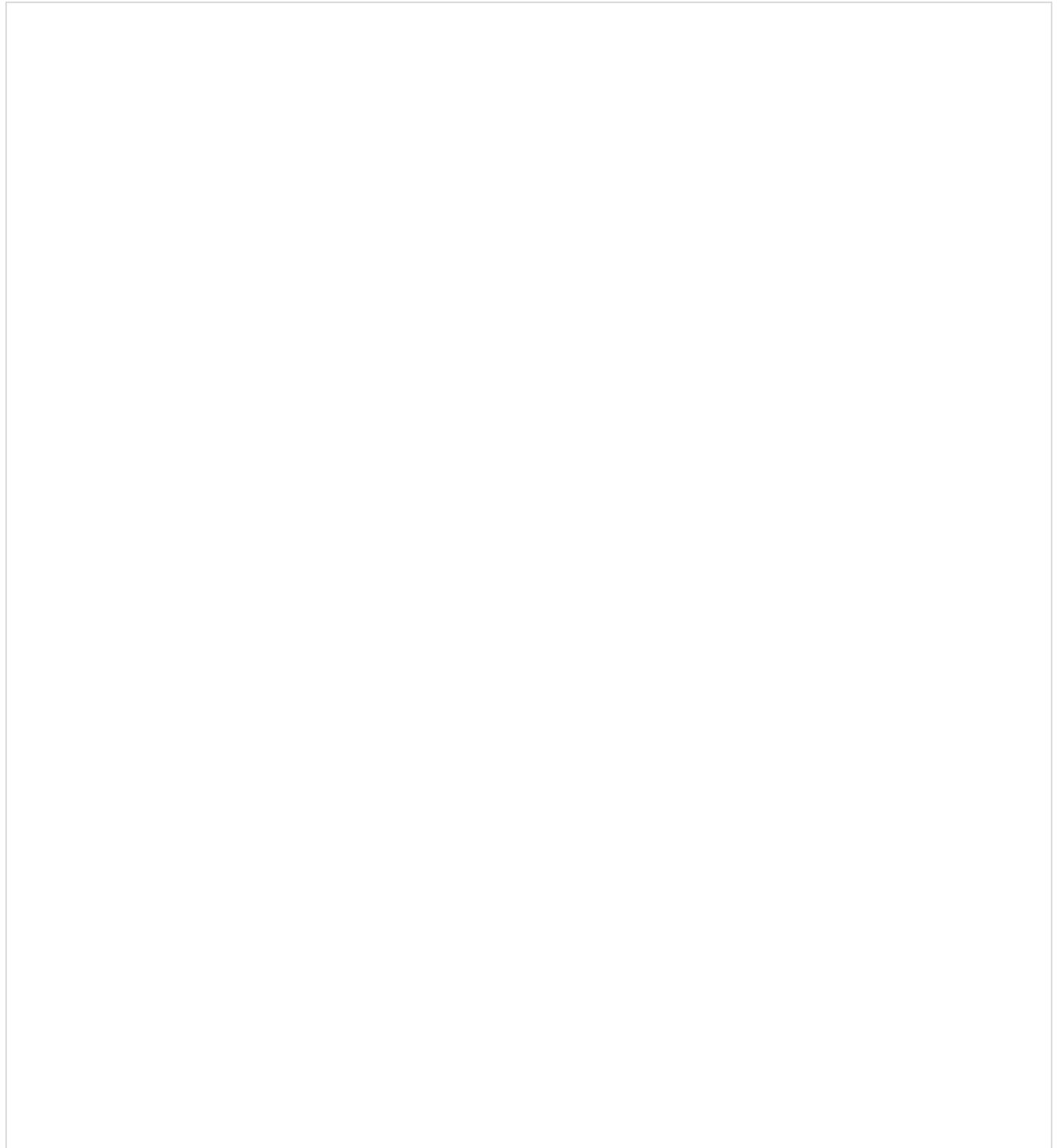


Figura 1. Diagramma CONSORT.

APRI NEL VISUALIZZATORE

Le ammissioni si sono verificate per 1/37 assegnato a povidone-iodio e 0/42 partecipanti nel gruppo di alcalinizzazione (1,27%). Un partecipante del gruppo di alcalinizzazione ha riferito una visita ED correlata al COVID-19 senza ammissione (disponibilità di anticorpi pre-monoclonali), un partecipante ha riportato una visita ED per un trauma minore e un

partecipante è stato ricoverato per un episodio sincopale dopo la risoluzione dei sintomi del COVID. Questi eventi sono stati verificati nel database EHR, confermati con la telefonata del giorno 28, e non sono state trovate ulteriori visite ED o ricoveri nei partecipanti consenzienti.

