

## Disminución de la transmisión y propagación del coronavirus humano

Craig Meyers PhD1 | Richard Robison PhD2 | Janice Milici BS1 |  
Samina Alam PhD1 | David Quillen MD3 | David Goldenberg MD, FACS4 |  
Rena Kass MD5

<sup>1</sup>Department of Microbiology and Immunology, Pennsylvania State College of Medicine, Hershey, Pennsylvania, USA

<sup>2</sup>Department of Microbiology and Molecular Biology, Brigham Young University, Provo, Utah, USA

<sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Pennsylvania State College of Medicine, Hershey, Pennsylvania, USA

<sup>4</sup>Department of Otolaryngology, Pennsylvania State College of Medicine, Hershey, Pennsylvania, USA

<sup>5</sup>Department of Surgery, Pennsylvania State College of Medicine, Hershey, Pennsylvania, USA

**Traducción, resumen e interpretación:** Dr. Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)

Journal of Medical Virology, DOI: [10.1002/jmv.26514](https://doi.org/10.1002/jmv.26514), 7 de septiembre de 2020

### Abstracto

La aparición de la pandemia del SARS-CoV-2 ha creado un desastre sanitario, social y económico sin precedentes. El uso de máscaras y el distanciamiento social pueden disminuir significativamente la transmisión y la propagación, sin embargo, debido a circunstancias tales como las intervenciones médicas o dentales y las elecciones personales, estas prácticas no han sido adoptadas universalmente. Se requieren estrategias adicionales para disminuir la transmisión. Los enjuagues nasales y bucales, que afectan directamente los principales sitios de recepción y transmisión de coronavirus humanos (HCoV), pueden proporcionar un nivel adicional de protección contra el virus. Los enjuagues nasales y enjuagues bucales/gárgaras de venta libre sin receta fueron probados en su capacidad de inactivar altas concentraciones de HCoV, utilizando tiempos de contacto de 30 segundos, 1 minuto y 2 minutos. Las reducciones en los títulos se midieron utilizando la prueba de dosis infecciosa de cultivo tisular 50 (TCID<sub>50</sub>).

Una solución de enjuague nasal de champú para bebés al 1% inactivó a más del 99% del HCoV, con un tiempo de contacto de 2 minutos. Varios productos de enjuague bucal/gárgaras de venta libre, incluyendo los productos similares al Listerine y el Listerine mismo, fueron altamente eficaces para inactivar el virus con más del 99,9% incluso con un tiempo de contacto de 30 segundos. En el manuscrito actual hemos demostrado que varios productos de salud comúnmente disponibles tienen propiedades viricidas significativas con respecto a HCoV.

### INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son una gran familia de virus de ARN de cadena positiva que causan enfermedades infecciosas menores y mayores en los mamíferos, incluidos los humanos. Durante décadas, los

coronavirus humanos comunes (HCoV) han circulado en la población humana sin ninguna mortalidad significativa.<sup>1-6</sup> En menos de 20 años, han surgido tres nuevos HCoV, causando los síndromes respiratorios y una mortalidad significativa.<sup>7-15</sup> El más reciente es el SARS-CoV-2 y se asocia con la enfermedad del coronavirus 2019 o COVID-19. A diferencia de sus predecesores, el SARS-CoV-2 se extendió rápidamente por todo el mundo, a niveles de pandemia en un plazo de 2 meses. En el momento de este escrito el total confirmado de infectados fue de más de 11 millones, con más de 500.000 muertes reportadas<sup>16</sup>.

Actualmente, carecemos de terapias específicas para la contención y la prevención tempranas de transmisión y propagación del SARS-CoV-2. El principal método de transmisión del SARS-CoV-2 es a través de las gotitas respiratorias. El virus en superficies (fómites) puede seguir siendo viable durante horas o incluso días y puede representar un importante modo de transmisión.<sup>14,15,17-20</sup> Si bien existe la posibilidad de que otros mecanismos, la aerosolización y las fómites se consideran los más probables medios de transmisión y propagación.

Algunos de los síntomas más comunes de la enfermedad de SARS-CoV-2, como la tos y los estornudos, se asocian con la formación de aerosoles.<sup>14,18</sup> Las personas infectadas, inclusive las que presentan sólo síntomas leves o sin síntomas, también puede propagar fácilmente el virus por aerosoles.<sup>14,18-20</sup> Las cavidades nasal y oral son los principales puntos de entrada para HCoV. Esto pone no sólo a los médicos, enfermeras, terapeutas respiratorios, dentistas, asistentes dentales y otros que necesitan estar cerca de la cara de otra persona para hacer su trabajo en riesgo, pero también a las familias o cualquier otra persona que pueda entrar en contacto con una persona infectada asintomática. Aunque los desarrollos de las vacunas están actualmente en marcha, se estima que el diseño y las pruebas probablemente tomarán hasta 1 año o más. Mientras tanto, será fundamental desarrollar métodos para reducir las tasas de transmisión.

