

REVISIÓN SISTEMÁTICA / SYSTEMATIC REVIEW

Efectividad de colutorios orales en la disminución de la carga viral salival en pacientes COVID-19 positivos

Accuracy of oral rinses in reducing the salivary viral load in COVID-19 positive patients

Diego Salgueiro Castillo¹ , Javiera Sobarzo Godoy¹ ¹ Universidad Austral de Chile, Facultad de Medicina, Escuela de Odontología, Valdivia, Chile.**Correspondencia:** Diego Salgueiro Castillo, correo electrónico: diegosalgueiroc@gmail.com**Editor responsable:** Dr. Carlos Ríos**Cómo referenciar este artículo:** Salgueiro Castillo D, Sobarzo Godoy J. Efectividad de colutorios orales en la disminución de la carga viral salival en pacientes COVID-19 positivos. Rev. salud publica Parag. 2022; 12(1):52-60.

Recibido el 13 de enero de 2022, aprobado para publicación el 02 de febrero 2022

RESUMEN

Introducción: La Organización Mundial de la Salud anunció a la pandemia del SARS-CoV-2 como una emergencia de salud pública de importancia internacional. Se cree que el uso de algunos enjuagues bucales podría disminuir la carga viral salival y así prevenir el riesgo de infección en profesionales de la salud. El objetivo de esta revisión fue conocer la efectividad de los distintos colutorios orales, en la disminución de la carga viral salival en pacientes COVID-19 positivos.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática en las bases de datos MEDLINE, EBSCOhost y SciELO para analizar artículos en inglés publicados entre los años 2020 y 2021. Se utilizó la pauta QUADAS para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios.

Desarrollo: De 75 artículos encontrados, cinco fueron seleccionados para un análisis cualitativo. Los enjuagues bucales analizados fueron Peróxido de Hidrógeno, Povidona Yodada, Cloruro de Cetilpiridinio y Gluconato de Clorhexidina. Cada estudio estandarizó la cantidad de colutorio utilizado, el tiempo de enjuague, el muestreo y el análisis de datos. Las soluciones de Povidona Yodada y Gluconato de Clorhexidina demostraron disminuir la carga viral salival de los pacientes COVID-19 positivos de forma significativa.

Conclusión: Pese a que sí hubo colutorios que disminuyeron la carga viral salival de forma efectiva, se requiere mayor cantidad de estudios clínicos con una metodología universal y estandarizada.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, Coronavirus, Colutorio, Enjuague bucal

ABSTRACT

Introduction: The World Health Organization announced the SARS-CoV-2 pandemic as a public health emergency of international concern. It is believed that the use of some mouth-rinses could decrease the salivary viral load and thus prevent the risk of infection in health care professionals. The objective of this review was to know the effectiveness of different mouth-rinses in reducing the salivary viral load in COVID-19 positive patients.

Method: A systematic review was carried out in MEDLINE, EBSCOhost and SciELO databases to analyze articles in English published between 2020 and 2021. The QUADAS guideline was used to assess the risk of bias of the studies.

Development: Of 75 articles found, five were selected for a qualitative analysis. The mouth-rinses analyzed were Hydrogen Peroxide, Povidone Iodine, Cetylpyridinium Chloride and Chlorhexidine Gluconate. Each study standardized the amount of mouth-rinse used, rinsing time, sampling, and data analysis. Povidone Iodine and Chlorhexidine Gluconate solutions were shown to significantly decrease the salivary viral load of COVID-19 positive patients.