Tra il 23 settembre 2020 e il 21 dicembre 2020, per i pazienti di età pari o superiore a 50 anni, su 2.962.541 casi confermati in laboratorio, 280533 (9,47%) sono stati ricoverati in ospedale. Le informazioni complete sull'ospedalizzazione erano disponibili per il 45%. Dove lo stato di ospedalizzazione era sconosciuto/mancante, sono stati segnalati 44.773 decessi, ovvero l'1,5%. Pertanto, il ricovero in ospedale (o il decesso quando lo stato di ricovero era sconosciuto/mancante) si è verificato nell'11%, 8,57 volte il tasso di ricovero ospedaliero dei partecipanti all'irrigazione nasale (SE = 2,74; $P = 0,006$) (Figura 2). Il rischio relativo per i partecipanti all'irrigazione nasale è stato di .119 (95% IC: .0169–.833, $P = .032$). Utilizzando solo i 1.328.778 casi in cui è stato segnalato lo stato di ospedalizzazione, il rischio relativo di ospedalizzazione è stato di 0,0094 (IC 95%: 0,0085–.416, $P = 0,0045$) quando si utilizza l'irrigazione nasale, con un numero necessario per il trattamento di 5. Per i 1.002.050 casi di CDC per i quali sono stati segnalati sia il ricovero in ospedale che il decesso, il 9,18% dei pazienti è scaduto.



Figura 2. Percentuale di esiti gravi nel gruppo di irrigazione nasale rispetto al set di dati CDC. Percentuale di partecipanti >55 nel gruppo di irrigazione nasale prospettica che sono stati ricoverati in ospedale rispetto al numero di pazienti di età >50 nel CDC National Dataset ha riferito ricoverato in ospedale o con decesso segnalato se le informazioni sull'ospedalizzazione non sono state riportate o sono state mancanti.

APRI NEL VISUALIZZATORE

Il set di dati CDC ha riportato solo la corsa per il 65% dei casi confermati; quelli segnalati avevano una percentuale inferiore di pazienti di minoranza rispetto ai partecipanti all'irrigazione arruola (Tabella 1). Non c'era alcuna differenza di età o sesso dalla nostra popolazione. Dei 79 iscritti, 53 partecipanti hanno completato il questionario iniziale sui sintomi e sulla storia (Tabella 2). Un sondaggio online sulla raccolta di dati sui sintomi e sull'irrigazione è stato completato da 62 partecipanti (mediana 12 di 14 giorni [IQR 5.113.75]). Di quelli iscritti, il 68% aveva una condizione preesistente, il 45% aveva più condizioni e il BMI medio era di 30,27. I partecipanti hanno riportato una mediana di 3,3 giorni [IQR 2,5] di sintomi prima dell'iscrizione.

Tabella 1. Tabella 1.

--	--	--	--

Caratteristiche del partecipante e del set di dati	Irrigirrigazione nasale (n = 79)	Casi confermati in laboratorio CDC (n = 2.962.541)	Test di proporzionalità
Genere n. (%)			
Femmina	36 (45,6)	1.550.447 (2,7)	$\chi^2(1) = 1.633; P = 0,201$
Maschio	43 (54,4)	1.388.911 (47,3)	
Non segnalato	0	23.129	
Gara n. (%)			
Bianco	56 (70,9)	1.236.640 (68,4) ^a	$\chi^2(3) = 61.32; P < .001$
Nero	14 (17,7)	154.226 (8,5) ^a	
Ispanico	1 (1,2)	366.851 (20,3) ^a	
Asiatico o AIAN	1 (1,2)	69.058 (3,8) ^a	
Non specificato	7 (8,9)	1.036.811 (35,0) ^b	
Ricovero n. (%)			
Sì.	1	280.533 (9,5) ^b	$\chi^2(1) = 18,68; P < .001$
No	78	1.048.245 (35,4) ^b	
Mancante	0	1.220.075 (41,2) ^b	
Sconosciuto	0	413.688 (14,0) ^b	$SE = 2,74; P = 0,006$
Morte in caso di ricovero in ospedale mancante/sconosciuto (%)	n/a	44.773 (2,4)*	
Età in anni (SD)			
50-59(%)	35(44,3)	1.240.919 (42,9) ^b	
60-69	27(34,2)	894.924 (30,2) ^b	$\chi^2(3) = 3,15; P = 0,369$
70-79	13(16,4)	496.477 (16,8) ^b	
80+	4(5)	330.221 (11,1) ^b	

*Per i test di proporzionalità, tutti i ricoveri del CDC e i decessi solo quando non è stato segnalato il ricovero sono stati combinati sul numero totale di casi confermati in laboratorio, vale a dire (280.533 ricoveri + 44.773 decessi)/2.962.541. I ricoveri si sono verificati nel 21,1% dei casi in cui è stato segnalato lo stato di ospedalizzazione.

**Mezza ponderata per punto medio di età, ad esempio, 41,9% x 54,5 anni, a metà strada tra i 50 e i 59 anni.

^aPercentuale di tutti i pazienti confermati in laboratorio con razza/etnia specificata.