Los detergentes son viricidas conocidos, y el uso de tensioactivos intranasales, incluyendo champú de bebé al 1% ha demostrado ser seguro y eficaz como tratamiento para la rinosinusitis crónica.<sup>21-25</sup> Esto nos llevó a preguntarnos si un champú 1% para bebés podría inactivar al HCoV. Los enjuagues bucales/gárgaras de venta libre se dicen acelerar el proceso de cicatrización de las heridas, tener propiedades antisépticas, prevenir la gingivitis, y matar los gérmenes que causan el mal aliento. Sin embargo, hay pruebas limitadas que indican que inactivan virus, incluyendo el HCoV.<sup>26</sup> Por lo tanto, decidimos investigar las propiedades viricidas de varios enjuagues orales y nasofaríngeos in vitro. Estos incluyen productos comunes de lavado de boca / gárgaras de venta libre, una solución salina de enjuague nasal, y una solución diluida al 1% del champú para bebés de Johnson que se utiliza como enjuague nasal. Sorprendentemente, encontramos que varios de estos productos comunes tenían fuertes propiedades viricidas, inactivando  $2 \log_{10}$  (o 99%) superior a  $4 \log_{10}$  (o 99,99%) de los HCoV infectantes. Nuestros estudios indican que estos enjuagues podrían servir como complemento otras precauciones sanitarias y antivirales públicas.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