Conclusion: Although there were mouth-rinses that effectively decreased salivary viral load, more clinical studies are required with a universal and standardized methodology.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, Coronavirus, mouth-rinse, mouthwash

INTRODUCCIÓN

A finales de diciembre de 2019, una enfermedad respiratoria aguda causada por un coronavirus beta previamente desconocido, surgió en la ciudad de Wuhan, China ^(1,2). El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció esta pandemia como una emergencia de salud pública de importancia internacional ^(3,4). Con fecha de 21 de julio de 2021, el virus *SARS-CoV-2* ha logrado infectar a 190.860.860 personas y 4.101.414 personas han fallecido por COVID-19 ⁽⁵⁾. En Paraguay, a la misma fecha, se han reportado 446.267 casos de COVID-19 confirmados y 14.394 fallecidos ⁽⁶⁾.

El *SARS-CoV-2* se puede transmitir a través de gotitas respiratorias y aerosoles producidos como resultado de la respiración, además la saliva también posee una gran carga vírica. Esto aumenta el riesgo de contagio de COVID-19 por el personal dental en su entorno laboral ^(7,8). Debido a esto, surgió entre las medidas para controlar el riesgo de infecciones cruzadas durante la práctica odontológica, el uso de enjuague bucal que contenga agentes oxidantes como Peróxido de Hidrógeno (H_2O_2), Povidona Yodada (PY) o Cloruro de Cetilpiridinio (CPC) ^(9,10). Mientras que los enjuagues de Gluconato de Clorhexidina (CHX) no han demostrado efectividad viricida contra el *SARS-CoV-2* en estudios *in vitro* ^(11,12).

Se cree que el uso de algunos enjuagues podría disminuir la carga viral de la salival y orofaríngea en pacientes COVID-19 positivos ^(13,14). Esto reduciría el riesgo de contagio del personal de salud. No obstante, hay poca información al respecto y las revisiones existentes se basan únicamente en estudios *in vitro*, lo cual no representa un escenario clínico ⁽¹⁵⁾. Debido a esto, es necesario realizar una revisión de los estudios clínicos disponibles acerca del uso de colutorios para así conocer su efectividad real.

El objetivo de este estudio es conocer la efectividad de los distintos colutorios orales, en la disminución de la carga viral salival en pacientes adultos COVID-19 positivos.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo la pauta PRISMA ⁽¹⁶⁾.

La pregunta de investigación formulada fue “En pacientes COVID-19 positivos ¿Es efectivo el uso de colutorios para reducir la carga viral salival, en comparación a cuando no se utilizan?”.

Previo a la búsqueda, los revisores se sometieron a una calibración respecto al uso de los buscadores y la terminología referente al tema de investigación. Para recolectar la información, dos revisores (D.S., J.S.) realizaron búsquedas de manera independiente en las bases de datos MEDLINE, EBSCOhost y SciELO (Tabla 1).

Los criterios de inclusión fueron estudios clínicos en inglés sobre el uso de colutorios previo a la atención de pacientes COVID-19 positivos, publicados desde enero del 2020 hasta julio del 2021.

Se excluyeron estudios de otros tipos de coronavirus que no sean *SARS-CoV-2*. También se excluyeron artículos con temática no atinente al objetivo de este trabajo.

Ambos autores evaluaron los artículos encontrados de forma independiente y realizaron la selección basados en los criterios de elegibilidad, según lectura de título, resumen y de texto completo. Cuando no se tuvo acceso al artículo completo, se solicitó mediante correo electrónico al autor o coautor de correspondencia. Si no se obtuvo respuesta y el estudio no estuvo disponible para compra, éste fue descartado. Cualquier desacuerdo en la elegibilidad de algún artículo se resolvió mediante discusión y consenso.

Los autores extrajeron la información de forma independiente, basándose en las características de relevancia presentes en los estudios seleccionados.

Se definió como “colutorio” a una solución acuosa/viscosa usada para el tratamiento tópico de infecciones orofaríngeas. Este colutorio sería utilizado por medio de gárgaras por un tiempo determinado y luego escupido.

Se definió como “gárgaras” a la acción que consiste en mantener un líquido en la garganta sin tragarlo, poniendo la boca abierta hacia arriba y expulsando el aire lentamente para que el líquido se mueva.

