



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.



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Utilidad de los enjuagues con povidona yodada y peróxido de hidrógeno en pacientes con COVID-19

Daniel Pablo-Marcos^a, Beatriz Abascal^b, Lara Lloret^c, Manuel Gutiérrez Cuadra^b, Nieves Velasco^d y Carmen Valero^{b,*}

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, IDIVAL, Santander, España

^b Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, IDIVAL, Santander, España

^c Instituto de Física de Cantabria, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, IDIVAL, Santander, España

^d Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, IDIVAL, Santander, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de julio de 2021

Aceptado el 2 de octubre de 2021

On-line el xxx

Palabras clave:

Enjuagues orales

Povidona yodada

Coronavirus

Peróxido de hidrógeno

Carga viral

RESUMEN

Introducción: La povidona yodada y el peróxido de hidrógeno podrían ser eficaces contra el SARS-CoV-2. **Métodos:** Estudio observacional de seguimiento prospectivo (EPA-AS) en 88 pacientes (43 ± 17 años, 55% varones) con SARS-CoV-2 en muestras nasofaríngeas (RT-PCR). Treinta y uno recibieron enjuagues/gargarismos con povidona yodada cada 8 h 2 días consecutivos, 17 con la misma pauta de peróxido de hidrógeno y 40 controles sin enjuagues. Se repitió PCR a los 3, 11 y 17 días.

Resultados: Tras la intervención no hubo diferencias en la carga viral: povidona yodada ($4,3 \pm 2,7$ copias/ml), peróxido de hidrógeno ($4,6 \pm 2,9$ copias/ml), controles ($4,4 \pm 3,0$ copias/ml). El porcentaje de pacientes con una 2.^a PCR negativa fue 27% povidona yodada, 23% peróxido de hidrógeno y 32% controles; en la 3.^a PCR 62%, 54% y 58% respectivamente y en la 4.^a PCR, 81%, 75% y 81%.

Conclusión: Nuestros resultados no apoyan la utilidad de los enjuagues de estos 2 antisépticos en pacientes con COVID-19.

© 2021 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Utility of mouth rinses with povidone-iodine and hydrogen peroxide in patients with COVID-19

ABSTRACT

Introduction: Povidone-iodine and hydrogen peroxide could be effective in against SARS-CoV-2.

Methods: A "non-interventional trial" in 88 patients (43 ± 17 yrs, 55% men) with SARS-CoV-2 in nasopharyngeal swabs (RT-PCR). 31 received mouth rinses/gargling with povidone-iodine (every 8 h, two consecutive days), 17 with mouth rinses/gargling of hydrogen peroxide, and 40 controls. PCR were repeated at 3, 11 and 17 days.

Results: After intervention the viral load (Log₁₀ copies/ml) remained similar in povidone-iodine (4.3 ± 2.7 copies/ml), hydrogen peroxide (4.6 ± 2.9 copies/ml; $p = 0.40$) and controls (4.4 ± 3.0 copies/ml). The percentage of patients with a negative result in the second PCR was 27% in povidone-iodine group, 23% in hydrogen peroxide and 32% in controls; in the third PCR, 62%, 54% and 58% respectively; and in the fourth PCR, 81%, 75% and 81%.

Conclusion: Our results do not support the clinical usefulness of mouth rinses/gargling with povidone-iodine or hydrogen peroxide in patients with COVID-19.

© 2021 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mirvdc@humv.es (C. Valero).

Introducción

La cavidad oral tiene un papel importante en la transmisión del SARS-CoV-2^{1,2}. Las células del epitelio de la mucosa oral expresan receptores ACE-2 y las glándulas salivares son reservorio del virus³. Por ello, diferentes sociedades científicas han propuesto el uso de soluciones orales antisépticas para reducir la transmisión^{4,5}. La povidona yodada (PVI) ya demostró gran actividad antiviral *in vitro* frente a MERS y SARS-CoV^{6,7}, y más recientemente frente a SARS-CoV-2⁸. El peróxido de hidrógeno (H₂O₂) también es eficaz frente a SARS-CoV-2 en superficies inanimadas⁹ y en cultivos celulares¹⁰. Sin embargo, la eficacia *in vivo*, de ambos antisépticos orales no ha sido aclarada en esta pandemia^{11,12}. Por ello, queremos determinar la utilidad de los enjuagues y gargarismos con PVI y H₂O₂ en la reducción de la carga viral orofaríngea de SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19.