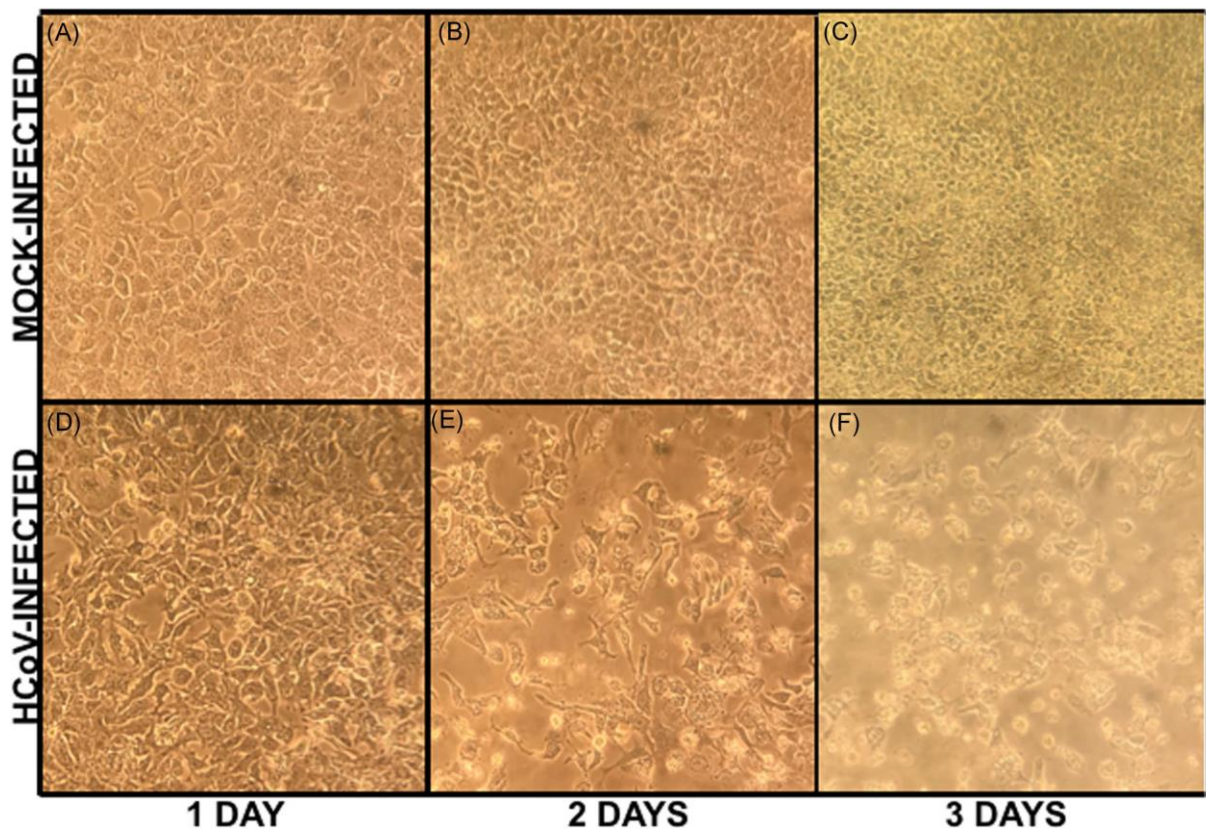
---

### **1. Líneas celulares, cultivos celulares y virus**

Las células de Huh7 se cultivaron en un medio modificado de Eagle (DMEM). Se prepararon poblaciones infecciosas de coronavirus humano 229e (HCoV-229e), que se incubaron junto con las células, durante la noche. El HCoV-229e fue utilizado como sustituto de SARS-CoV-2. Si bien hay claras diferencias en la patogenicidad de estos virus, que están en la misma familia de virus, tienen muy similares estructuras, y son ambos patógenos respiratorios humanos. Al día siguiente, los medios se cambiaron a DMEM con 2% FBS (DMEM2) y las células fueron infectadas con virus usando una multiplicidad de infección de 0,01. Los matraces infectados se incubaron durante 2 días. En el segundo día, los matraces se congelaron a  $-80^{\circ}\text{C}$ , luego se descongelaron en un baño de agua a  $37^{\circ}\text{C}$  y luego a temperatura ambiente. Las suspensiones celulares se colocaron en tubos. Las soluciones de virus se dividieron en ocho porciones de 0,5 ml. Una de las alícuotas más pequeñas se utilizó para determinar el título de la prueba de dosis infecciosa de tejido 50 (TCID<sub>50</sub>).

## 2. Ensayo TCID<sub>50</sub>

Las células de Huh7 fueron cosechadas, contadas y resuspendidas en DMEM2. A continuación, la suspensión celular se añadió a cada pozo de la placa de 96 pozos. Las placas fueron incubadas durante la noche. Se realizaron diluciones en serie del virus y se añadieron a cada columna de pozos que contienen células. Una fila extra de células infectadas simuladas se incluyó en la parte inferior como un Control. Las placas se incubaron durante 3 días en un 5% de CO<sub>2</sub> a  $35^{\circ}\text{C}$ . Al tercer día, los pozos fueron examinados para detectar la presencia de efectos citopáticos (CPE) y calcular el TCID<sub>50</sub>,<sup>27</sup> basado en el número de pozos positivos para el CPE en cada dilución. La **Figura 1** muestra el desarrollo del CPE durante la incubación de 3 días.



**FIGURA 1** Efectos citopáticos inducidos por el HCoV (CPE) durante 3 días. Las células De Huh7 se incubaron durante la noche en un 5% de CO<sub>2</sub> a  $37^{\circ}\text{C}$ . Las células eran entonces simuladas (A, B y C) o infectada con HCoV-229e (D, E y F) y luego

se incubaban al 5% de CO<sub>2</sub> a 35°C. Los paneles muestran las células a 1 día post-infección (A y D), 2 días después de la infección (B y E) y 3 días después de la infección (C y F). Todas las imágenes son ×20 aumento. HCoV, coronavirus humano

### 3. Prueba con enjuague nasal y enjuague bucal/ gárgaras

Los enjuagues nasales analizados en el estudio fueron Neti Pot (CVS Health) y Johnson's Baby Shampoo (Johnson & Johnson Consumer, Inc). La solución de Neti se hizo de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Johnson's Baby Shampoo se diluyó al 1% en PBS (116 mMol NaCl, 12mMol Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1.5mMol KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> [pH 7.4]) para las pruebas. Los productos de gárgaras de enjuague bucal probados en el estudio fueron un limpiador de la boca con peróxido (CVS Health), solución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> diluida al 1,5% en PBS (Cumberland-Swan, Inc), Orajel Antiseptic Rinse (Church & Dwight Co, Inc), Betadine 5% (Alcon Laboratories, Inc), Crest Pro-Health (Proctor & Gamble), Listerine Antiseptic (Johnson & Johnson Consumer, Inc), Listerine Ultra (Johnson & Johnson Consumer, Inc), Equate (Wal-Mart) y Enjuague bucal antiséptico (CVS Salud). La lista de ingredientes activos e inactivos de los fabricantes es la que se muestra en el **Cuadro 1**.

