

Efecto de los enjuagues a base de yodo povidona sobre SARS-CoV-2: Revisión de la literatura

Effect of povidone-iodine-based mouthwashes on SARS-CoV-2: Literature review

Sarah Monserrat Lomelí-Martínez^a, Cristian Gabriel Guerrero-Bernal^b, Adrián Fernando Gutiérrez Maldonado^a, Mario Alberto Alarcón-Sánchez^{c,d}, Juan José Varela-Hernández^a

Resumen / Abstract

La pandemia por COVID-19 ha promovido múltiples cambios en la atención, asistencia y organización de los servicios de salud. Los profesionales de atención médica, dental y los pacientes tienen un riesgo muy alto de contraer o transmitir el SARS-CoV-2 debido a la proximidad a la región orofaríngea y la producción de aerosoles. Con la finalidad de reducir la carga viral en la región orofaríngea se ha sugerido la implementación de enjuagues a base yodo povidona debido a sus fuertes actividades bactericidas y antivirales. El presente artículo tiene como objetivo una revisión de la evidencia publicada sobre el uso de povidona yodada en enjuagues nasales y orales contra el SARS-CoV-2 como estrategia de bioseguridad para el control de la transmisión e infección de COVID-19.

Palabras clave: Povidona yodada, COVID-19, SARS-CoV-2, infección cruzada..

^a Departamento de Ciencias Médicas y de la Vida, Centro Universitario de la Ciénega, Universidad de Guadalajara (CUCIENEGA- UdeG) Ocotlán, Jalisco, México.

^b Departamento de Clínicas Odontológicas Integrales, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara (CUCS-UdeG), Guadalajara Jalisco, México.

^c Programa de Doctorado en Biología Molecular en Medicina, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara (CUCS-UdeG), Guadalajara Jalisco, México.

^d Instituto de Investigación en Odontología, Departamento de Clínicas Dentales Integradas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara (CUCS-UdeG), Guadalajara Jalisco, México.

The COVID-19 pandemic has promoted multiple changes in care, assistance and organization of health services. Healthcare professionals, dental professionals, and patients are at very high risk of contracting or transmitting SARS-CoV-2 due to proximity to the oropharyngeal region and aerosol production. In order to reduce the viral load in the oropharyngeal region, the use of povidone iodine-based rinses has been suggested due to its strong bactericidal and antiviral activities. The objective of this article is a review of the published evidence on the use of povidone-iodine in nasal and oral rinses against SARS-CoV-2 as a biosecurity strategy for the control of transmission and infection of COVID-19.

Keywords: Povidone iodine, COVID-19, SARS-CoV-2, cross infection.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por Coronavirus 19 (COVID-19) es generada por el virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2 (SARS-CoV-2) que hasta diciembre del 2022 ha causado más de 643 millones de casos confirmados incluyendo más de 6 millones de fallecimientos (WHO 2022); siendo la principal vía de transmisión a través del contacto directo o la inhalación de aerosoles. El virus tiene un tropismo por las células que tienen dos receptores específicos: la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la serina proteasa-2 transmembrana (TMPRSS2), que están presentes principalmente en los pulmones (Zhu *et al.*, 2022). Estos receptores se han identificado en células epiteliales de la lengua (capa de células espinosas, estrato córneo y superficie epitelial), tejidos gingivales, mucosa oral, células gustativas de papilas fungiformes humanas y glándulas salivales (células ductales, acinares y mioepiteliales) (Zhu *et al.*, 2022; Bernal *et al.*, 2022). Debido a esto, la cavidad bucal participa activamente en la colonización por el virus SARS-CoV-2 y en la transmisión e infección de COVID-19 (Zhu *et al.*, 2022; Bernal *et al.*, 2022; Lomelí *et al.*, 2022).

El alto riesgo de transmisión del SARS-CoV-2, junto con la existencia de pacientes asintomáticos, obliga a los trabajadores de la salud altamente expuestos, a considerar a todos los pacientes como potencialmente infectados (Lomelí *et al.*, 2022). Se han

realizado diversos estudios que han comparado enjuagues bucales y aerosoles nasales antimicrobianos (solos o en combinación) en cualquier concentración, administrados con cualquier frecuencia o dosis a pacientes con sospecha/confirmación de COVID-19 y se ha observado una disminución en la carga viral del SARS-CoV-2, sin embargo, el uso de tales soluciones antimicrobianas puede estar asociado con daños relacionados con la toxicidad de las propias soluciones o alteraciones en la flora microbiana natural (Burton et al., 2020). Estudios recientes han demostrado una correlación entre la carga viral del SARS-CoV-2 y la gravedad, mortalidad e infectividad de la enfermedad, por lo que se considera viable el uso de enjuagues antimicrobianos en los tejidos nasofaríngeos para detener el SARS-CoV-2 y se reduzca la carga viral en pacientes expuestos (Zarabanda *et al.*, 2022). Algunas instituciones de salud a nivel mundial, como la Comisión Nacional de Salud de la República Popular China, la Administración Nacional de Medicina Tradicional China, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), la Asociación de Dentistas Cantonales en Suiza, la Asociación Dental Suiza, la Asociación Dental Americana y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han recomendado el uso de antisépticos bucales como agentes que pueden reducir la carga viral de SARS-CoV-2 antes de los procedimientos odontológicos (Bernal *et al.*, 2022; Lomelí *et al.*, 2022). La povidona yodada (PVP-I) ha mostrado una actividad virucida contra el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) (Eggs (a) *et al.*, 2015; Castro *et al.*, 2020; Kariwa *et al.*, 2006). Recientemente, se ha demostrado su efectividad en estudios *in vitro* e *in vivo* contra el nuevo SARS-CoV-2 fomentando el papel potencial de PVP-I para el brote de COVID-19 (Bernal et al., 2022; Lomelí *et al.*, 2022). Debido a esto, el presente artículo tiene como objetivo proporcionar una revisión de enjuagues de PVP-I contra el SARS-CoV-2 como estrategias auxiliares para el control de la transmisión e infección de COVID-19.