^bPercentuale di tutti i pazienti confermati in laboratorio.

APRI NEL VISUALIZZATORE

I sintomi presenti in oltre il 50% dei partecipanti includevano febbre, dolori muscolari, congestione e mal di testa. Non ci sono state differenze statistiche negli esiti sintomatici per unità di irrigazione utilizzata o additivo irrigante. Dei 29 partecipanti che hanno irrigato due volte al giorno, 23 hanno avuto zero o uno sintomo alla fine di due settimane rispetto a 14 dei 33 partecipanti che hanno irrigato meno spesso ($X^2 = 8,728$, $p = 0,000031$). I sintomi si sono risolti per tutti i partecipanti tranne 8 (12,9%) nel periodo di valutazione di 28 giorni.

Tabella 2. Tutti i partecipanti con indagini di assunzione completate (n = 53).

Caratteristiche del paziente	Irrigazione nasale (n = 53)	Casi confermati in laboratorio CDC (n = 2.962.541)
Giorni di malattia precedenti [IQR]	4 (2, 6)	n/a
Anni di età (SD)	63,7 (8,34)	64,27
BMI kg/m ² (SD)	30,3 (6,75)	n/a
Condizione preesistente n. (%)	Qualsiasi (68)	Qualsiasi (62)
		Sì: 236701
		N. 144359
		Dati mancanti: 2556239 (87%)
Obesità per auto-segnalazione	11 (20,8)	n/a
Obesità per auto-segnalazione o BMI*	24 (45)	n/a
Ipertensione	23 (43,4)	n/a
Asma	3 (5,7)	n/a
Diabete	6 (11,3)	n/a
Immunocompromesso	2 (3,8)	n/a
Nessuno	17 (32)	n/a
Condizioni multiple	22 (41,5)	n/a

*BMIMEzza 30,3. Mediana 28,9 [IQR 25,6, 33,1].

APRI NEL VISUALIZZATORE

Dei 631 sondaggi online giornalieri, i partecipanti hanno riferito di irrigare una volta al giorno (7,29%), due volte al giorno (84,43%) o nessuno (4,5%), con una media di 1,79 irrigazioni al giorno (Tabella 3). Ai partecipanti è stato chiesto di scattare foto di materiali di irrigazione usati per corroborare l'irrigazione, ma il numero di pacchetti usati nel tempo è

diventato difficile da valutare per la conferma. Cinque partecipanti hanno fornito informazioni sulla conformità alle telefonate a causa di difficoltà di interfacciarsi online. Dodici partecipanti hanno ricevuto i loro materiali ma non hanno registrato la loro prima irrigazione fino al giorno successivo. Dopo l'iscrizione, 11 partecipanti si sono lamentati di disagio o di epistassi irregolare, con quattro che hanno interrotto l'irrigazione (Tabella 3).

Tabella 3. Risultati per irrigante e unità.

Unità irrigatore		
Reclamo (n = 11)	Alcalinizzazione (n = 42)	Povidone-iodine (n = 37)
Navage (Rhinosystems Inc.) (n = 31)	+C4. Dolore, macchie*	Il C3. Individuazione C10. "bruciare"
Neilmed (Neilmed Inc.) n = 48	C2. "Seno troppo pulito", sgradevole sensazione di acqua sul naso, nessun dolore.	C1. Dolore Il C5. "irritazione"
	Il C6. Individuazione	Il C7. "Stinging"
	Il C8. Individuazione	
	Il C11. Disagio del dispositivo	Il C9. "Mie brucia"
Segnalazione giornaliera (n = 62)	Alcalinizzazione (n = 35)	Povidone-iodo (n = 27)
Conformità all'irrigazione		
Navage (n = 28)	1,78	1,82
Neilmed (n = 34)	1,73	1,82
Famiglie con nuovi casi		
Navage (n = 28)%	1	2
Neilmed (n = 34)%	5	2
Esito clinico		
Ricovero in ospedale	0	1
Visita ED	1	0

Non c'erano differenze significative tra irrigante e dispositivo.

+Pazienti che hanno interrotto l'irrigazione evidenziati in grassetto.

*Quattro pazienti hanno notato macchie (epistassi lieve o liquido tinto di sangue).

APRI NEL VISUALIZZATORE

Dieci partecipanti (12,7% per intenzione di trattare) hanno avuto contatti familiari che sono risultati positivi almeno un giorno dopo l'arruolamento,

rispetto al 18,8% in una meta-analisi pubblicata.¹² Non c'era differenza nel rischio di diffusione domestica per unità additiva o di irrigazione (Tabella 3).