Para cada uno de los productos de enjuague nasal y enjuague oral, 200 microlitros de una carga orgánica del 5% de BSA se añadió a las suspensiones de virus para simular las condiciones fisiológicas en la nasofaringe. El virus y el producto se mezclaron e incubaron durante 30 segundos, 1 minuto, y 2 minutos a temperatura ambiente, luego 2ml de un neutralizador se añadieron a las soluciones de virus/desinfectantes. Las soluciones que contenían el virus fueron probadas para la infectividad utilizando el método TCID<sub>50</sub>. Al menos se realizaron tres ensayos de réplica para cada producto y tiempo de contacto. Se incluyeron controles no tratados para cada conjunto de ensayos realizados.

**TABLE 1** Nasal rinse and mouthwash gargling product's ingredients

Product	Company	Active ingredients <sup>a</sup>	Inactive ingredients <sup>a</sup>
Neti Pot	CVS	Sodium bicarbonate (700 mg) Sodium chloride (2300) mg	None
Johnson's Baby Shampoo <sup>b</sup>	Johnson & Johnson Consumer Inc	Water Cocamidopropyl betaine Decyl glucoside Sodium cocoyl isethionate Lauryl glucoside PEG-80 Sorbitan laurate glycerin	Citric acid Sodium benzoate PEG-150 distearate Sodium methyl cocoyl taurate Fragrance Polyquaternium-10 Disodium EDTA
Peroxide Sore Mouth	CVS	Hydrogen peroxide (1.5%)	Water Sorbitol Polypylene glycol Poloxamer 338 Polysorbate 20 Methyl salicylate Menthol Sodium saccharin Blue 1

Orajel Antiseptic Rinse	Church & Dwight Co., Inc	Hydrogen peroxide (1.5%) Menthol (0.1%)	Alcohol (4.1%) Blue 1 Disodium ethylenediaminetetraacetic acid Methyl salicylate Phosphoric acid	Poloxamer 338 Polysorbate 20 Sodium saccharin Sorbitol Water
1.5% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Cumberland-Swan, Inc	Hydrogen peroxide (1.5%)	Water	
Crest Pro-Health	Proctor & Gamble	Cetylpyridium chloride (0.07%)	Water Glycerin Flavor Poloxamer 407 Sodium saccharin	Methyl paraben Sucralose Propylparaben Blue 1
Listerine Antiseptic	Johnson & Johnson Consumer Inc	Eucalyptol (0.092%) Menthol (0.042%) Methyl Salicylate (0.06%) Thymol (0.064%)	Water Alcohol (21.6%) Sorbitol Poloxamer 407 Benzoic acid	Sodium saccharin Sodium benzoate Flavor Green 3
Listerine Ultra	Johnson & Johnson Consumer Inc	Eucalyptol (0.092%) Menthol (0.042%) Methyl Salicylate (0.06%) Thymol (0.064%)	Water Alcohol (21.6%) Sorbitol Poloxamer 407 Benzoic acid Zinc chloride	Flavor Sodium benzoate Sucralose Sodium saccharin Green 3
Equate	Wal-Mart Company Inc	Eucalyptol (0.092%) Menthol (0.042%) Methyl Salicylate (0.06%) Thymol (0.064%)	Water Alcohol (21.6%) Sorbitol Flavor Poloxamer 407 Benzoic acid	Zinc chloride Flavor Sodium benzoate Sucralose Sodium saccharin FD&C Blue 1

TABLE 1 (Continued)

Product	Company	Active ingredients <sup>a</sup>	Inactive ingredients <sup>a</sup>
Antiseptic Mouthwash	CVS	Eucalyptol (0.092%) Menthol (0.042%) Methyl salicylate (0.06%) Thymol (0.064%)	Water Alcohol (21.6%) Sorbitol solution Flavor Poloxamer 407 Benzoic acid Sodium saccharin Sodium benzoate FD&C Green 3
Betadine 5%	Alcon Laboratories, Inc	Povidone-Iodine (5%)	Water Citric acid Dibasic sodium phosphate Glycerin Nonoxynol-9 Sodium chloride Sodium hydroxide

<sup>a</sup>As listed by the manufacturer.

<sup>b</sup>Manufacturer did not differentiate between active and inactive ingredients.