GENERALIDADES

La PVP-I es un yodóforo soluble en agua que se desarrolló en los años 1950 que se componen de un polímero de alto peso molecular, la polivinilpirrolidona, que actúa como

molécula transportadora y liberadora del yodo elemental (Diomedi *et al.*, 2017; Sauerbrei *et al.*, 2020; Castro *et al.*, 2020; Lepelletier *et al.*, 2020; Gandhi *et al.*, 2022). En solución acuosa, se establece un equilibrio de concentración entre el yodo libre, el agente bactericida activo, y el yodo en forma de complejo. Después de la dilución de la solución al 10 % de PVP-I, los niveles de yodo siguen una curva en forma de campana y aumentan con la dilución, alcanzando un máximo en una solución de aproximadamente el 0.1 % y luego disminuyendo con la dilución adicional. Existe una correlación positiva entre la concentración de yodo libre y la actividad microbicida de PVP-I (Lepelletier *et al.*, 2020).

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción antimicrobiano de la PVP-I ocurre después de que el yodo libre se disocia de la polivinilpirrolidona. A continuación, el yodo elemental penetra la pared celular en los microorganismos y actúa como oxidante generando precipitación de proteínas, nucleótidos y ácidos grasos, lo que conduce a la muerte celular (Diomedi *et al.*, 2017; Lepelletier *et al.*, 2020; Castro *et al.*, 2020; Bernal *et al.*, 2022; Gandhi *et al.*, 2022). PVP-I es un antiséptico de acción intermedia con amplio espectro antimicrobiano que abarca formas vegetativas de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, incluyendo cepas resistentes a antibióticos y antisépticos, hongos y protozoos (Sauerbrei *et al.*, 2020). Adicionalmente, es activo contra una amplia gama de virus con y sin envoltura, así como contra algunas esporas bacterianas (Lepelletier *et al.*, 2020; Bernal *et al.*, 2022). Además, se ha demostrado que la PVP-I tiene actividad contra biopelículas bacterianas y fúngicas maduras *in vitro* y *ex vivo* (Diomedi *et al.*, 2017; Lepelletier *et al.*, 2020; Castro *et al.*, 2020; Stathis *et al.*, 2021).

ACTIVIDAD VIRUCIDA

La PVP-I posee una acción virucida que inhibe las neuraminidasas N1, N2 y N3 y la hemaglutinina (Castro *et al.*, 2020). Este yodóforo inactiva activamente la unión viral a los receptores celulares y previene la propagación viral. Anteriormente, debido a su

mayor actividad virucida en comparación con otros agentes antisépticos de uso común, se sugirieron varios protocolos profilácticos con la implementación de PVP-I para proteger a los trabajadores de la salud altamente expuestos (Castro *et al.*, 2020). En el año 2004, el Comité para la Sociedad Respiratoria Japonesa recomendó que los pacientes hospitalizados y los trabajadores de la salud altamente expuestos se enjuaguen con PVP-I cuatro veces al día para reducir el riesgo de neumonía adquirida en los hospitales (Committee for the Japanese Respiratory Society 2004).

Productos de PVP-I han mostraron una excelente eficacia y una rápida actividad virucida contra virus vaccinia modificado Ankara (MVA) y Ebola virus (EBOV) (Eggs *et al.*, 2015; Eggs (b) *et al.*, 2015). También, es eficaz contra el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), virus de la influenza A (H1N1) y rotavirus (Eggs (a) *et al.*, 2015). En el año 2006, Kariwa y col., (2006) demostraron que la PVP-I, con distintos porcentajes de concentraciones y tiempo de exposición, tienen fuertes actividades virucidas contra el SARS-CoV. Dada la alta homología de SARS-CoV-2 y SARS-CoV, la comunidad científica sugirió que PVP-I podría ser eficaz contra el nuevo SARS-CoV-2 (Bernal *et al.*, 2022; Lomelí *et al.*, 2022).

ESTUDIOS *IN VITRO* QUE HAN EVALUADO LA EFICACIA DE PVP-I SOBRE SARS-COV-2

PVP-I es un agente oxidante que ha sido evaluado *in vitro* en diversos enjuagues nasales y orales, con distintas concentraciones y tiempo de exposición. Meyers *et al.*, (2021), observaron que PVP-I al 5% mostró una inactivación de SARS-CoV-2 $> 90\%$ a $< 99,9\%$ en un tiempo de contacto mínimo de 30 s, a diferencia de los 3 enjuagues orales que incluían peróxido de hidrógeno (H_2O_2) al 1.5%, los cuales alcanzaron la misma inactivación hasta un tiempo de contacto de 1 min (Tabla 1). En un estudio realizado por Pelletier *et al.*, (2021) se evaluó *in vitro* 3 antisépticos nasales y 3 orales con distintas concentraciones de PVP-I; concluyeron que todas las presentaciones son eficaces para inactivar el SARS-CoV-2 después de tiempos de exposición de 60 s, equivalente a etanol al 70 % en las mismas condiciones de incubación (Tabla 1). Otro estudio por Bidra *et al.*, 2020 concluyó

que PVP-I en concentraciones de 0.5%, 1% y 1.5%, desactivaron completamente el SARS-CoV-2 dentro de los 15 s posteriores al contacto (Tabla 1). La PVP-I a los 15 s mostró mejor actividad viricida que H₂O₂ (hasta 3 veces mayor efecto) (Tabla 1). Jain *et al.* (2021) informaron que una incubación de 30 s con PVP-I al 1 % inactivó el 99,8 % del SARS-CoV-2. Hassandarvish *et al.* (2020) examinaron el efecto de 15-60 s de incubación con 0,5-1 % de PVP-I e informó que >99,99 % del SARS-CoV-2 se inactivó en 15 s.

Por su parte, Anderson *et al.*, (2020) realizaron otro estudio *in vitro* donde se comparó PVP-I en 4 presentaciones distintas, donde los cuatro productos [solución antiséptica (PVP-I 10 %), limpiador de piel (PVP-I 7,5 %), enjuague bucal y para gárgaras (PVP-I 1 %) y spray para la garganta (PVP-I 0,45 %)] lograron $\geq 99,99$ % actividad virucida contra el SARS-CoV-2, correspondiente a una reducción de ≥ 4 log₁₀ del título del virus, dentro de los 30 s posteriores al contacto.