Discussione

I nostri risultati sostengono che l'irrigazione nasale pressurizzata riduce la probabilità di ospedalizzazione in pazienti ambulatoriali COVID-19 + ad alto rischio, suggerendo una misura sicura e over-the-the-the-the-go con un impatto potenzialmente vitale sulla salute pubblica. La riduzione dall'11 all'1,3% a partire da novembre 2021 sarebbe stata in termini assoluti a oltre 1.000.000 di americani più anziani in meno che richiedono l'ammissione. Se confermata in altri studi, la potenziale riduzione della morbilità e della mortalità in tutto il mondo potrebbe essere profonda.

È stata notata una risposta alle dosi con irrigazione due volte al giorno, con l'80% di quelli che irrigano due volte al giorno con zero o un sintomo lieve, rispetto al 42% di quelli che irrigano meno frequentemente. Mentre uno studio ha scoperto che quasi la metà di quelli di età pari o superiore a 50 anni aveva sintomi continui 14-21 giorni dopo le diagnosi,^{17,18} solo il 13% dei partecipanti al nostro studio aveva sintomi al giorno 28.

Il COVID-19 ancestrale clinicamente differisce in particolare dai precedenti *Coronaviridae*: i bambini sono meno colpiti; l'obesità, il diabete, la razza afroamericana e l'ipertensione sono fattori di rischio indipendenti; il sintomo relativamente patogenomoniaco dell'anosmia è presente fino all'80% dei pazienti^{19,20}; e la durata dall'infezione ai sintomi gravi è prolungata.

Le differenze cliniche nella presentazione riflettono l'ingresso principalmente nasale e la replicazione nasofaringea della SARS-CoV-2. Il neuroepitelio olfattivo ACE2 è espresso a 700 volte l'espressione nei polmoni.^{20,21} Le condizioni che aumentano l'espressione nasale ACE2 (obesità, ipertensione e inquinamento) o la dimensione del seno (età e

Sesso maschile) sono correlate con una maggiore gravità, sostenendo ulteriormente il targeting della fusione virale nel rinofaringe.²²⁻²⁶ Al contrario, le popolazioni prive di è correlato sia alla razza che allo stress epigenetico.^{30,31} Pertanto, l'aumento della virulenza correlato all'aumento dell'area, della quantità e della stabilità delle proteine del picco supporta l'ipotesi del bersaglio meccanico.

Data la diffusione locale da cellula a cellula piuttosto che ematogena e il ritardo nell'attivazione del polmone TMPRRS2,³² che sbrinano meccanicamente le particelle virali depositate nel recettore ACE2, ma non ancora fuse, potrebbe ridurre la gravità. Inoltre, la variazione di gravità con la metilazione implica che non tutte le particelle si attaccano saldamente.³¹ Le variazioni di dimensioni dell'intera cavità nasale, piuttosto che solo le nare anteriori, supportano il concetto che l'irrigazione completa della cavità nasale può essere superiore allo spray nasale. Infine, il numero di casi asintomatici e la correlazione della gravità della malattia con la carica virale implicavano che anche dopo la positività della PCR, esiste una finestra in cui abbassare l'infettività o la carica virale attraverso l'irrigazione potrebbe essere clinicamente vantaggiosa.

Ignaz Semmelweis ha aperto la strada al lavaggio delle mani per rimuovere i batteri nel 1847. In medicina d'urgenza e chirurgia, sbrigliare il materiale infettivo con una copiosa irrigazione ad alta potenza è una pratica standard. Mentre l'irrigazione nasale ha ridotto i sintomi di altri *Coronaviridae*, influenza,⁴ e trasporto batterico in otorinolaringoiatria,^{33,34} patologie da diffusione e aspirazione locali e la continua produzione di carica virale localmente suggeriscono un impatto potenzialmente maggiore sul COVID-19. L'associazione della carica virale con la gravità^{28,35,36} suggerisce un diverso tipo di patologia cumulativa legata alla risposta immunitaria, nonché il potenziale di ridurre la gravità dopo il fatto per sbrigliamento. Diversi studi hanno dimostrato riduzioni immediate della carica virale in vitro e in vivo con l'applicazione orale o nasale diretta di antivirali,⁸⁻¹⁰ o il beneficio teorico del lavaggio e del gargarismi.³⁷⁻³⁹ Uno studio di gargarismi e spray di povidone-iodio in 24

partecipanti non ha mostrato una significativa riduzione della carica virale, ma la differenza di età di 23

L'attenzione sulla carica virale può essere una misura troppo ristretta quando gli esiti clinici contano. Un'analisi intermedia di uno studio di irrigazione nasale due volte al giorno in 45 adulti ha mostrato una significativa riduzione della durata dei sintomi.¹⁸ L'analisi finale di 72 pazienti arruolati, tuttavia, si è concentrata esclusivamente sul fallimento del tensioattivo additivo per essere virucida. Ha riportato il fallimento farmacocinetico dell'intervento per ridurre la carica virale, ma non ha discusso la risoluzione apparentemente superiore dei sintomi clinici a parte un grafico senza parametri statistici.⁴¹ Huijghebaert et al sollevano più meccanismi plausibili con cui un bioma nasale salinizzato potrebbe ridurre i sintomi indipendentemente dalla carica virale: migliore clearance mucociliare, riduzione del rischio di microaspirazione e il gruppo di controllo ($P = 0,0039$).⁴³ Il fatto che il gruppo di risciacquo fosse più vecchio e avesse più comorbidità può implicare una carica virale controllata non è sinonimo di gravità dei sintomi.