Material y métodos

Estudio observacional de seguimiento prospectivo (EPA-AS), clasificado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, en 88 pacientes (ingresados o ambulatorios) con COVID-19 confirmado por RT-PCR en muestras nasofaríngeas (Ct < 35 gen N o R; VIASURE SARS-CoV-2 Real Time PCR Detection Kit, Certest, Zaragoza, España). Los pacientes fueron diagnosticados en nuestro hospital entre mayo-noviembre del 2020. Se excluyeron menores de 18 años, pacientes con disminución del nivel de conciencia, presencia de aftas o heridas bucales, enfermedades del tiroides, hipersensibilidad a la PVI o al peróxido de hidrógeno, embarazo o lactancia y en tratamiento con litio. La inclusión en el estudio se produjo con menos de 24 h tras la primera determinación de PCR positiva. De los 88 pacientes (media de edad 43 ± 17 años, rango de 19-86 años, 55% varones), 31 realizaron enjuagues y gargarismos de PVI (1%) en solución oral cada 8 h (100 mg/ml; 30 segundos) durante 2 días consecutivos; 17 recibieron enjuagues y gargarismos con H₂O₂ (1,5%) con la misma pauta y 40 fueron grupo control sin ningún enjuague. Tras la intervención se realizó PCR a los 3 (2-4), 11 (9-13) y 17 (14-19) días en todos los pacientes.

Se midió la carga viral de SARS-CoV-2 mediante PCR cuantitativa en todas las determinaciones (qRT-PCR; EDX SARS-CoV-2 Standard; Exact Diagnostics, Bio-Rad; genes E, N, ORF1a, RdRP y S). La carga viral se expresó como Log10 de la media de las cargas virales de ambos genes (N y R) y valores de Ct. El procesamiento de las muestras y la interpretación de resultados fue un estudio ciego. Se realizaron estudios serológicos (IgG) mediante inmunoanálisis de quimioluminiscencia (Virclia, Monotest, Vircell, S.L., Granada, España).

Se solicitó el consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la investigación con medicamentos de Cantabria.

Los resultados se expresaron con la media y desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas y n (%) para las cualitativas. Se usó el test de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución de la variable. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó «t» de Student o Mann-Whitney, y para las variables cualitativas Chi cuadrado o Fisher. Se empleó el programa estadístico SPSS 23.0 software (Chicago, IL, EE. UU.). Se consideró significación con una p < 0,05.

Resultados

Dos tercios de los pacientes fueron atendidos de forma ambulatoria (76%). Los 3 grupos partieron de la misma carga viral en la primera PCR positiva (6,4 ± 2,0 copias/ml PVI, 7,5 ± 2,1 copias/ml H₂O₂ y 6,8 ± 2,2 copias/ml controles). No hubo diferencias en la

Tabla 1
Carga viral en los 3 grupos

	Controles n = 40	PVI n = 31	H ₂ O ₂ n = 17
<i>Log10 copias/ml</i>			
PCR basal	6,8 (2,2)	6,4 (2,0); p = 0,38	7,5 (2,1); p* = 0,24
2.ª PCR	4,4 (3,0)	4,3 (2,7); p = 0,93	4,6 (2,9); p* = 0,84
3.ª PCR	2,4 (2,4)	1,7 (1,8); p = 0,40	2,1 (2,5); p* = 0,16
4.ª PCR	1,1 (1,6)	1,0 (1,7); p = 0,91	1,8 (2,5); p* = 0,40
<i>Ct gen N</i>			
PCR basal	26,8 (6,5)	27,7 (6,3); p = 0,62	26,4 (6,2); p* = 0,72
2.ª PCR	32,7 (7,4)	32,7 (7,0); p = 0,99	33,1 (7,0); p* = 0,70
3.ª PCR	37,6 (5,4)	39,7 (3,7); p = 0,27	39,5 (5,4); p* = 0,10
4.ª PCR	40,3 (3,4)	40,3 (3,8); p = 0,96	39,8 (5,6); p* = 0,40
<i>Ct gen R</i>			
PCR basal	26,3 (7,9)	27,0 (7,8); p = 0,68	24,9 (7,8); p* = 0,53
2.ª PCR	32,4 (8,4)	32,2 (7,6); p = 0,91	33,5 (8,6); p* = 0,45
3.ª PCR	38,0 (6,1)	39,6 (3,8); p = 0,88	40,4 (5,5); p* = 0,06
4.ª PCR	41,3 (2,9)	40,5 (3,9); p = 0,33	40,0 (5,8); p* = 0,36

Media (DE) o n (%).