La mayoría de los estudios generalmente demuestran resultados más favorables para PVP-I cuando se ha comparado con otros agentes como Clorhexidina (CHX), H₂O₂, Cloruro de Cetilpiridinio (CPC), entre otros. Sin embargo, existen otros estudios como el realizado por Ashish *et al.*, (2021) que demuestran resultados superiores de otros agentes como la CHX, donde compararon enjuagues de PVP-I y H₂O₂, y encontraron que la CHX en concentración al 0,2% inactivó más del 99,9% del virus del SARS-CoV-2, en un tiempo de contacto mínimo de 30 s, lo que se consideró de mejor eficacia que la PVP-I utilizada durante 30 y 60 s.

Algunos autores como Xu *et al.*, (2021) han propuesto que los posibles efectos inhibidores de los antisépticos bucales como la PVP-I sobre la inactivación de SARS-CoV-2 son debido a posibles efectos tóxicos de estos agentes sobre las células, por lo que sus posibles efectos viricidas se pueden malinterpretar. Esto debido a que se requieren células viables para una infección. Si bien, la mayoría de los antisépticos orales disponibles en el mercado son seguros, sus efectos sobre la infectividad del virus pueden sobrestimarse si no se considera la citotoxicidad asociada al antiséptico ya que puede haber una disminución en la cantidad de células diana para la infección viral, produciendo una aparente disminución de la infectividad viral (SARS-CoV-2).

Tabla 1. Estudios *in vitro* que han evaluado la eficacia de PVP-I contra SARS-CoV-2.

Autores y año	Tamaño y tipo de muestra	Características de las sustancias probadas y protocolo	Conclusiones
Meyers <i>et al.</i> , (2020)	Stocks de coronavirus humano 229e (HCoV-229e) en cultivos de células Huh7. Se utilizó HCoV-229e como sustituto del SARS-CoV-2, si bien existen claras diferencias en la patogenicidad de estos virus, pertenecen a la misma familia de virus, tienen estructuras muy similares y ambos son patógenos respiratorios humanos.	<p>Se probaron 11 productos (enjuagues nasales y orales);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neti Pot (Bicarbonato de sodio [700 mg], Cloruro de sodio [2300 m]). • Johnson’s Baby Shampoo (Agua, cocamidopropil betaína, decil glucósido, cocoil isetionato de sodio, lauril glucósido, PEG-80, laurato de sorbitán glicerina). • Peroxide Sore Mouth (H₂O₂ al 1.5%). • Orajel Antiseptic Rinse (H₂O₂ al 1.5%, Mentol al 0.1%). • H₂O₂ al 1.5%. • Crest Pro-Health (CPC al 0.07%). • Listerine Antiséptico (Eucalipto al 0.092%, Mentol al 0.042%, Salicilato de metilo al 0.06% y Timol al 0.064%). 	<p>Varios enjuagues bucales (Listerine y productos similares) fueron muy efectivos para inactivar >99.9% de virus infecciosos incluso con un tiempo de contacto de 30 s. PVP-I al 5%, mostró una inactivación de SARS-CoV-2 >90% a <99.9% en un tiempo de contacto mínimo de 30 s, a diferencia de los 3 enjuagues orales que incluían H₂O₂ al 1.5%, los cuales alcanzaron la misma inactivación hasta un tiempo de contacto de 1 min. Se requieren estrategias adicionales para disminuir la transmisión.</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Listerine Ultra (Eucalipto al 0.092%, Mentol al 0.042%, Salicilato de metilo al 0.06% y Timol al 0.064%). • Equate (Eucalipto al 0.092%, Mentol al 0.042%, Salicilato de metilo al 0.06% y Timol al 0.064%). • Antiseptic Mouthwash (Eucalipto al 0.092%, Mentol al 0.042%, Salicilato de metilo al 0.06% y Timol al 0.064%). • Betadine 5% (PVP-I al 5%). <p>Todos fueron expuestos a periodos de contacto de 30s, 1 y 2 min.</p>	
Pelletier <i>et al.</i> , (2020)	Stock de SARS-CoV-2, cepa USA-WA1/2020, mediante cultivo en células Vero 76. 96 Cultivos celulares Vero 7.	<p>Se evaluaron 3 antisépticos nasales y 3 orales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antisépticos nasales de PVP-I al 5%, al 2.5% y al 1%. • Antisépticos orales de PVP-I a 3%, 1.5% y 1%. <p>Las concentraciones de cada solución se diluyeron 1:1. El etanol a 70% se probó en paralelo como control positivo y el agua solo como control de virus. Todos los agentes fueron expuestos a un periodo de contacto de 60 s.</p>	Todas las concentraciones de antisépticos nasales y antisépticos de enjuague oral evaluados inactivaron completamente el SARS-CoV-2. Las soluciones antisépticas de PVP-I nasales y orales son efectivas para inactivar el SARS-CoV-2 en una variedad de concentraciones después de tiempos de exposición de 60 s. Las formulaciones probadas pueden ayudar a reducir la transmisión del SARS-CoV-2 para la descontaminación nasal, oral o de superficies en casos conocidos o sospechosos de COVID-19.