Per quanto ne sappiamo, questo è il più grande studio clinico prospettico che utilizza sia l'irrigazione di grandi volumi due volte al giorno con un braccio virucida che con documentata aderenza all'irrigazione. Inoltre, la popolazione più anziana e ad alto rischio in questo studio può essere più rilevante per ridurre la morbilità e la mortalità.

Limitazioni

Le principali limitazioni del nostro studio sono la generalizzabilità e il rischio di distorsione nel set di dati di confronto. Senza un gruppo di controllo abbinato, il nostro campione potrebbe differire dal database CDC. Sesso ed età non erano significativamente diversi, ma troppe voci nel set di dati CDC mancavano razza/etnia e condizioni preesistenti da valutare in modo significativo. Tuttavia, dove c'erano differenze, il nostro campione era storicamente più a rischio: la prevalenza dell'obesità

superava la media nazionale e oltre il 25% dei nostri partecipanti era nero o non voleva segnalare la razza, quasi il doppio della media nazionale.

Il maggior rischio di pregiudizio deriva dalla segnalazione preferenziale di casi con ospedalizzazione o morte al set di dati CDC, aumentando artificialmente l'aspetto della gravità.⁴⁴ È probabile che i tassi di mortalità siano eccessivamente segnalati rispetto alla popolazione generale. Tuttavia, il nostro tasso di ammissione al CDC calcolato in modo conservativo del 9,47% riflette i risultati in altri studi controllati randomizzati prospettici: in un gruppo più giovane e più sottile di partecipanti descritti come ad alto rischio (età media 50 e BMI 29), la fluvoxamina ha ridotto l'ospedalizzazione o la morte dal 16% all'11%.⁴⁵ In una coorte più sana che in un sistema sanitario simile al nostro, Price-Haywood et al hanno trovato un tasso di ammissione del 39,7%; un database Cochrane dei tassi di ammissione dei pazienti di minoranza in periodi di tempo e posizione demografica simili al nostro periodo di iscrizione ha costantemente trovato tassi di ammissione fino al 60%.^{47,48} Mentre l'irrigazione potrebbe essere un'efficace protezione meccanica contro le varianti nelle persone vaccinate, l'adozione di un nuovo intervento igienico - o di qualsiasi intervento - è una barriera. Dei 537 pazienti contattati, 28 (5,2%) non volevano eseguire l'irrigazione nasale. Di coloro che hanno iniziato l'irrigazione, la maggior parte ha continuato a usarlo due volte al giorno, ma 11 avevano preoccupazioni sull'irrigazione che sono state comunicate al nostro personale. Mentre solo quattro hanno interrotto l'irrigazione, senza le frequenti chiamate e l'aderenza al coaching nella popolazione generale potrebbe essere inferiore. Anche la necessità di acqua bollita, distillata o filtrata per prevenire l'infezione da *N. fowleri* amebica⁴⁹ potrebbe essere ignorata, introducendo un nuovo rischio. Inoltre, i pazienti molto più anziani possono avere un maggiore potenziale di aspirazione o potrebbero richiedere assistenza aumentando il rischio per i loro caregiver.

Il nostro studio è stato sottodimensionato per rilevare il miglioramento mediante additivo. Mentre le basse concentrazioni di povidone-iodio sono

sicure fino a 5 mesi,⁷ studi che utilizzano concentrazioni dieci volte più elevate per il gargarismi hanno notato cambiamenti ormonali transitori stimolanti della tiroide.⁴⁰ Per un uso prolungato, possono essere giustificati test di funzionalità tiroide. Gli studi sull'alcalinità non hanno supportato l'efficacia nel ridurre la fusione virale, tuttavia una recente valutazione della variante Omicron suggerisce che la soluzione salina ipertonica potrebbe aggiungere benefici all'irrigazione.³

Huijghebaert et al suggeriscono molteplici meccanismi per la riduzione dei sintomi con irrigazione salina.⁴² Mentre il nostro studio ha mostrato una risposta alla dose con irrigazione e risoluzione dei sintomi, alcuni di questi potrebbero essere che coloro che hanno riferito più regolarmente erano meno malati o più aderenti dal punto di vista medico in generale. È necessaria una ricerca prospettica sulle varianti di ribes con diversi dosaggio nei bracci di allocazione per confermare questa scoperta.