## RESULTADOS

### 1. Enjuagues nasales

La capacidad del champú para bebés al 1 % para inactivar un alto número de virus después de varios tiempos de contacto se muestra en la **Tabla 2**. Con tiempos de contacto de 1 y 2 minutos, la solución de champú 1% bebé fue capaz de inactivar más del 99% y más del 99,9% o más del virus, respectivamente. Un tiempo de contacto de 30 segundos tenía un efecto variable. El ensayo fue hecho cuatro veces usando este tiempo de contacto en diferentes días, con resultados que van

desde una reducción inferior al 90% del virus infeccioso hasta entre el 99% y el 99,9% en los virus infecciosos. En comparación, el enjuague nasal salino de venta libre, Neti Pot, no tuvo ningún efecto en la infectividad del virus en cualquier tiempo de incubación probado.

**TABLE 2** The effect of nasal rinses on HCoV

Nasal rinses	log <sub>10</sub> Decrease contact time: 2 min (% inactivation)	log <sub>10</sub> Decrease contact time: 1 min (% inactivation)	log <sub>10</sub> Decrease contact time: 30 sec (% inactivation)
Neti Pot	No change (0%)	No change (0%)	No change (0%)
1% Baby Shampoo J&J	between >3 and >4 log <sub>10</sub> (>99.9% to >99.99%)	between >2 and <3 log <sub>10</sub> (>99% to <99.9%)	between <1 and <3 log <sub>10</sub> (<90% to <99.9%)

Abbreviation: HCoV, human coronaviruses.

## 2. Enjuagues orales

Inicialmente probamos Peróxido Sore Mouth (CVS), el enjuague Orajel Antiseptic (Church & Dwight Co, Inc), 1.5% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Cumberland-Swan, Inc), Crest Pro-Health (Proctor & Gamble), y Listerine Antiseptic (Johnson & Johnson Consumer Inc). Los tres primeros, Peróxido Sore Mouth, Orajel Antiseptic Rinse, y 1.5% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, todos tienen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como su ingrediente activo (**Tabla 1**). Crest Pro-Health enumera el cloruro de cetilpiridio como ingrediente activo (Tabla 1). Listerine enumera cuatro ingredientes activos (**Tabla 1**), eucaliptol, mentol, salicilato de metilo y timol. Al igual que los enjuagues nasales, probamos tiempos de contacto de 30 segundos, 1 minuto, y 2 minutos. Los tres productos con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como ingrediente activo demostraron habilidades similares para inactivar al HCoV (**Tabla 3**), los ensayos de réplica mostraron cierta variabilidad, pero en general la reducción del virus infeccioso osciló de un nivel de reducción de 1 log<sub>10</sub> a 2 log<sub>10</sub> o inferior al 90% al 99%. Crest Pro-Health disminuyó el virus infeccioso en al menos 3 log<sub>10</sub> a más de 4 log<sub>10</sub>, o 99,9% a más del 99,99%; de nuevo, y los tiempos de contacto utilizados hicieron poca diferencia. Listerine Antiseptic fue capaz de disminuir los niveles de virus infecciosos en más de 4 log<sub>10</sub>, o superiores al 99,99%. Después de los tiempos de incubación de 1 y 2 minutos, no pudimos detectar cualquier virus infeccioso remanente (**Tabla 3**).

Después de observar los resultados de Listerine Antiseptic, queríamos ver si los productos con una composición similar tendrían la misma eficacia. Decidimos probar Listerine Ultra (Johnson & Johnson Consumer Inc), Equate (Wal-Mart Company Inc) y Antiseptic Mouthwash (CVS). Si bien los resultados obtenidos con estos tres productos fueron similares a los de Listerine Antiseptic, había algunas diferencias interesantes a pesar de que todos listan exactamente los mismos ingredientes activos y similares ingredientes inactivos (**Tabla 1**). Todos mostraron una eficacia ligeramente menor, particularmente en los tiempos de contacto más cortos, y Equate mostró la mayor variabilidad (**Tabla 3**). Sin embargo, los enjuagues bucales/ gárgaras tipo Listerine disminuyeron los títulos de virus infecciosos en más del 99%.

Las formulaciones de povidona-yodo (PVP-I) son antisépticos comunes utilizados antes y después de la cirugía. Las formulaciones PVP-I también son comúnmente limpiadores de piel de venta libre y enjuagues bucales/gárgaras. Estudios anteriores han demostrado la eficacia de varios PVP-I formulaciones en la inactivación de HCoV.<sup>28-31</sup> Para comparar con estas productos probamos Betadine 5% (Alcon Laboratories, Inc). Los resultados que obtuvimos eran similares a lo que otros encontraron con formulaciones de PVP-I (**Tabla 3**).<sup>28-31</sup>