<p>Bidra <i>et al.</i>, (2020)</p>	<p>SARS-CoV-2, cepa USAWA1/2020, mediante cultivo en células Vero 76.</p>	<p>Povidona yodada acuosa (PVP-I) como único ingrediente activo. La PVP-I se probó en concentraciones diluidas de 0.5 %, 1 % y 1.5 %.</p>	<p>Todas las concentraciones probadas de PVP-I (0.5%, 1% y 1.5%) inactivaron completamente el SARS-CoV-2 dentro de los 15 s posteriores al contacto. El grupo control (etanol al 70 %) no pudo inactivar por completo el SARS-CoV-2 después de 15 s de contacto, pero pudo inactivar el virus a los 30 s de contacto. La actividad viricida estuvo presente en la concentración más baja de PVP-I al 0,5 % y en el tiempo de contacto más bajo de 15 s. Se justifica el uso de enjuague bucal previo con PVP-I como complemento del equipo de protección personal.</p>
<p>Bidra <i>et al.</i>, (2020)</p>	<p>SARS-CoV-2, cepa USAWA1/2020, mediante cultivo en células Vero 76.</p>	<p>PVP-I: concentraciones de 0.5%, 1.25% y 1.5%. H2O2: concentraciones de 1.5% y 3%. Etanol 70% y agua se evaluaron en paralelo como controles estándar positivo y negativo. Todas las muestras se analizaron en períodos de contacto de 15 segundos y 30 segundos.</p>	<p>El enjuague antiséptico oral con PVP-I en las 3 concentraciones inactivó por completo el SARS-CoV-2 después de 15 y 30 s de contacto. H2O2 al 1.5% y 3.0% mostraron actividad virucida mínima después de 15 y 30 s de tiempo de contacto. El enjuague previo al procedimiento con PVP-I de 0.5 % a 1.5 % puede ser preferible al H2O2 durante la pandemia de COVID-19.</p>

Jain <i>et al.</i> , (2021)	Stock de SARS-CoV-2 mediante el cultivo en células VeroE6.	<ul style="list-style-type: none"> • CHX al 0.2% y 0.12%. • PVP-I al 2 % se diluyó para lograr una concentración eficaz del 1 %. <p>Todas las muestras se incubaron durante 30 y 60 s.</p>	CHX al 0.2 % inactivó más del 99.9 % de SARS-CoV-2, en un tiempo de contacto de 30 s, lo que se consideró de mayor eficacia que la PVP-I utilizada durante 30 y 60 s. Ambos compuestos tienen actividad viricida contra SARS-CoV-2.
Hassandarvish <i>et al.</i> , (2020)	La reserva de virus SARS-CoV-2 (SARS-COV-2/MY/UM/6-3; TIDREC) se preparó infectando monocapas de células Vero E6.	<ul style="list-style-type: none"> • PVP-I al 0.5% • PVP-I al 1% <p>Tiempos de contacto de 15 , 30 y 60 s.</p>	El efecto de 15-60 s de incubación con PVP-I al 0.5-1 % inactivó el SARS-CoV-2 >99.99 %. PVP-I al 1% logró una reducción de >5 log ₁₀ en los títulos virales a los 15, 30 y 60 segundos. PVP-I al 0,5 % demostró una muerte >4 log ₁₀ a los 15 s y una muerte >5 log ₁₀ a los 30 y 60 s. PVP-I está ampliamente disponible y podría integrarse en las medidas de control de infecciones durante el tratamiento dental.
Anderson <i>et al.</i> , (2020)	Stock de SARS-CoV-2 (hCoV-19/ Singapore/2/2020) mediante el cultivo en células Vero-E6 (American Type Culture Collection).	<p>4 productos de PVP-I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solución antiséptica (PVP-I 10%). • Limpiador de piel (PVP-I 7.5%). • Enjuague bucal (PVP-I 1%). • Spray para la garganta (PVP-I 0.45%). <p>Los 4 productos se analizaron en un período de contacto de 30 segundos.</p>	Los 4 productos lograron $\geq 99,99\%$ actividad viricida contra SARS-CoV-2, correspondiente a una reducción de $\geq 4 \log_{10}$ del título del virus, dentro de los 30 s posteriores al contacto. Los productos basados en PVP-I están ampliamente disponibles y podrían integrarse en las medidas de control de infecciones en entornos hospitalarios y comunitarios.

<p>Ashish <i>et al.</i>, (2021)</p>	<p>Stock de SARS-CoV-2 mediante cultivos en células VeroE6.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CHX al 0.2% y 0.12%. • PVP-I al 2% diluida para lograr una concentración al 1%. <p>Todas las muestras se analizaron en períodos de contacto de 30 y 60 segundos.</p>	<p>CHX al 0.2 % inactivó más del 99.9 % del virus SARS- CoV-2, en un tiempo de contacto mínimo de 30 s, con mayor eficacia que la PVP-I utilizada durante 30 y 60 segundos; sin embargo, ambos compuestos probados tienen actividad viricida contra SARS-CoV-2.</p>
<p>Xu <i>et al.</i>, (2021)</p>	<p>Stock de SARS-CoV-2 derivado de un clon infeccioso (cepa USA_WA1/2020) mediante cultivos en células Vero E6, HEK293T y HeLa que expresan la enzima convertidora de angiotensina 2 humana.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Listerine (Etanol al 20-30%, timol 0.064%, salicilato de metilo 0,06%, mentol (racementol) 0.042%, eucaliptol 0.092%). • CHX al 0.12%. • H2O2 al 1.5%. • PVP-I al 10%. <p>Todos las muestras se analizaron en un periodo de contacto de 20s y 2 hrs para determinar sus posibles efectos citotóxicos.</p>	<p>Listerine diluido al 6.3% y CHX diluido al 1.5% no afectaron la viabilidad y morfología celular. Colgate Peroxyl (H2O2) diluido al 0.1% y PVP-I al 10% afectaron significativamente la viabilidad y morfología celular después de 2 h exposición. El tratamiento con Listerine al 5% o CHX tuvo un efecto antiviral moderado, mientras que Colgate Peroxyl (H2O2) al 5% PVP-I al 5% inactivó completamente los virus. Todos los enjuagues bucales a niveles no citotóxicos mostraron actividad antiviral. Colgate Peroxyl (H2O2) y PVP-I tuvieron mayores efectos inhibidores sobre los virus que CHX o Listerine. A diferencia de las altas concentraciones de Colgate Peroxyl y povidona yodada, cuyas actividades antivirales se asociaron con citotoxicidad, concentraciones más altas de Listerine y CHX exhibieron potentes efectos antivirales sin citotoxicidad.</p>

