



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmologia



Artículo original

Ácido hipocloroso como antiséptico en la atención al paciente con sospecha de infección por COVID-19

M. Gessa-Sorroche^{a,*}, I. Relimpio-López^b, S. García-Delpech^c y J.M. Benítez-del-Castillo^d

^a Unidad de Córnea y Superficie Ocular, Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Clínica Miranza Virgen de Luján, Sevilla, España

^b Unidad de Retina quirúrgica, Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Clínica Amiras, Hospital Viamed Santa Ángela de la Cruz, Sevilla, España

^c Clínica Aiken, Valencia, España

^d Unidad de Córnea y Superficie Ocular, Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Instituto Castroviejo, Clínica Rementería, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de octubre de 2020

Aceptado el 27 de enero de 2021

On-line el 6 de octubre de 2021

Palabras clave:

Ácido hipocloroso

Antiséptico

SARS-CoV-2

COVID-19

Conjuntivitis

Virucida

RESUMEN

Propósito: El virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, se transmite por aerosoles o por contacto con superficies infectadas. La ruta de entrada al cuerpo se produce a través de la mucosa nasal, oral o conjuntival. El personal sanitario debe usar medidas de protección efectivas a la entrada del virus en mucosas, tanto filtros físicos como antisépticos. Uno de los antisépticos usados en oftalmología, formulado a base de ácido hipocloroso al 0,01%, consideramos que podría tener acción virucida frente al virus SARS-CoV-2. El objetivo del estudio fue revisar la evidencia científica sobre la actividad virucida del ácido hipocloroso frente al SARS-CoV-2.

Métodos: Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos de Pubmed y Web of Science para identificar artículos relevantes sobre la actividad virucida del ácido hipocloroso en diferentes concentraciones, publicados hasta el 4 de octubre de 2020.

Resultados: La búsqueda arrojó un total de 20 artículos. Los estudios analizados mostraron pruebas de la eficacia virucida del ácido hipocloroso, a una concentración del 0,01%, frente al SARS-CoV-2, así como frente a otros virus.

Conclusiones: El ácido hipocloroso al 0,01% podría actuar como antiséptico eficaz frente al SARS-CoV-2, creando una barrera protectora sobre las mucosas para evitar la entrada del virus y el desarrollo de la infección COVID-19. El producto puede ser aplicado en ojos, nariz y boca, sin efectos nocivos. Por ello, consideramos necesario valorar su uso en el protocolo de atención sanitaria al paciente en consultas de oftalmología, así como recomendar su uso a la población general para disminuir la carga viral y/o evitar transmisión de la infección. No obstante, se requerirían estudios adicionales *in vivo* para confirmar su acción virucida.

© 2021 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariagessasorroche@gmail.com (M. Gessa Sorroche).

<https://doi.org/10.1016/j.oftal.2021.01.012>

0365-6691/© 2021 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Hypochlorous acid as an antiseptic in the care of patients with suspected COVID-19 infection

A B S T R A C T

Keywords:
Hypochlorous acid
Antiseptic
SARS-CoV-2
COVID-19
Conjunctivitis
Virucidal

Purpose: The SARS-CoV-2 virus, which causes COVID-19 disease, is transmitted by aerosols or by contact with infected surfaces. The route of entry to the body is through the nasal, oral or conjunctival mucosa. Health workers must use effective protection measures against the entry of the virus into mucous membranes, both physical and antiseptic filters. There is an antiseptic used in Ophthalmology that we believe could have virucidal action against the SARS-CoV-2 virus, formulated based on 0.01% hypochlorous acid.

Methods: An exhaustive search has been carried out in the databases of Pubmed and Web of Science to identify relevant articles on the virucidal activity of hypochlorous acid in different concentrations until October 4, 2020.

Results: There is evidence of the virucidal efficacy of 0.01% hypochlorous acid against SARS-CoV-2. According to the different scientific publications reviewed, hypochlorous acid has virucidal efficacy against different viruses, among them, SARS-CoV-2.

Conclusions: The 0.01% hypochlorous acid could act as an effective antiseptic against SARS-CoV-2, exerting a barrier on the mucosa to prevent COVID-19 infection. It can be used on the eyes, nose and mouth. We consider it necessary to assess its use in the protocol for patient health care in ophthalmology consultations, as well as to recommend its use to the general population to reduce viral load and / or prevent transmission of infection. Additional in vivo studies would be required to confirm its antiseptic action.