Ct: ciclo umbral (*cycle threshold*); RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real.

Mann-Whitney: p (PVI y controles); p* (H₂O₂ y controles).

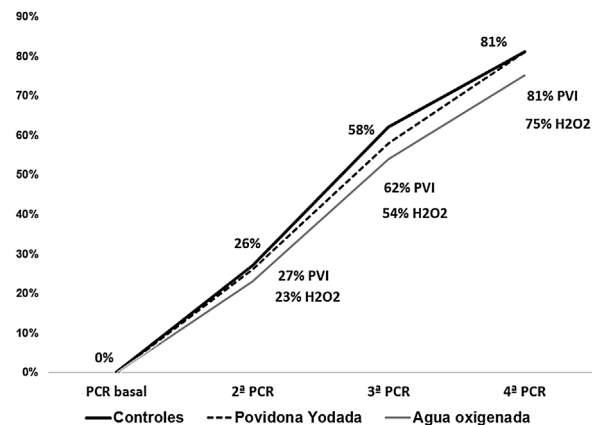


Figura 1. Porcentaje de pacientes con PCR negativa en los 3 grupos.

carga viral tras los enjuagues en la 2.ª determinación (PVI 4,3 ± 2,7 copias/ml, H₂O₂ 4,6 ± 2,9 copias/ml y 4,4 ± 3,0 copias/ml controles). Tampoco en las sucesivas determinaciones 3.ª y 4.ª PCR (tabla 1). Los valores de Ct (gen N y R) fueron similares en los 3 grupos en todos los tiempos (tabla 1).

El porcentaje de pacientes que negativizaron la PCR en la 2.ª determinación fue del 27% en PVI, 23% en H₂O₂ y 26% en controles. Estos porcentajes fueron similares en la 3.ª PCR (62%, 54% y 58%) y 4.ª PCR (81%, 75% y 81% respectivamente) (fig. 1).

No hubo diferencias en la respuesta inmune. El 87% de los pacientes con enjuagues de PVI desarrollaron inmunoglobulina G, frente al 82% en H₂O₂ y 95% en los controles (media de tiempo de 74 ± 31, 78 ± 33 y 81 ± 48 días respectivamente).

Discusión

Los enjuagues y gargarismos de PVI y H₂O₂ no modificaron la carga viral orofaríngea de los pacientes con COVID-19. Estos antisépticos orales no aceleraron la negativización de la PCR para SARS-CoV-2. La PVI es un yodóforo que debe su acción antiviral al yodo libre, alterando membranas celulares y la síntesis de proteínas¹³. Sin embargo, su reconocida actividad *in vitro* frente a SARS-CoV-2⁸ no parece evidenciarse *in vivo*, aunque solo encontramos un ensayo clínico al respecto, realizado en 12 pacientes con COVID-19 que tras recibir enjuagues y gargarismos con PVI (1%) no modifican su carga viral orofaríngea de SARS-CoV-2 res-

pecto al grupo no tratado¹¹. Por otra parte, el H₂O₂ también ha demostrado eficacia *in vitro* inactivando SARS-CoV-2, aunque con menos eficacia que PVI¹⁰. Su poder antiviral parece deberse a la oxidación¹⁴. Hasta el momento el empleo de este antiséptico en pacientes COVID-19 ha sido muy debatido^{15,16}. Nuestro trabajo es el primer estudio observacional, con grupo control, que evalúa la utilidad de los enjuagues de H₂O₂ en pacientes COVID-19, y no vemos una clara reducción de la carga viral, ni a corto, ni a medio plazo.

Solo encontramos otro estudio, sin grupo control, en 12 pacientes hospitalizados con COVID-19 que recibieron enjuagues de H₂O₂ (1%) sin modificar su carga viral orofaríngea a los 30 minutos¹³.

Nuestro estudio tiene limitaciones al no ser aleatorizado. Sin embargo, incluimos un amplio número de pacientes con un grupo control y evaluamos la utilidad de 2 antisépticos orales de uso común.