Conclusione

Come intervento, l'irrigazione nasale pressurizzata ha dimostrato di ridurre la gravità dell'infezione da COVID-19 nei pazienti ad alto rischio quando iniziata entro 24 ore da un test positivo. Poiché le grandi popolazioni non vaccinate fanno pressione sull'evoluzione delle varianti, un efficace intervento ambulatoriale meccanico per ridurre l'ingresso virale e i ricoveri può salvare vite umane e ridurre lo stress sul personale ospedaliero. L'irrigazione è semplice e standard di assistenza in molti paesi in via di sviluppo dove la popolazione è troppo remota per un rapido accesso alle cure mediche. Poiché l'istruzione del dispositivo è disponibile su Internet e il coaching può essere fatto da remoto, questo è un trattamento fattibile ed economico per aree remote, come preventivo o nel contesto di test antigeni rapidi.

Ulteriori ricerche sulla frequenza e sugli adiuvanti dell'irrigazione saranno importanti non solo per questa pandemia, ma per i futuri virus a venire.

Questo articolo è apparso per la prima volta su MedRxIV il 17 agosto 2021, con una terza versione l'8 dicembre 2021.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.16.21262044v3>

Dichiarazione di interessi contrastanti

L'autore o gli autori non hanno dichiarato potenziali conflitti di interesse in relazione alla ricerca, alla paternità e/o alla pubblicazione di questo articolo.

Finanziamento

Gli autori hanno rivelato la ricezione del seguente sostegno finanziario per la ricerca, la paternità e/o la pubblicazione di questo articolo: questo lavoro è stato sostenuto dai fondi di ricerca senza restrizioni della Bernard and Anne Gray Donor Advised Fund Community Foundation for Greater Atlanta, Neilmed Inc. e Rhinosystems.

Approvazione etica

Lo studio è stato approvato dal comitato di revisione istituzionale dell'Università di Augusta ad Augusta, in Georgia, ed è stato registrato su ClinicalTrials.gov NCT04559035.

Nota a piè di pagina

Consenso informato

consenso informato verbale è stato ottenuto dai pazienti per la pubblicazione delle loro informazioni anonime in questo articolo.

Riferimenti

1. Sungnak W, Huang N, Becavin C, et al. I fattori di ingresso SARS-CoV-2

sono altamente espressi nelle cellule epiteliali nasali insieme ai geni immunitari innati. *Nat Med.* 2020;26:681-687.

2. Scudellari M. Come il coronavirus infetta le cellule - e perché Delta è così pericoloso. *Natura.* 2021;595(7869):640-644.

3. Li C, Li AW. Blocco della soluzione salina ipertonico e a base di aprotinina della scissione del sito furino specifico della SARS-CoV-2 mediante inibizione dell'attività della proteasi nasale. *bioRxiv.* 2021.

4. Ramalingam S, Graham C, Dove J, Morrice L, Sheikh A. Uno studio pilota, aperto, randomizzato controllato di irrigazione nasale salina ipertonica e gargarismi per il freddo comune. *Rappresentante Sci.* 2019;9(1):1015.

5. Burton MJ, Clarkson JE, Goulao B, et al. Collutori antimicrobici (gualci) e spray nasali somministrati a pazienti con infezione da COVID-19 sospetta o confermata per migliorare i risultati dei pazienti e proteggere gli operatori sanitari che li trattano. *Sistema di database Cochrane Rev.* 2020;9:Cd013627.

6. Farrell NF, Klatt-Cromwell C, Schneider JS. Benefici e sicurezza delle irrigazioni saline nasali in un COVID-19 a lavaggio pandemico. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146(9):787-788.

7. Frank S, Capriotti J, Brown SM, Tessema B. Uso di povidone-iodio nelle cavità sinonasali e orali: una revisione della sicurezza nell'era COVID-19. *Orecchio Naso Gola J.* 2020;99(9):586-593.

8. Eggers M, Eickmann M, Zorn J. Attività virucida rapida ed efficace dei prodotti povidone-iodio contro il coronavirus della sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS-CoV) e il virus vaccinia ankara modificato (MVA). *Infettare la terapia.* 2015;4(4):491-501.

9. Eggers M, Koburger-Janssen T, Eickmann M, Zorn J. Efficacia

battericida e virucida in vitro del gargariscio/bocca di povidone-iodio contro gli agenti patogeni respiratori e del tratto orale. *Infettare la terapia*. 2018;7(2):249-259.

10. Pelletier JS, Tessema B, Frank S, Westover JB, Brown SM, Capriotti JA. Efficacia dei preparati antisettici nasali e orali povidone-iodio contro la sindrome respiratoria acuta grave-coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Orecchio Naso Gola J*. 2020;2020:145561320957237.

11. Gallagher TM, Escarmis C, Buchmeier MJ. Alterazione della dipendenza dal pH della fusione cellulare indotta dal coronavirus: effetto delle mutazioni nella glicoproteina spike. *J Virol*. 1991;65(4):1916-1928.