ENSAYOS CLÍNICOS QUE HAN EVALUADO LA EFICACIA DE PVP-I SOBRE SARS-COV-2

Respecto a los ensayos clínicos, Chaudhary et al., (2021) demostraron que un enjuague con PVP-I al 0.5% durante 60 s logró una reducción media de 61 a 89% de la carga viral a los 15 min, y una reducción de 70 a 97% a los 45 min (Tabla 2). En un ensayo clínico controlado aleatorizado realizado por Elzein et al., (2021) se identificó que hacer un enjuague con PVP-I al 1% reduce significativamente la carga viral intraoral en sujetos positivos para SARS-CoV-2 (Tabla 2). Un estudio por Khan et al., (2020), sugiere utilizar gotas nasales de PVP-I al 0.5%, además de enjuagues bucales con PVP-I al 0.5% durante 30 s; sin embargo, la reducción de la carga viral y el período de tiempo durante el cual permanece la antisepsia debe investigarse mediante varios estudios controlados aleatorios (Tabla 2). Por otro lado, Zarabanda et al., (2022), que estudiaron el uso de irrigación y spray nasal en distintas concentraciones (PVP-I 0.5 % o PVP-I al 2.0 %) en comparación con solución salina al 0.9%, concluyeron que ni la solución salina ni la PVP-I fueron eficaces para reducir la replicación viral después de una sola administración de la terapia. Sin embargo, el grupo de PVP-I al 2.0% demostró una mejoría estadísticamente significativa en todos los síntomas: fiebre, escalofríos, fatiga, olfato, sabor, congestión y dolor de garganta con el tiempo. Otro estudio similar por Arefin *et al.*, (2022), confirma la supuesta eficacia de la PVP-I en el aclaramiento nasofaríngeo del SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19.

En un ensayo controlado aleatorizado por Seet *et al.*, (2022), compararon la frecuencia de infección por SARS-CoV-2 mediante el uso de hidroxiclороquina, PVPV-I en aerosol para la garganta, vitamina C e ivermectina, concluyó que los pacientes que aplicaron PVP-I en aerosol, fueron menos sintomáticos (14 %) en comparación con las otras intervenciones (hidroxiclороquina 20 %, ivermectina 22 %, combinación de zinc/vitamina C 18% y vitamina C 20 %). Respecto al tiempo en que es eficaz la PVP-I, Seneviratne et al., (2020), realizaron un ensayo para comparar PVP-I, H₂O₂, CPC y agua estéril, y encontraron que el tamaño del efecto de la disminución de la carga salival con el enjuague bucal CPC y PVP-I se mantuvo en los puntos de tiempo de 3 y 6 h después del enjuague en comparación con los pacientes del grupo de control.

Tabla 2. Estudios clínicos que han evaluado la eficacia de PVP-I contra SARS-CoV-2.

Autores y año	País Tamaño y tipo de muestra	Características de las sustancias probadas y protocolo	Conclusiones
Chaudhary <i>et al.</i> , (2021)	201 pacientes: asintomáticos (127), presintomáticos (18), postsintomáticos (15) y sintomáticos (41). 41 individuos sintomáticos fueron incluidos en un estudio aleatorizado, triple ciego. 19 hombres y 82 mujeres de entre 21 y 80 años.	Se asignaron en grupos aleatorios y se les indicó que se enjuagaran con 15 ml de: <ul style="list-style-type: none"> • Solución salina • H2O2 al 1% • CHX al 0.12% • PVP-I al 0.5%. Todos los pacientes realizaron un enjuague bucal con su respectivo enjuague durante 60 s. Se tomó una muestra de saliva 15 y 45 mins después del enjuague.	Los 4 enjuagues redujeron la carga viral en un 61-89% a los 15 mins y en un 70-97% a los 45 mins. El grado de reducción se correlacionó significativamente con la carga viral inicial. Ni la reducción de 15 minutos de la carga viral ni la persistencia de la reducción a los 45 minutos difirieron entre los enjuagues bucales.

<p>Elzein <i>et al.</i>, (2021)</p>	<p>61 pacientes positivos a COVID-19 confirmados por laboratorio a través de hisopos nasofaríngeos. divididos en 3 grupos.</p> <p>36 mujeres y 25 hombres de entre 17 y 85 años.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo control (n=9): Agua destilada 15 ml. • Grupo de CHX al 0.2% (n=25). • Grupo de PVP-I al 1% (n=27). <p>Todos los pacientes hicieron un gargarismo durante 30 s.</p> <p>Las muestras de saliva se recolectaron antes y 5 minutos después del enjuague bucal.</p>	<p>Se observó una diferencia significativa entre el lavado con agua destilada y cada una de las 2 soluciones (CHX y PVP-I). No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que usaron CHX al 0.2 % y PVP-I al 1%.</p> <p>Las soluciones orales de CHX al 0.2% y PVP-I al 1% efectivas contra el SARS-CoV-2 salival en tratamientos dentales por lo que se debe considerar su uso como estrategia preventiva para reducir la propagación de COVID-19 durante la práctica dental.</p>
<p>Khan <i>et al.</i>, (2020)</p>	<p>315 pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19, además de personal de la salud en contacto con pacientes con COVID-19. 165 hombres y 150 mujeres de 18 a >45 años.</p>	<p>A todos los pacientes se les dio un enjuague de PVP-I al 0.5% preparada a partir de una solución de PVP-I al 10%. Se indicó a los pacientes que se colocaran 4-5 gotas de PVP-I al 0.5% en la nariz e hicieran un enjuague con PVP-I al 0.5% 10ml durante 30 s y luego un gargarismo por 30 s.</p>	<p>El paciente y el personal sanitario toleraron la PVP-I al 0.5%. No se observó alergia. Se propone el uso de PVP-I al 0.5% en trabajadores sanitarios y sus pacientes para minimizar el riesgo de propagación de la enfermedad.</p>