Se definió como “efectivo” a todo colutorio que disminuya la carga viral salival a una cantidad considerada difícil para el contagio. Actualmente la carga viral se puede medir mediante el umbral de los ciclos de amplificación o copias del virus en mL en medios de cultivo.

El umbral de ciclo (CT) hace referencia al número de ciclos en un ensayo de reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) necesarios para amplificar el ARN viral y

Tabla 1. Estrategias de búsqueda en bases de datos.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Número de resultados
MEDLINE (PubMed)	(“rinse” OR “mouthwash” OR “Mouthwashes”[Mesh] OR “mouthrinse”) AND (“coronavirus” OR “pandemic” OR “covid-19” OR “sars-cov-2”)	51
EBSCOhost (Dentistry & Oral Sciences Source)	(“sars-cov-2”) AND (“rinse” OR “mouthwash”)	24
SciELO	sars-cov-2 AND mouthwash	1

así alcanzar un nivel detectable de sus genes específicos. Los genes específicos del *SARS-CoV-2* son E, RdRP y N. El gen E codifica una de las proteínas de la envoltura del virus, N codifica la proteína de la nucleocápside o armazón proteico del virus y por último, RdRP codifica la enzima que copia el ARN del virus, llamada transcriptasa dependiente de ARN ⁽¹⁷⁾.

Un colutorio efectivo debe aumentar el CT a 35 o más ciclos, pues se estima que, si no se detecta una señal positiva después de 37 a 40 ciclos, la prueba es negativa ⁽¹⁸⁾.

También se consideraron efectivos aquellos colutorios que disminuían el número de copias de virus en cultivo a menos de 1×10^3 copias/mL, pues con valores menores se considera bajo el riesgo de contagio ⁽¹⁹⁾.

Para evaluar el riesgo de sesgo y calidad metodológica de los artículos se utilizó la pauta QUADAS “Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies” para estudios clínicos ⁽²⁰⁾. Ésta incluye 14 preguntas con respuestas: “Sí” o “No”, de acuerdo a la presencia del parámetro; “No claro”, si no está declarado; y, “No aplica”, en caso de no ser atinente al estudio, sin ser considerado en el puntaje final.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Posterior a la etapa de identificación y tras la eliminación de duplicados, 75 artículos se analizaron aplicando los criterios de elegibilidad preestablecidos. 38 artículos se descartaron por idioma y lectura de título, 22 por lectura de resumen y 12 por lectura de texto completo. Finalmente, 5 artículos fueron incluidos en la revisión sistemática (Figura 1).

Se eligieron estos artículos porque fueron los únicos estudios clínicos encontrados en las bases de datos seleccionadas,

respecto a la efectividad de colutorios en la reducción del riesgo de contagio de COVID-19, a la fecha de Julio del 2021.

A pesar de que los estudios clínicos resultaron con una metodología aceptable, el estudio de Martínez *et al.* ⁽²¹⁾ presentó limitaciones en relación con los criterios de selección y las pérdidas o retiradas del estudio. Los estudios de Martínez *et al.* y Gottsauner *et al.* ⁽²²⁾ no informaron los resultados no concluyentes (Tabla 2).

El tamaño muestral, los colutorios y su forma de empleo en cada estudio, se encuentran en la Tabla 3.

El estudio de Martínez *et al.* seleccionó 4 pacientes COVID-19 positivos, 2 hombres de 74 y 73 años, y 2 mujeres de 43 y 54 años. Lo primero que se realizó fue un cultivo con muestras de saliva de todos los pacientes como muestras basales, después los pacientes realizaron un enjuague bucal con una solución de PY al 1%. Finalmente se tomaron 4 muestras seriadas de saliva, siendo la última a las 3 horas después del enjuague. Todas las muestras fueron analizadas por medio de RT-PCR. Se utilizó el CT para medir la carga viral de las muestras amplificadas, evaluando los genes E, RdRP y N del virus.