© 2021 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La rápida propagación y capacidad de infección del virus SARS-CoV-2 nos obliga a estar en constante búsqueda de medidas de protección. La transmisión se produce por aerosoles o por el contacto con superficies infectadas¹. La ruta de entrada hacia el interior del organismo es a través de la mucosa nasal, oral o conjuntival². Una de las vías de transmisión del SARS-CoV-2 es a través de la lágrima y puede producir como síntoma, conjuntivitis^{3,4}. Los estudios *in vitro* e *in vivo* han demostraron que el ojo puede tener un doble propósito para el establecimiento de la infección. Por un lado, serviría como puerta de entrada y por otro, como lugar de replicación de virus como se ha visto que ocurre con los virus respiratorios⁵.

La revista *The Lancet*, publicó en 2020 la primera revisión sistemática y metaanálisis abordando el tema de las manifestaciones o complicaciones oculares por infección por SARS-CoV-2 y la positividad mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) de muestras de lágrimas o secreciones conjuntivales⁶. El metaanálisis mostró que en pacientes con COVID-19, el 3,17% presentaban manifestación ocular, pero solo el 1,94% de los mismos, tenían una RT-PCR positiva del frotis conjuntival. Sin embargo, a pesar de la presencia del virus en el líquido ocular, solo el 33,3% de los pacientes mostraba signos de conjuntivitis/quemosis conjuntival u ojos rojos. Por otra parte, entre los pacientes con conjuntivitis/ojos rojos asociados a COVID-19, solo el 28,65% mostró evidencia de la presencia del virus en el líquido ocular. Es decir, la no aparición de síntomas oculares no significa que

el virus no esté presente en el líquido ocular o que la aparición de síntomas oculares esté relacionada con la presencia del virus⁶.

Existen otros estudios internacionales no incluidos en la anterior revisión, como el de Xia et al.⁷, en el que analizaron prospectivamente la presencia de SARS-CoV-2 en lágrima y secreción conjuntival de pacientes con COVID-19. En sus análisis, solo aislaron el virus en la lágrima de un paciente que presentaba conjuntivitis. Los pacientes sin síntomas oculares, tuvieron una RT-PCR negativa. No obstante, indican que la baja abundancia del virus en las secreciones lagrimales y conjuntivales no elimina el riesgo de transmisión a través del tejido conjuntival.

Frente a estos datos, se aconseja que los trabajadores sanitarios tomen las precauciones adecuadas independientemente de la presencia o ausencia de manifestaciones oculares, ya que la falta de protección ocular se ha asociado con un aumento del riesgo de transmisión del SARS-CoV-2⁸. Por ello, la Academia Americana de Oftalmología recomienda que los oftalmólogos tengan especial cuidado en la atención de los pacientes, dada la proximidad de la nariz y boca del paciente, durante la exploración oftalmológica y el riesgo de exposición a lágrimas que potencialmente pueden contener virus⁹.

Actualmente, para la adecuada protección del personal sanitario, únicamente se utilizan filtros físicos como gafas y máscaras. Pero, además de estas barreras físicas, se deberían buscar sustancias antisépticas capaces de eliminar el virus en la misma puerta de entrada como la mucosa conjuntival, oral y nasal para incrementar la protección frente al SARS-CoV-2. Una sustancia antiséptica es aquella que es capaz de destruir o inhibir la reproducción de microorganismos sobre

un tejido vivo. Un desinfectante desempeña la misma función, pero sobre una superficie inanimada¹¹.

Uno de los desinfectantes aprobados para la eliminación del SARS-CoV-2 es el ácido hipocloroso¹². El ácido hipocloroso resulta de la unión del óxido ácido de cloro (Cl^-) con agua (H_2O). Químicamente puede describirse como un ion no disociado de cloro dependiente del oxígeno, inestable y reactivo. La eficacia del ácido hipocloroso radica en su capacidad altamente oxidante. Es una especie reactiva de oxígeno, y es producido por macrófagos y neutrófilos, en lo que se conoce como «estallido respiratorio» durante la lucha contra los patógenos¹³. Tiene un amplio espectro, rapidez de acción y un amplio margen de seguridad, por lo que es usado para controlar y prevenir un gran número de infecciones de la piel y de las mucosas¹⁴. El ácido hipocloroso al 0,01% ha sido aprobado por la Agencia Australiana del Medicamento, la Australian Register of Therapeutics Goods (ARTG) como desinfectante eficaz frente al COVID-19¹⁵.

El objetivo de este estudio fue revisar la evidencia científica sobre la actividad virucida del ácido hipocloroso frente al SARS-CoV-2. Como la puerta de entrada del virus SARS-CoV-2 es a través de las mucosas, nuestro estudio resulta relevante por tratarse de una sustancia antiséptica para su uso en las mucosas nasal, oral y conjuntival.