<p>Zarabanda <i>et al.</i>, (2021)</p>	<p>35 pacientes. aleatorizados dentro de los 5 días posteriores a la prueba positiva de COVID-19.</p> <p>17 hombres y 18 mujeres con una edad media de 43,2 años.</p>	<p>Los participantes fueron aleatorizados para recibir aerosoles nasales que contenían:</p> <p>Placebo (solución salina al 0.9 %).</p> <p>PVP-I al 0.5 %</p> <p>PVP-I al 2.0 %.</p> <p>Se tomaron hisopos nasofaríngeos para el análisis al inicio del estudio, 1 hora después de la aplicación de PVP-I (dos aplicaciones por fosa nasal) y 3 días después de la aplicación de PVP-I (20 aplicaciones por fosa nasal).</p>	<p>Ni la solución salina ni la PVP-I fueron eficaces para reducir la replicación viral después de una sola administración de terapia. Sin embargo, el grupo de PVP-I al 2.0% demostró una mejoría estadísticamente significativa en todos los síntomas: fiebre, escalofríos, fatiga, olfato, sabor, congestión y dolor de garganta con el tiempo, sin embargo, también informó una alta tasa de ardor nasal. Los aerosoles nasales de solución salina y PVP-I de baja concentración son bien tolerados.</p>
--	---	---	---

<p>Arefin <i>et al.</i>, (2022).</p>	<p>189 casos confirmados de COVID-19.</p> <p>59 hombres y 30 mujeres con una edad media de 43,98 años.</p>	<p>189 casos confirmados de COVID-19 aleatorizados en 7 grupos: 27 pacientes en cada grupo.</p> <p>Grupo control: agua destilada</p> <p>Irrigación nasal con: PVP-I al 0.4%, 0.5% y 0.6%.</p> <p>Spray Nasal con PVP-I al 0-5% y 0.6%.</p> <p>La eliminación nasofaríngea del SARS-CoV-2 se probó después de la aplicación única de irrigación nasal o spray de PVP-I se compararon con los controles.</p>	<p>Se observó una proporción estadísticamente significativa de aclaramiento nasofaríngeo con todas las concentraciones para irrigación nasal de PVP-I y spray nasal de PVP-I en comparación con los controles. La irrigación nasal con PVP-I al 0,5 % fue significativamente mejor que el spray nasal al 0,5 % para la eliminación viral y tuvo el aclaramiento nasofaríngeo más alto entre todas las concentraciones.</p> <p>Se recomienda el uso profiláctico de PVP-I tanto en la nasofaringe como en la orofaringe para la prevención de COVID-19.</p>
--------------------------------------	--	--	--

<p>Seet <i>et al.</i>, (2021)</p>	<p>Trabajadores migrantes sanos en cuarentena en un gran dormitorio de varios pisos en Singapur.</p> <p>21-60 años.</p>	<p>40 grupos (cada uno definido como pisos individuales del dormitorio) se asignaron al azar para recibir un régimen de:</p> <p>Profilaxis de hidroxiclороquina oral (400 mg una vez, seguido de 200 mg/día el resto de los días).</p> <p>Ivermectina oral (12 mg dosis única).</p> <p>PVP-I aerosol para la garganta (3 veces al día, 270 mg/día).</p> <p>Combinación oral de zinc (80 mg/día)/vitamina C (500 mg/día).</p> <p>Vitamina C oral, 500 mg/día.</p> <p>Todos los protocolos se indicaron por 42 días, excepto el grupo de Ivermectina oral cuya dosis fue única.</p>	<p>La frecuencia de infección por SARS-CoV-2 fue significativamente menor en los participantes que recibieron hidroxiclороquina (212 de 432 participantes, 49 %) y aerosol para la garganta con PVP-I (338 de 735 participantes, 46 %), en comparación con vitamina C (433 de 619 participantes, 70%). Los hombres que recibieron ivermectina tuvieron menos infecciones sintomáticas en comparación con la vitamina C. Los hombres del grupo de PVP-I fueron menos sintomáticos (14 %) en comparación con las otras intervenciones (hidroxiclороquina 20 %, ivermectina 22 %, combinación de zinc/vitamina C 18% y vitamina C 20 %). Se recomienda la profilaxis con PVP-I para reducir la infección por SARS-CoV-2 en hombres jóvenes y sanos.</p>
-----------------------------------	---	---	--

Seneviratne <i>et al.</i> , (2020)	16 pacientes positivos a SARS-CoV-2. 15 hombres y 1 mujer.	Se dividieron en 4 grupos: <ul style="list-style-type: none"> • Grupo 1 (n=4): 5 ml de Betadine Gargle and Mouthwash de 10 mg diluido con 5 ml de agua). • Grupo 2 (n=6): 15 ml de enjuague bucal CHX al 0.2% sin diluir. • Grupo 3 (n=4): 20 ml de CPC al 0.075%). • Grupo control (n=2): 15 ml de agua estéril como grupo control. Se tomaron muestras de saliva basal, saliva 5 mins, 3 y 6 hrs después del enjuague.	La comparación de los valores salivales de los pacientes dentro de cada grupo a los 5 min, 3 hrs y 6 hrs no mostró diferencias significativas. El tamaño del efecto de la disminución de la carga salival con el enjuague bucal de CPC y PVP-I se mantuvo en los puntos de tiempo de 3 y 6 hrs después del enjuague en comparación con los pacientes del grupo de control. El uso de enjuagues bucales con CPC y PVP-I pueden ser útiles como enjuague previo al procedimiento para ayudar a reducir la transmisión de COVID-19.
------------------------------------	---	--	---

EFFECTOS CITOTÓXICOS Y TOLERANCIA

En la mucosa oral y nasal, la PVP-I es tóxica en concentraciones superiores al 2.5% y 5%, respectivamente, aunque las formulaciones comerciales no alcanzan estas concentraciones (Bernal *et al.*, 2022). El uso prolongado en concentraciones del 1% al

1.25% no irrita las mucosas, ni causa decoloración de dientes/lengua o cambios en la sensación del gusto, no produce efectos adversos como ocurre con otros antisépticos bucales (Sato *et al.*, 2014; Shankar *et al.*, 2020). Se puede administrar de forma segura durante cinco meses en la cavidad nasal y seis meses en la cavidad oral. No se ha demostrado que su aplicación afecte la función tiroidea, pero se ha observado un aumento de la hormona estimulante de la tiroides en suero en individuos sometidos a tratamiento prolongado con PVP-I (24 semanas) (Chopra *et al.*, 2021). Está contraindicado la implementación de este antiséptico en pacientes con enfermedad tiroidea activa, embarazo, lactancia, alergia anafiláctica al yodo y pacientes que reciben terapia con yodo radiactivo (Bernal *et al.*, 2022).