**TABLE 3** The effect of mouth wash/gargles on HCoV

Mouth Wash/gargle	log <sub>10</sub> Decrease contact time: 2 min (% inactivation)	log <sub>10</sub> Decrease contact time: 1 min (% inactivation)	log <sub>10</sub> Decrease contact time: 30 sec (% inactivation)
Peroxide Sore Mouth	between >1 and <2 log <sub>10</sub> (>90% to <99%)	between >1 and <3 log <sub>10</sub> (>90% to <99.9%)	between <1 and <2 log <sub>10</sub> (<90% to 99%)
Orajel Antiseptic Rinse	between <1 and <2 log <sub>10</sub> (<90% to <99%)	between ≥1 and <2 log <sub>10</sub> (≥90% to <99%)	between >1 and <2 log <sub>10</sub> (>90% to <99%)
1.5% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<1 log <sub>10</sub> (<90%)	between <1 and <3 log <sub>10</sub> (<90% to <99.9%)	between <1 and <2 log <sub>10</sub> (<90% to <99%)
Crest Pro Health	between ≥3 and >4 log <sub>10</sub> (≥99.9% to >99.99%)	>4 log <sub>10</sub> (>99.99%)	between ≥3 and <4 log <sub>10</sub> (≥99.9% to <99.99%)
Listerine Antiseptic	>4 log <sub>10</sub> <sup>a</sup> (>99.99%)	>4 log <sub>10</sub> <sup>a</sup> (>99.99%)	>4 log <sub>10</sub> (>99.99%)
Listerine Ultra	≥4 log <sub>10</sub> (≥99.99%)	≥4 log <sub>10</sub> (≥99.99%)	between ≥3 and <4 log <sub>10</sub> (≥99.9% to <99.99%)
Equate Antiseptic	between >3 and ≥4 log <sub>10</sub> (>99.9% to ≥99.99%)	between >2 and <4 log <sub>10</sub> (>99% to <99.99%)	between >2 and <4 log <sub>10</sub> (>99% to <99.99%)
CVS Antiseptic Mouth Wash	between ≥3 and ≥4 log <sub>10</sub> (≥99.9% to ≥99.99%)	between ≥3 and ≥4 log <sub>10</sub> (≥99.9% to ≥99.99%)	between >3 and <4 log <sub>10</sub> (>99.9% to <99.99%)
Betadine 5%	>4 log <sub>10</sub> (>99.99%)	between >3 and >4 log <sub>10</sub> (>99.9% to >99.99%)	between >3 and <4 log <sub>10</sub> (>99.9% to <99.99%)

Abbreviation: HCoV, human coronaviruses.

<sup>a</sup>No detection of remaining infectious virus.

## DISCUSIÓN

Nuestros resultados sugieren que varios enjuagues nasales/ sinusales y orales propiedades viricidas y podrían tener el potencial de inactivar HCoV y disminuir la carga viral in vivo. Los estudios de rinosinusitis crónica han demostrado el uso seguro formulaciones de champú para bebés al 1 % como enjuague nasal,<sup>21–25</sup> pero no hay literatura hasta la fecha que evalúa su uso contra HCoV u otros virus. Nuestro estudio muestra que una solución de champú para bebés al 1% fue efectiva para inactivar HCoV de una manera dependiente del tiempo. La dilución del enjuague fue capaz de reducir la cantidad de virus infecciosos cerca de 99% después de un tiempo de contacto de 1 minuto y superior al 99,9% después de un tiempo de contacto de 2 minutos. Con un tiempo de contacto de 30 segundos la concentración de 1% del champú para bebés arrojó resultados variables, que van desde una reducción inferior al 90% en la infectividad hasta alcanzar una reducción del 99,9%. En general, los resultados muestran una clara disminución dependiente del tiempo del virus infeccioso. Por el contrario, una formulación de enjuague salino de uso común (Neti-Pot) no tenía efecto en el recuento de partículas vírales infecciosas en nuestro estudio.

La mayoría de los lavados/gárgaras comunes de venta libre probadas demostraron al menos una reducción del 90% en el virus infeccioso en 1 minuto de tiempo de contacto con la mayoría de los productos, evidenciándose un aumento de la actividad viricida con tiempos de contacto más largos. Los productos tenían ingredientes activos y formulaciones variables. Curiosamente, tres de los productos probados (Peroxid Sore Mouth, Enjuague antiséptico de Orajel y 1,5% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), todos contenía 1,5% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como ingrediente activo (**Tabla 1**). Con estos tres productos hubo resultados variables con una reducción del virus infecciosos oscilaron entre menos del 90% y el 99%. Los resultados similares obtenidos de los tres productos sugieren que los ingredientes inactivos (**Tabla 1**) que se encuentran en el Peroxid Sore Mouth y en enjuague Orajel Antiséptico no proporcionan ningún efecto adicional digno de mención para inactivar el virus infectante. Estos resultados están

de acuerdo con un estudio publicado recientemente en el cual 1,5% y 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> mostraron entre un 90% y un 99% de disminución en el HCoV infeccioso.<sup>32</sup>