Métodos

Estrategia de búsqueda de literatura científica

Los principales recursos utilizados para la búsqueda de literatura médica fueron las bases de datos PubMed y Web of Science. Se realizó una búsqueda exhaustiva de los estudios publicados en inglés o con resumen en inglés, hasta el 1 de octubre de 2020 para identificar información relevante sobre la actividad virucida del ácido hipocloroso en diferentes concentraciones. Las palabras clave utilizadas fueron: *hypochlorous acid*, *antiseptic*, *SARS-CoV-2*, *COVID-19*, *conjunctivitis* y *virucidal* que se utilizaron independientemente y en distintas combinaciones. Las listas de referencias de los artículos analizados también se consideraron como una fuente potencial de información.

Resultados

La búsqueda bibliográfica produjo un total de 20 artículos, de los que se extrajo la siguiente información.

Estudios sobre la actividad virucida del ácido hipocloroso

Existen datos publicados desde la época de los 60, donde Speir informaba de la posible actividad antiviral de los compuestos de sal de cloruro o haluro¹⁶.

Un estudio realizado por el Centro de Investigación en Sanidad Animal (IRTA-CReSA), en modelos celulares, demostró que el ácido hipocloroso es capaz de inhibir la replicación del SARS-CoV-2 a partir de los 30 s, con una capacidad virucida mayor a los 10 min.

Kim et al., probaron la eficacia del ácido hipocloroso a dosis bajas en la mucosa nasal, con actividad antibacteriana,

antifúngica y antiviral. Observó más del 99% de actividad bactericida o fungicida para todas las especies, excepto *Candida albicans*, en agua del grifo a pH 7,0 y 8,4. Además, logró una reducción de 3,2 log₁₀ en células expuestas al virus de la influenza humana A¹⁷.

En el estudio de Ramalingman et al., se infectaron diferentes células con virus ADN y ARN. Entre ellos, un coronavirus humano, el HCoV-229E, en células hepáticas. Encontraron que la inhibición viral por el ácido hipocloroso era un proceso intracelular y no un efecto directo del cloruro sobre las partículas virales o la absorción viral y que este proceso no se producía por citotoxicidad¹⁸.

Landa-Solis et al., observaron la completa inactivación del VIH-1 y la reducción de 3-log₁₀ en adenovirus tras 5 min de contacto y la completa inactivación cuando el contacto se producía durante 10 min, frente al ácido hipocloroso 20 ppm (0,002%)¹⁹.

Taharaguchi et al., estudiaron el efecto del ácido hipocloroso 60 ppm (0,006%) sobre virus de la hepatitis de ratón, virus Sendai, virus de la coriomeningitis linfocítica, *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella pneumotropica*, *Corynebacterium kutscheri*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. A los 5 min, la determinación de virus fue prácticamente nula²⁰.

Discusión

El ácido hipocloroso puede actuar como antiséptico eficaz frente a diferentes virus, según los diferentes estudios *in vitro* llevados a cabo. Por ello, ha sido aprobado por la Agencia Australiana del Medicamento para su uso como desinfectante frente al SARS-CoV-2, a la concentración del 0,01%¹⁵.

Los resultados de una investigación sobre el uso de HOCl al 0,01% como antiséptico de la superficie ocular, en la profilaxis de la inyección intravítrea (IVI), mostraron que la aplicación de HOCl al 0,01% en aerosol como enjuague, después de aplicar Betadine[®] al 5%, ofreció una mayor comodidad para el paciente¹⁰. Además, la cobertura antiséptica proporcionada por el HOCl al 0,01% *spray* fue igual o mejor que la del Betadine[®], ya que afecta a la mayoría de los patógenos comúnmente implicados en la endoftalmítis. En oftalmología disponemos de un *spray* ocular de ácido hipocloroso al 0,01% (concentración 100 ppm) comercializado como Ocucox[®] (Ocucox, BrillPharma, España) para el tratamiento de la blefaritis por disfunción de glándulas de Meibomio y para la asepsia ocular. Está clasificado como producto sanitario y su indicación es para tratar la blefaritis, aplicando un disco de algodón empapado del producto sobre la base de las pestañas y el párpado superior. Según su ficha técnica, no irrita los ojos, la nariz o la garganta, y no produce daño celular. No está descrita la duración de su efecto ni la dosis máxima a instilar, pero el producto desaparece bastante rápido (su efecto es inmediato, en menos de 1 min tiene la acción antiséptica) y la posología sería similar a la de los geles hidroalcohólicos aplicados para la desinfección de las manos. El ácido hipocloroso también se usa en procedimientos odontológicos, en otorrinolaringología, en la cavidad peritoneal, en dermatología y en implantes mamarios, en todos ellos con buena tolerancia.