12. Lei H, Xu X, Xiao S, Wu X, Shu Y. Trasmissione domestica del COVID-19-una revisione sistematica e una meta-analisi. *J Infettare*. 2020;81(6):979-997.

13. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, Halloran ME, Dean NE. Trasmissione domestica di SARS-CoV-2: una revisione sistematica e una meta-analisi del tasso di attacco secondario. *medRxiv*. 2020.

14. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Valutare la specificità per età dei tassi di mortalità per l'infezione per il COVID-19: revisione sistematica, meta-analisi e implicazioni di politica pubblica. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(12):1123-1138.

15. Controllo CfD. *Dati di uso pubblico di sorveglianza dei casi CDC COVID-19*. Centri per il controllo delle malattie. <https://data.cdc.gov/Case-Surveillance/COVID-19-Case-Surveillance-Public-Use-Data/vbim-akqf/data> (consultato il 20 agosto 2021).

16. Piromchai P, Puvatanond C, Kirtsreesakul V, Chaiyasate S, Thanaviratananich S. Efficacia dei dispositivi di irrigazione nasale: un'indagine multicentrica thailandese. *PeerJ*. 2019;7:e7000.

17. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Durata del sintomo e fattori di rischio per il ritorno ritardato alla salute abituale tra i pazienti ambulatoriali con COVID-19 in una rete di sistemi sanitari multistatali - Stati Uniti, marzo-giugno 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(30):993-998.
18. Kimura KS, Freeman MH, Wessinger BC, et al. Analisi intermedia di uno studio controllato randomizzato in aperto che valuta le irrigazioni nasali in pazienti non ospedalizzati con malattia da coronavirus 2019. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(12):1325-1328.
19. Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 e anosmia: una revisione basata su conoscenze aggiornate. *Sono J Otolaryngol.* 2020;41(5):102581.
20. Chen M, Shen W, Rowan NR, et al. Elevata espressione di ACE-2 nel neuroepitelio olfattivo: implicazioni per l'ingresso e la replicazione dell'anomia e della SARS-CoV-2 delle vie respiratorie superiori. *Eur Respir J.* 2020;56(3):1948.
21. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, et al. La genetica inversa della SARS-CoV-2 rivela un gradiente di infezione variabile nel tratto respiratorio. *La cella.* 2020;182(2):429-446.
22. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, et al. L'obesità grave, l'aumento dell'età e il sesso maschile sono associati in modo indipendente a peggiori esiti ospedalieri e a una maggiore mortalità in ospedale, in una coorte di pazienti con COVID-19 nel Bronx, New York. *Metabolismo.* 2020;108:154262.
23. Radzikowska U, Ding M, Tan G, et al. Distribuzione di ACE2, CD147, CD26 e altre molecole associate a SARS-CoV-2 nei tessuti e nelle cellule immunitarie nella salute e nei fattori di rischio di asma, BPCO, obesità, ipertensione e COVID-19. *Allergia.* 2020;75(11):2829-2845.

24. Loftus PA, Wise SK, Nieto D, Panella N, Aiken A, DelGaudio JM. Il volume intranasale aumenta con l'età: analisi volumetrica della tomografia computerizzata negli adulti. *Laryngoscope*. 2016;126(10):2212-2215.
25. Brandt EB, Beck AF, Mersha TB. Inquinamento atmosferico, disparità razziali e mortalità per COVID-19. *J Allergia Clin Immunol*. 2020;146(1):61-63.
26. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Espressione genica nasale dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 nei bambini e negli adulti. *JAMA*. 2020;323(23):2427-2429.
27. Likus W, Bajor G, Gruszczynska K, Baron J, Markowski J. Dimensioni della regione nasale nei bambini: uno studio TC e implicazioni cliniche. *BioMed Res Int*. 2014;2014:125810.
28. Gandhi M, Rutherford GW. Mascheramento facciale per il Covid-19 – potenziale di "variolazione" mentre aspettiamo un vaccino. *N Engl J Med*. 2020;383(18):e101.
29. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. Suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2 tra bambini e adolescenti rispetto agli adulti: una revisione sistematica e una meta-analisi. *JAMA Pediatr*. 2020;2020:25.
30. Keeler JA, Patki A, Woodard CR, Frank-Ito DO. Uno studio computazionale del modello di deposizione di spray nasale in quattro gruppi etnici. *J Aerosol Med Farmaco Polmonare Deliv*. 2016;29(2):153-166.
31. Cardenas A, Rifas-Shiman SL, Sordillo JE, et al. Architettura di metilazione del DNA del gene ACE2 nelle cellule nasali dei bambini. *Rappresentante Sci*. 2021;11(1):7107.
32. Sajuthi SP, DeFord P, Jackson ND, et al. L'infiammazione del tipo 2 e dell'interferone regolano fortemente l'espressione genica correlata alla

SARS-CoV-2 nell'epitelio delle vie aeree.*bioRxiv*. 2020.