CONCLUSIÓN

Las vacunas de diversos laboratorios farmacéuticos que han sido distribuidas sin duda han reducido el número de hospitalizaciones, muertes e incidencia de contagios, demostrando ser la herramienta más eficaz para combatir la pandemia por COVID-19, sin embargo, los métodos de desinfección seguirán desempeñando un papel importante y aún deben ponerse en práctica para controlar las transmisiones, ya sea de persona a persona o mediante objetos contaminados. Si bien los aerosoles nasales y los enjuagues bucales preoperatorios no pueden reemplazar el uso del equipo de barreras de protección (batas, máscaras, gafas protectoras y guantes), el uso de antiseptia nasal y bucal tiene el potencial de ser útil para combatir el SARS-CoV-2. En la actualidad, los estudios *in vitro* y los ensayos clínicos sobre el efecto virucida de PVP-I contra el SARS-CoV-2 son limitados. Por lo que se necesita más investigación para demostrar la eficacia y la seguridad para implementar protocolos o guías de práctica clínica tanto en la atención odontológica como médica frente al SARS-CoV-2 u otros microorganismos emergentes. Adicionalmente, es imprescindible que los profesionales de la salud estén actualizados en el control de infecciones, más aún en pandemias como la del COVID-19, donde el uso de antisépticos podría ser de gran ayuda para prevenir la propagación del SARS-CoV-2.

REFERENCIAS

- Anderson, D.E., Sivalingam, V., Kang, A.E.Z., Ananthanarayanan, A., Arumugam, H., Jenkins, T.M., Hadjiat, Y., Eggers, M. (2020), Povidone-Iodine Demonstrates Rapid In Vitro Virucidal Activity Against SARS-CoV-2, The Virus Causing COVID-19 Disease. *Infect Dis Ther* 9(3):669-675.
- Arefin, M.K., Rumi, S.K.N.F., Uddin, A.K.M.N., Banu, S.S., Khan, M., Kaiser, A., Chowdhury, J.A., Khan, M.A.S., Hasan, M.J. (2022), Virucidal effect of povidone iodine on COVID-19 in the nasopharynx: an open-label randomized clinical trial. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 74(2):2963-2967
- Bidra, A.S., Pelletier, J.S., Westover, J.B., Frank, S., Brown, S.M., Tessema, B. (2020), Rapid In-Vitro Inactivation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Using Povidone-Iodine Oral Antiseptic Rinse. *J Prosthodont.* 29(6):529-533.
- Bidra, A.S., Pelletier, J.S., Westover, J.B., Frank, S., Brown, S.M., Tessema, B. (2020), Comparison of In Vitro Inactivation of SARS CoV-2 with Hydrogen Peroxide and Povidone-Iodine Oral Antiseptic Rinses. *J Prosthodont* 29(7):599-603.
- Burton, M.J., Clarkson, J.E., Goulao, B., Glenney, A.M., McBain, A.J., Schilder, A.G., Webster, K.E., Worthington, H.V. (2020), Antimicrobial mouthwashes (gargling) and nasal sprays administered to patients with suspected or confirmed COVID-19 infection to improve patient outcomes and to protect healthcare workers treating them. *Cochrane Database Syst Rev* 16:9(9):CD013627.
- Castro Ruiz, C., Vergara Buenaventura, A. (2020), Povidone-Iodine Solution: A Potential Antiseptic to Minimize the Risk of COVID-19? A Narrative Review. *J Int Soc Prev Community Dent* 19:10(6):681-685.
- Chaudhary, P., Melkonyan, A., Meethil, S., Saraswat, D.L., Hall, J., Cottle, M., Wenzel, N., Ayouty, S., Bense, Casanova, F. (2021), Estimating salivary carriage of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in nonsymptomatic people and efficacy of mouthrinse in reducing viral load: A randomized controlled trial. *Journal of the American Dental Association* 152(11):903-908.

- Chopra, A., Sivaraman, K., Radhakrishnan, R., Balakrishnan, D., Narayana, A. (2021), Can povidone iodine gargle/mouthrinse inactivate SARS-CoV-2 and decrease the risk of nosocomial and community transmission during the COVID-19 pandemic? An evidence-based update. *Jpn Dent Sci Rev* 57:39-45.
- Committee for the Japanese Respiratory Society Guidelines in Management of Respiratory. (2004), Prevention of hospital-acquired pneumonia (strategies for prevention of hospital-acquired infections). *Respirology* 9:48-50.
- Diomedi, A., Chacón, E., Delpiano, L., Hervé, B., Jemenao, I., Medel, M., Quintanilla, M., Riedel, G., Tinoco, J., Cifuentes, M. (2017). Antisépticos y desinfectantes: apuntando al uso racional. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud, Sociedad Chilena de Infectología. *Revista chilena de infectología* 34(2), 156-174.
- Eggers, M., Eickmann, M., Kowalski, K. (2015), Povidone-iodine hand wash and hand rub products demonstrated excellent in vitro virucidal efficacy against Ebola virus and modified vaccinia virus Ankara, the new European test virus for enveloped viruses. *BMC Infect Dis* 15, 375.
- Eggers, M., Eickmann, M., Zorn, J. (2015), Rapid and Effective Virucidal Activity of Povidone-Iodine Products Against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) and Modified Vaccinia Virus Ankara (MVA). *Infect Dis Ther* 4(4):491-501.
- Elzein, R.F., Abdel-Sater, S., Fakhreddine, P., Abi Hanna, R., Feghali, H., Hamad, Ayoub F. (2021), In vivo evaluation of the virucidal efficacy of Chlorhexidine and Povidone-iodine mouthwashes against salivary SARS-CoV-2. A randomized-controlled clinical trial. *Journal of Evidence Based Dental Practice* 101584.
- Gandhi, G., Thimmappa, L., Upadhya, N., Carnelio, S. (2022), Could mouth rinses be an adjuvant in the treatment of SARS-CoV-2 patients? An appraisal with a systematic review. *International journal of dental hygiene* 20(1):136-144.
- Guerrero Bernal, C.G., Reyes Uribe, E., Salazar Flores, J., Varela Hernández, J.J., Gómez Sandoval, J.R., Martínez Salazar, S.Y., Gutiérrez Maldonado, A.F., Aguilar Martínez,