Crest Pro-Health incluyó 0.07% cloruro de cetilpiridio como su único principio activo. Fue un poco más eficaz en puntos de tiempo similares. Fue capaz de reducir la cantidad de virus infecciosos entre el 99,9% y más del 99,99%.

Listerine Antiseptic es un eucaliptol a base de alcohol, mentol, salicilato de metilo, y la formulación de timol que históricamente promocionó numerosas propiedades antimicrobianas. Actualmente sólo afirman matar gérmenes que causan mal aliento. Nuestras pruebas muestran que es altamente eficaz para inactivar el HCoV en solución (**Tabla 3**). Incluso en el tiempo de contacto más bajo de 30 segundos se inactiva más que el 99,99% del Hcov. Curiosamente, otros productos relacionados (Listerine Ultra, Equate Antiséptico y CVS Antiseptic Mouth Wash), muestran reducciones, pero no fueron tan eficientes como Listerine Antiseptic (**Tabla 3**). Estos tres productos no pudieron mostrar una reducción de la superior al 99,99% con un tiempo de contacto de 30 segundos. Necesitaron los 2 minutos de tiempo de contacto para mostrar una mayor reducción del 99,99%.

Los preparados de PVP-I son antimicrobianos generales bien establecidos, comúnmente utilizados como desinfectantes pre-quirúrgicos para la piel y superficies mucosas, así como para el tratamiento de heridas y aplicaciones oculares. En muchas partes del mundo, las formulaciones PVP-I también se utilizan como enjuagues bucales o gárgaras.<sup>28-33</sup> Nuestros resultados están de acuerdo con los estudios publicados que demuestran actividad viricida contra el HCoV.

La clorhexidina, otro enjuague bucal /gárgara antimicrobiano ampliamente utilizado, no se probó en nuestro estudio. Sin embargo, ha sido recientemente demostrado que inactiva débilmente el coronavirus humano y animal.<sup>34,35</sup>

Hay que reconocer varias posibles limitaciones de este trabajo. No usamos SARS-CoV-2 en este estudio como virus, ya que era más costoso, menos disponible, y habría requerido condiciones de bioseguridad de laboratorio de nivel 3. En su lugar, usamos un gran número de HCoV-229e, un sustituto común para SARS-CoV-2. Esto nos permitió probar rápidamente una multitud de productos en diferentes momentos de contacto para identificar posibles enjuagues y tiempos de lavado óptimos como esfuerzos de mitigación contra COVID-19. En segundo lugar, utilizamos una suspensión in vitro el virus con una base como sustituto de los desechos orales y nasofaríngeos. Aunque esta condición se ha utilizado anteriormente, es posible que esto no represente la verdadera naturaleza del ecosistema del endotelio nasofaríngeo. En tercer lugar, la suspensión in vitro no considera la acción mecánica potencial del acto de enjuagar. Es posible que la agitación in vivo durante un enjuague pueda ayudar en la reducción de la carga viral o alternativamente disminuir el efecto mediante la alteración del tiempo de contacto con las partículas. Se necesitarán futuros ensayos clínicos para evaluar el efecto de estos enjuagues en los pacientes. Por último, los ensayos TCID<sub>50</sub> comienzan con una dilución, por lo tanto, el nivel de reducción más bajo que podríamos medir es de 90% o 1 log<sub>10</sub>. Un producto puede ser capaz de reducir la cantidad de virus infeccioso en un 50% u 80%, algo que el ensayo TCID<sub>50</sub> no sería capaz de medir.



## CONCLUSIÓN

---

La rápida propagación del SARS-CoV-2 en todo el mundo ha sido un desastre sanitario, social y económico sin precedentes. Con el modo de transmisión más significativo considerado ser a través de gotas aerosolizadas,<sup>14,15,17,20</sup> con las máscaras y el distanciamiento social se puede disminuir significativamente la transmisión y la propagación.<sup>36</sup> Sin embargo, estas prácticas no han sido adoptadas universalmente. Mientras esperamos terapias y vacunas definitivas para contener y prevenir la propagación del SARS-CoV-2, se requieren estrategias adicionales para disminuir la transmisión.