33. Panchmatia R, Payandeh J, Al-Salman R, et al. L'efficacia dei risciacqui topici diluiti di povidone-iodio nella gestione della rinosinusite cronica recalcitrante: uno studio prospettico di coorte. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol*. 2019;276(12):3373-3381.

34. Rieser GR, Moskal JT. Efficacia dei costi della decolonizzazione di *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina con povidone-iodio intranasale. *J Artroplastica*. 2018;33(6):1652-1655.

35. Faíco-Filho KS, Passarelli VC, Bellei N. Una maggiore carica virale nella SARS-CoV-2 è associata alla morte? *Sono J Trop Med Hyg*. 2020;103(5):2019-2021.

36. Goyal A, Reeves DB, Cardozo-Ojeda EF, Schiffer JT, Mayer BT. Persona, luogo e ora sbagliati: la carica virale e la struttura della rete di contatto prevedono la trasmissione di SARS-CoV-2 e gli eventi di super-diffusione. *medRxiv*. 2020.

37. Khan MM, Parab SR, Paranjape M. Riutilizzo della soluzione di iodio povidone allo 0,5% nella pratica dell'otorinolaringoiatria nella pandemia di Covid-19. *Sono J Otolaryngol*. 2020;41(5):102618.

38. Radulesco T, Lechien JR, Saussez S, Hopkins C, Michel J. Sicurezza e impatto dei lavaggi nasali durante le infezioni virali come il SARS-CoV-2. *Orecchio Naso Gola J*. 2021;100(2_suppl):188s-191s.

39. Panta P, Chatti K, Andhavarapu A. I gargarismi di acqua salina e l'irrigazione nasale conferiscono protezione contro il COVID-19? *Esplora*. 2021;17(2):127-129.

40. Guenezan J, Garcia M, Strasters D, et al. Collutorio di povidone iodio, gargarismi e spray nasale per ridurre la carica virale nasofaringea nei pazienti con COVID-19: uno studio clinico randomizzato. *JAMA*

Otolaryngol Head Neck Surg. 2021;147(4):400-401.

41. Esther CR, Kimura KS, Mikami Y, et al. Fallimento basato sulla farmacocinetica di un detergente virucida per le infezioni nasali della sindrome respiratoria acuta grave-coronavirus-2 (SARS-CoV-2): uno studio preclinico e uno studio randomizzato controllato. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2022.

42. Huijghebaert S, Hoste L, Vanham G. Elementi essenziali in farmacologia salina per l'igiene nasale o respiratoria in tempi di COVID-19. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(9):1275-1293.

43. Gutiérrez-García R, De La Cerda-Ángeles JC, Cabrera-Licona A, Delgado-Enciso I, Mervitch-Sigal N, Paz-Michel BA. I risciacqui nasofaringei e orofaringei con acqua elettrolitica neutra prevengono il COVID-19 negli operatori sanitari in prima linea: uno studio randomizzato, in aperto e controllato in un ospedale generale di Città del Messico. *Biomed Rep.* 2022;16(2):11.

44. Krantz SG, Rao A. Livello di sottosegnalazione, compresa la sottodiagnosi prima del primo picco di COVID-19 in vari paesi: risultati retrospettivi preliminari basati su wavelet e modellazione deterministica. *Infettare l'Hosp Epidemiolo.* 2020;41(7):857-859.

45. Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, et al. Effetto del trattamento precoce con fluvoxamina sul rischio di cure di emergenza e ospedalizzazione tra i pazienti con COVID-19: lo studio clinico randomizzato TOGETHER. *Lancet Glob Salute.* 2021;10:E42-E51.

46. Chen P, Nirula A, Heller B, et al. Anticorpo neutralizzante SARS-CoV-2 LY-CoV555 in pazienti ambulatoriali con Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(3):229-237.

47. Mackey K, Ayers CK, Kondo KK, et al. Disparità razziali ed etniche nelle

infezioni, nei ricoveri e nei decessi correlati al COVID-19: una revisione sistematica. *Ann Stagista Med.* 2021;174(3):362-373.

48. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Ospedalizzazione e mortalità tra i pazienti neri e i pazienti bianchi con Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2534-2543.

49. Yoder JS, Straif-Bourgeois S, Roy SL, et al. Morti primarie di meningoencefalite amebica associate all'irrigazione sinusale utilizzando acqua di rubinetto contaminata. *Clin Infect Dis.* 2012;55(9):e79-85.

Materiale supplementare

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

Materiale supplementare

Si prega di trovare il seguente materiale supplementare visualizzato e disponibile per il download tramite Figshare nella casella di visualizzazione qui sotto. Dove ci sono più di un elemento, puoi scorrere ogni scheda per vedere ogni elemento separato.

Si prega di notare che tutto il materiale supplementare porta la stessa licenza dell'articolo a cui è associato

- [Materiale supplementare](#)

File (sj-pdf-1-ear-10.1177_01455613221123737.pdf)