Concluimos que los enjuagues y gargarismos de PVI y H₂O₂ no parecen tener una clara utilidad en la reducción de la carga viral orofaríngea de SARS-CoV-2. Consideramos que la recomendación del uso de estos y otros antisépticos orales debe basarse en la evidencia científica, por lo que son necesarios más estudios que valoren su eficacia en esta pandemia.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado con una Beca de Investigación otorgada por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC. 202050E106). España.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Consejo Superior de Investigaciones Científicas y a Javier Xercavins, del Ministerio de Ciencia e Innovación. A los profesores Jesús Agüero y J.A. Riancho (Universidad de Cantabria), España.

Bibliografía

1. Meselson M. Droplets and aerosols in the transmission of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;382:2063.

2. Liu J, Liao X, Qian S, Yuan J, Wang F, Liu Y, et al. Community transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:1320–3, <http://dx.doi.org/10.3201/eid2606.200239>.
3. Baghizadeh Fini M. Oral saliva and COVID-19. *Oral Oncol.* 2020;108:104821, <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104821>.
4. Yan CH, Bleier BS. Prophylactic and therapeutic topical povidone-iodine in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What is the evidence? *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10:1271–3, <http://dx.doi.org/10.1002/ajr.22735>. Epub 2020 Nov 10.
5. Vargas-Buratovic JP, Verdugo-Paiva F, Véliz-Paiva C, López-Tagle E, Ahumada-Salinas A, Ortuño-Borroto D. Dental recommendations in the COVID-19 pandemic: A narrative review. *Medwave.* 2020;20:e7916, <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2020.05.7916>.
6. Eggers M, Eickmann M, Zorn J. 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.* 2015;4:491–501.
7. Kariwa H, Fujii N, Takashima I. Inactivation of SARS coronavirus by means of povidone-iodine, physical conditions, and chemical reagents. *Jpn J Vet Res.* 2004;52:105–12.
8. Anderson DE, Sivalingam V, Zheng Kang AE, Ananthanarayanan A, Arumugam H, Jenkins TM, et al. Povidone-iodine demonstrates rapid in vitro virucidal activity against SARS-CoV-2. The virus causing COVID-19 disease. *Infect Dis Ther.* 2020;9:669–75, <http://dx.doi.org/10.1007/s40121-020-00316-3>.
9. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020;104:246–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>.
10. Bidra AS, Pelletier JS, Westover JB, Frank S, Brown SM, Tessema B. Comparison of in vitro inactivation of SARS CoV-2 with hydrogen peroxide and povidone-iodine oral antiseptic rinses. *J Prosthodont.* 2020;29:599–603, <http://dx.doi.org/10.1111/jopr.13220>.
11. Guenezan J, Garcia M, Strasters D, Jousselin C, Lévêque N, Frasca D. Povidone iodine mouthwash gargle, and nasal spray to reduce nasopharyngeal viral load in patients with COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;4:e205490, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2020.5490>.
12. Sriwilajaroen N, Wilairat P, Hiramatsu H, Takahashi T, Suzuki T, Ito Y, et al. Mechanisms of the action of povidone-iodine against human and avian influenza A viruses: Its effects on hemagglutination and sialidase activities. *Virology.* 2009;6:124.
13. Maximilian J, Gottsauner IM, Schmidt B, Scholz KJ, Buchalla W, Widbilller M, et al. A prospective clinical pilot study on the effects of a hydrogen peroxide mouthrinse on the intraoral viral load of SARS-CoV-2. *Clin Oral Investig.* 2020;24:3707–13, <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-020-03549-1>. Epub 2020 Sep 2.
14. Liu M, Chen F, Liu T, Chen F, Liu S, Yang J. The role of oxidative stress in influenza virus infection. *Microbes Infect.* 2017;19:580–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.201708008>.
15. Caruso AA, del Prete A, Lazzarino AI. Hydrogen peroxide and viral infections: A literature review with research hypothesis definition in relation to the current covid-19 pandemic. *Med Hypotheses.* 2020;144:109910, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109910>. Epub 2020 Jun 1.
16. Ortega KL, Rech BO, El Haje GLC, Gallo CB, Pérez-Sayáns M, Braz-Silva PH. Do hydrogen peroxide mouthwashes have a virucidal effect? A systematic review. *J Hosp Infect.* 2020;106:657–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2020.10.003>.