Los enjuagues nasales y enjuagues bucales, que tratan directamente los principales sitios de recepción y transmisión de HCoV, pueden proporcionar un nivel adicional de protección contra el virus. Serán necesarios confirmar el potencial viricida de estos productos y evaluar su capacidad para limitar la transmisión de HCoV dentro de la población general. En el manuscrito actual hemos demostrado que varios productos de salud comúnmente disponibles tienen propiedades viricidas con respecto a HCoV.

## REFERENCIAS

---

1. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1967;57:933-940.
2. Becker WB, McIntosh K, Dees JH, Chanock RM. Morphogenesis of avian infectious bronchitis virus and a related human virus (strain 229E). *J Virol*. 1967;1: 1019-1027.
3. Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1966;121:190-193.
4. van der Hoek L, Sure K, Ihorst G, et al. Croup is associated with the novel coronavirus NL63. *PLoS Med*. 2005;2:e240.
5. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med*. 2004;10:368-373.
6. Woo PCY, Lau SKP, Chu C, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol*. 2005;79:884-895.
7. Rota PA. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science*. 2003;300:1394-1399.
8. Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:1967-1976.
9. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:1953-1966.
10. Peiris J, Lai S, Poon L, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003;361:1319-1325.
11. de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol*. 2013;87:7790-7792.

12. van Boheemen S, de Graaf M, Lauber C, et al. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *mBio*. 2012;3:e00473-12.
13. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367: 1814-1820.
14. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105924.
15. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) situation reports. (2019). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
16. Center, J.H.U.o.M.C.R. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). (2020). <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
17. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382:1564-1567.
18. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. 2020;382: 1177-1179.
19. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020;323:1406.
20. Chen YC, Huang LM, Chan CC, et al. SARS in hospital emergency room. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:782-788.
21. Griffin AS, Cabot P, Wallwork B, Panizza B. Alternative therapies for chronic rhinosinusitis: a review. *Ear Nose Throat J*. 2018;97:E25-E33.
22. Isaacs S, Fakhri S, Luong A, Whited C, Citardi MJ. The effect of dilute baby shampoo on nasal mucociliary clearance in healthy subjects. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:e27-e29.
23. Farag AA, Deal AM, McKinney KA, et al. Single-blind randomized controlled trial of surfactant vs hypertonic saline irrigation following endoscopic endonasal surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3: 276-280.
24. Rosen PL, Palmer JN, O'Malley BW Jr., Cohen NA. Surfactants in the management of rhinopathologies. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27: 177-180.
25. Chiu AG, Palmer JN, Woodworth BA, et al. Baby shampoo nasal irrigations for the symptomatic post-functional endoscopic sinus surgery patient. *Am J Rhinol*. 2008;22:34-37.
26. Kelly N, Nic Iomhair A, McKenna G. Can oral rinses play a role in preventing transmission of Covid 19 infection? *Evid Based Dent*. 2020;21:42-43.
27. Reed LJ, Muench H. A simple method of estimating fifty per cent endpoints. *Am J Hyg*. 1938;27:493-497.
28. Eggers M, Eickmann M, Kowalski K, Zorn J, Reimer K. Povidoneiodine 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*. 2015;15:375.
29. 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.
30. Eggers M, Koburger-Janssen T, Eickmann M, Zorn J. In vitro bactericidal and virucidal efficacy of povidone-iodine gargle/mouthwash against respiratory and oral tract pathogens. *Infect Dis Ther*. 2018;7:249-259.

31. Kariwa H, Fujii N, Takashima I. Inactivation of SARS coronavirus by means of povidone-iodine, physical conditions and chemical reagents. *Dermatology*. 2006;212(Suppl 1):119-123.
32. Bidra, AS, Pelletier JS, Westover JB, et al. Comparison of in vitro inactivation of SARS CoV-2 with hydrogen peroxide and povidoneiodine oral antiseptic rinses. *J Prosthodont* (2020), 29, 599-603.
33. Bidra AS, Pelletier JS, Westover JB, et al. Rapid in-vitro inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) using povidone-iodine oral antiseptic rinse. *J Prosthodont*. 2020;29: 599-603.
34. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020;104:246-251.
35. Saknimit M, Inatsuki I, Sugiyama Y, Yagami K. Virucidal efficacy of physico-chemical treatments against coronaviruses and parvoviruses of laboratory animals. *Jikken Dobutsu*. 1988;37:341-345.
36. Chu DK, Akl EA, Duda S, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARSCoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395:1973-1987.