En las muestras salivales, la media basal del CT fue de 32.70 ciclos para el gen N; 32.36 ciclos para el gen RdRP y 28.98 ciclos para el gen E.

Posterior al enjuague, hubo una disminución significativa en la carga viral para el gen N, dando una media de CT de 36.06 ciclos después de 1 hora; 37.46 ciclos después de 2 horas y 36.62 ciclos después de 3 horas. Sin embargo, no hubo diferencias significativas para los genes RdRP y E, entre las medias basales y después del enjuague.

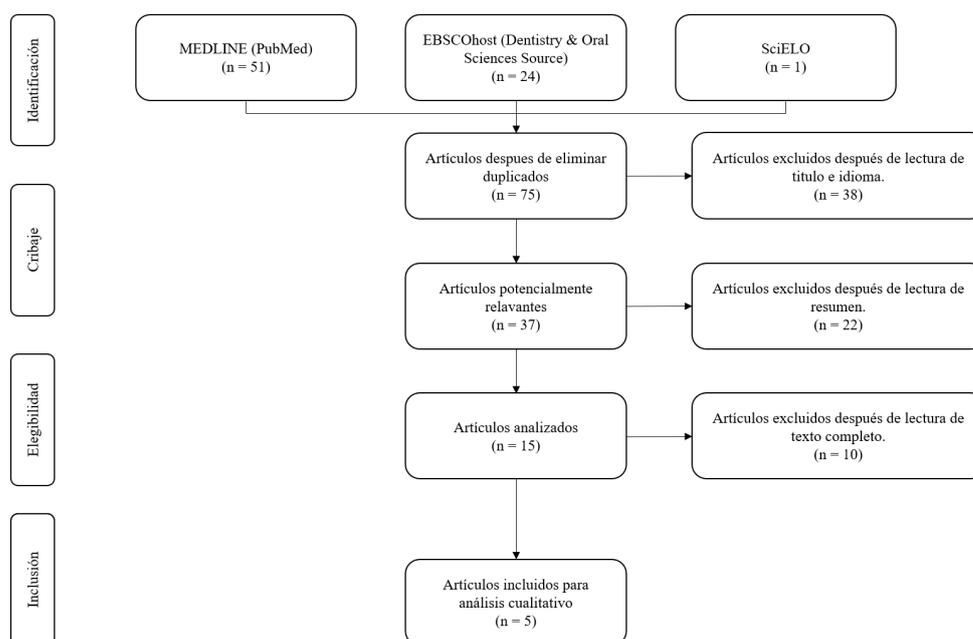


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de artículos.

Tabla 2. Pauta QUADAS “Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies” para evaluar calidad de estudios clínicos.

	<i>Martínez et al., 2020</i>	<i>Gottsauner et al., 2020</i>	<i>Seneviratne et al., 2020</i>	<i>Yoon et al., 2020</i>	<i>Elzein et al., 2021</i>
1. ¿Fue el espectro de pacientes representativo para los pacientes que recibirán la prueba en práctica?	S	S	S	S	S
2. ¿Se describieron con claridad los criterios de selección?	N	S	S	S	S
3. ¿Es previsible que el patrón de referencia escogido clasifique correctamente el problema de estudio?	S	S	S	S	S
4. El periodo transcurrido entre la aplicación de la prueba de estudio y la prueba de referencia ¿Es lo suficientemente corto como para que sea razonable asumir que el problema de estudio no ha evolucionado en ese periodo?	S	S	S	S	S
5. ¿Se verificó el diagnóstico usando una prueba de referencia en toda la muestra del estudio o en una submuestra aleatoria de la misma?	S	S	S	S	S
6. ¿Se aplicó a los pacientes la misma prueba de referencia independientemente del resultado obtenido en la prueba evaluada?	S	S	S	S	S
7. ¿Es la prueba de referencia y la prueba de estudio independientes entre sí? (ningún elemento de la prueba de estudio formaba parte de la prueba de referencia).	S	S	S	S	S
8. ¿Es la descripción de la prueba evaluada suficientemente detallada para permitir su replicación?	S	S	S	S	S
9. ¿Es la descripción de la prueba de referencia suficientemente detallada para permitir su replicación?	S	S	S	S	S
10. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba evaluada sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	S	S	S	S	S
11. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba de referencia sin conocer los resultados de la prueba evaluada?	S	S	S	S	S
12. La información clínica disponible en la interpretación de los resultados de las pruebas ¿es la misma que estará disponible cuando se use la prueba en la práctica?	S	S	S	S	S
13. ¿Se informaron los resultados no interpretables o no concluyentes?	N	N	S	S	S
14. ¿Se explican las pérdidas y retiradas del estudio?	N/C	S	S	S	S
Puntaje	12/14	13/14	14/14	14/14	14/14