- J., Lomelí Martínez, S.M. (2022) Oral Antiseptics against SARS-CoV-2: A Literature Review. *Int J Environ Res Public Health* 19(14):8768.
- Hassandarvish, P., Tiong, V., Mohamed, N.A., Arumugam, H., Ananthanarayanan, A., Qasuri, M. (2020), In vitro virucidal activity of povidone iodine gargle and mouthwash against SARS-CoV-2: implications for dental practice. *Br Dent J* 10:1e4.
- Jain, A., Grover, V., Singh, C., Sharma, A., Das, D. K., Singh, P., Thakur, K. G., Ringe, R. P. (2021). Chlorhexidine: An effective anticovid mouth rinse. *Journal of Indian Society of Periodontology* 25(1):86-88.
- Jain, A., Grover, V., Singh, C., Sharma, A., Das, D.K., Singh, P. (2021), Chlorhexidine:an effective anticovid mouth rinse. *J Indian Soc Periodontol* 25:86e8.
- Khan, M.M., Parab, S.R., Paranjape, M. (2020), Repurposing 0.5% povidone iodine solution in otorhinolaryngology practice in Covid 19 pandemic. *American journal of otolaryngology* 41(5):102618.
- Lepelletier, D., Maillard, J.Y., Pozzetto, B., Simon, A. (2020) Povidone Iodine: Properties, Mechanisms of Action, and Role in Infection Control and *Staphylococcus aureus* Decolonization. *Antimicrob Agents Chemother* 20:64(9):e00682-20.
- Lomelí Martínez, S. M., Gómez Sandoval, J. R. (2022), Enjuagues antisépticos bucales como medida de control frente a la transmisión de SARS-CoV-2 en la atención odontológica. *Salud Pública De México* 64(2):231-232.
- Meyers, C.R., Robison, J., Milici, S., Alam, D., Quillen, D., Goldenberg, R., Kass. (2021), Lowering the transmission and spread of human coronavirus. *Journal of Medical Virology* 93(3):1605-1612.
- Pelletier, J.S., B. Tessema, S. Frank, J.B. Westover, S.M. Brown, and J.A. Capriotti. (2021), Efficacy of povidone-iodine nasal and oral antiseptic preparations against severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Ear, Nose & Throat Journal* 100(2):192S-196S.
- Sato, S., Miyake, M., Hazama, A., Omori, K. (2014), Povidone-iodine-induced cell death in cultured human epithelial HeLa cells and rat oral mucosal tissue. *Drug Chem Toxicol* 37, 268-275.

- Sauerbrei, A. (2020), Bactericidal and virucidal activity of ethanol and povidone-iodine. *Microbiologyopen* 9(9):e1097.
- Seneviratne, C. J., Balan, P., Ko, K.K.K., Udawatte, N. S., Lai, D., Ng, D.H.L., Sim, X.Y.J. (2020). Efficacy of commercial mouth-rinses on SARS-CoV-2 viral load in saliva: randomized control trial in Singapore. *Infection*.
- Shankar, S., Saha, A., Jamir, L., Kakkar, R. (2020), Protection at Portal of Entry (PPE) with Povidone Iodine for COVID-19. *Int J Med Public Health* 10:166-168.
- Stathis, C., Victoria, N., Loomis, K., Nguyen, S.A., Eggers, M., Septimus, E., Safdar, N. (2021), Review of the use of nasal and oral antiseptics during a global pandemic. *Future Microbiol* 16(2):119-130.
- World Health Organization. Available online: <https://covid19.who.int> (accessed on 4 December 2022).
- Xu, C., Wang, A., R. Hoskin, E., Cugini, C., Markowitz, K.L., Chang, T.H., Fine, D. (2021). Differential Effects of Antiseptic Mouth Rinses on SARS-CoV-2 Infectivity In Vitro. *Pathogens* 10:272.
- Zarabanda, D., Vukkadala, N., Phillips, K.M., Qian, Z.J., Mfuh, K.O., Hatter, M.J., Lee, I.T., Rao, V.K., Hwang, P.H., Domb, G., Patel, Z.M., Pinsky, B.A., Nayak, J.V. (2022), The Effect of Povidone-Iodine Nasal Spray on Nasopharyngeal SARS-CoV-2 Viral Load: A Randomized Control Trial. *Laryngoscope*. 132(11):2089-2095.
- Zhu, F., Zhong, Y., Ji, H., Ge, R., Guo, L., Song, H., Wu, H., Jiao, P., Li, S., Wang, C. (2022), ACE2 and TMPRSS2 in human saliva can adsorb to the oral mucosal epithelium. *J Anat* 240:398-409.

SARAH MONSERRAT LOMELÍ-MARTÍNEZ. Departamento de Ciencias Médicas y de la Vida, Centro Universitario de la Ciénega, Universidad de Guadalajara (CUCIENEGA- UdeG) Ocotlán, Jalisco, México.

CRISTIAN GABRIEL GUERRERO-BERNAL. Departamento de Clínicas Odontológicas Integrales, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara (CUCS-UdeG), Guadalajara Jalisco, México.

ADRIÁN FERNANDO GUTIÉRREZ MALDONADO. Departamento de Ciencias Médicas y de la Vida, Centro Universitario de la Ciénega, Universidad de Guadalajara (CUCIENEGA- UdeG) Ocotlán, Jalisco, México.

MARIO ALBERTO ALARCÓN-SÁNCHEZ. Programa de Doctorado en Biología Molecular en Medicina, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara (CUCS-UdeG), Guadalajara Jalisco, México. 4. Instituto de Investigación en Odontología, Departamento de Clínicas Dentales Integradas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara (CUCS-UdeG), Guadalajara Jalisco, México.

JUAN JOSÉ VARELA-HERNÁNDEZ. Departamento de Ciencias Médicas y de la Vida, Centro Universitario de la Ciénega, Universidad de Guadalajara (CUCIENEGA-UdeG) Ocotlán, Jalisco, México.