En base a la evidencia científica encontrada sobre la acción virucida del ácido hipocloroso, a una concentración del 0,01%,

y a pesar de que todavía no está registrada su indicación como producto para la desinfección cutánea frente a la COVID-19, podría ser recomendable el uso del spray ocular (0,01%-100 ppm) como medida de protección adicional del personal sanitario, para la prevención de la infección por SARS-CoV-2, aplicado directamente en los ojos, la nariz y la boca antes de colocarse la mascarilla y gafas de protección, al igual que su uso, tras retirar las medidas físicas de protección o ante una posible exposición accidental. Incluso se podría valorar su recomendación en la población general para disminuir la carga viral y/o evitar la transmisión de la infección.

No obstante, serían necesarios más estudios clínicos *in vivo* para confirmar su efectividad y seguridad como virucida frente al SARS-CoV-2; así como de la duración máxima de su uso de forma continuada.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses con la divulgación.

BIBLIOGRAFÍA

- Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 2021;174:69-79.
- Li H, Wang Y, Ji M, Pei F, Zhao Q, Zhou Y, et al. Transmission Routes Analysis of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Case Report. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:1-11.
- Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province China. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138:575-8.
- Sitaula RK, Khatri A, Janani MK, Mandage R, Sadhu S, Madhavan HN, et al. Unfolding covid-19: Lessons-in-learning in ophthalmology. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:2807-20.
- Belser JA, Rota PA, Tumpey TM. Ocular Tropism of Respiratory Viruses. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2013;77:144-56.
- Sarma P, Kaur H, Kaur H, Bhattacharyya J, Prajapat M, Shekhar N, et al. Ocular Manifestations and Tear or Conjunctival Swab PCR Positivity for 2019-nCoV in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Electronic Journal.* 2020.
- Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020;92:589-94.
- Raboud J, Shigayeva A, McGeer A, Bontovics E, Chapman M, Gravel D, et al. Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: A multicentre investigation in Toronto, Canada. *PLoS One.* 2010:5.
- CDC. WHO. Important coronavirus updates for ophthalmologists. American Academy of Ophthalmology. 2020. p. 2021. [consultado 23 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.aao.org/headline/alert-important-coronavirus-context>.
- Balasopoulou A, Kokkinos P, Pagoulatos D, Plotas P, Makri OE, Georgakopoulos CD, et al. Symposium Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma - saving Treatments. *BMC Ophthalmol.* 2017;17:1.
- Mcdonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: Activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12:147-79.
- Block MS, Rowan BG. Hypochlorous Acid: A Review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020;78:1461-6.
- Epstein FH, Weiss SJ. Tissue Destruction by Neutrophils. *N Engl J Med.* 1989;320:365-76.
- Sakarya S, Gunay N, Karakulak M, Ozturk B, Ertugrul B. Hypochlorous acid: An ideal wound care agent with powerful microbicidal, antibiofilm, and wound healing potency. *Wounds.* 2014;26:342-50.
- Australian Government Department of Health Therapeutic Goods Administration. Disinfectants for use against COVID-19 in the ARTG for legal supply in Australia. *Ther Goods Adm.* 2020:1-32.
- Speir RW. Effect of Several Inorganic Salts on Infectivity of Mengo Virus. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1961;106:402-4.
- Kim HJ, Lee JG, Kang JW, Cho HJ, Kim HS, Byeon HK, et al. Effects of a low concentration hypochlorous acid nasal irrigation solution on bacteria, fungi, and virus. *Laryngoscope.* 2008;118:1862-7.
- Ramalingam S, Cai B, Wong J, Twomey M, Chen R, Fu RM, et al. Antiviral innate immune response in non-myeloid cells is augmented by chloride ions via an increase in intracellular hypochlorous acid levels. *Sci Rep.* 2018;8:1-11.
- Landa-Solis C, González-Espinosa D, Guzmán-Soriano B, Snyder M, Reyes-Terán G, Torres K, et al. Microcyn™: A novel super-oxidized water with neutral pH and disinfectant activity. *J Hosp Infect.* 2005;61:291-9.
- Taharaguchi M, Takimoto K, Zamoto-Niikura A, Yamada YK. Effect of weak acid hypochlorous solution on selected viruses and bacteria of laboratory rodents. *Exp Anim.* 2014;63:141-7.