Nota: S= Sí; N= No; N/C= No claro; N/A= No aplica.

Tabla 3. Metodología de estudios clínicos.

Estudio clínico	N	Edad media en años (rango)	Colutorio	Tiempo del enjuague (s)	Cantidad (ml)	Obtención de muestras enjuagues	de post	Medición de carga viral
Martinez <i>et al.</i> , 2020	4	61 (43-74)	PY 1%.	60	15	5 min, 1 h, 2 h y 3 h.		CT
Gottsauer <i>et al.</i> , 2020	12	55 (22-81)	PH 0.9%.	30	20	30 min.		Copias/ml de cultivo
Yoon <i>et al.</i> , 2020	2	46 y 65 cada uno	CHX 0.12%	30	15	1 h, 2 h y 4 h		CT y Copias/ml de cultivo
Seneviratne <i>et al.</i> , 2020	16	39.3	PY 0.5%.	30	5	5 min, 3 h y 6 h.		CT
			CHX 0.2%	30	15			
			CPC 0.075%	30	20			
			Agua	30	15			
Elzein <i>et al.</i> , 2021	61	45.3 (17-85)	PY 1%	30	15	5 min		CT
			CHX 0.2%	30	15			
			Agua	30	15			

Nota: N = Tamaño muestral; CT = Umbral del ciclo; PY = Povidona yodada; PH = Peróxido de hidrógeno; CHX = Gluconato de clorhexidina; CPC = Cloruro de cetilpiridinio.

El estudio de Gottsauner *et al.* seleccionó a 12 pacientes, 6 hombres y 6 mujeres, diagnosticados con COVID-19, 3 a 5 días antes del estudio. Se pidió a los pacientes que hicieran gárgaras con 20 mL de NaCl al 0.9% durante 30 segundos para obtener una muestra salival de referencia para la prueba de RT-PCR. Inmediatamente después, los pacientes debían realizar un enjuague bucal con una solución de H₂O₂ al 1%. Treinta minutos después de este enjuague bucal, se adquirió otra muestra salival para la prueba de RT-PCR del *SARS-CoV-2*.

En 2 pacientes, no se pudo detectar ARN del *SARS-CoV-2* en las muestras de referencia, por lo que fueron excluidos del estudio. Las muestras basales exhibieron una carga viral promedio de 4.9×10^4 (+/- 1.5×10^6) copias/mL de ARN del *SARS-CoV-2*.

El segundo análisis 30 minutos después del enjuague bucal con H₂O₂ al 1%, mostró una carga viral promedio de 2.2×10^4 (+/- 4.0×10^4) copias/mL de ARN del *SARS-CoV-2*. Estos resultados reflejan que no hubo diferencias significativas entre la carga viral basal y la carga viral 30 minutos después del enjuague bucal con H₂O₂ al 1% ($p = 0.96$).

El estudio de Yoon *et al.* (23) incluyó 2 pacientes diagnosticados con COVID-19, 2 mujeres de 46 y 65 años, a los cuales se le tomaron muestras seriadas cada dos días desde el día 1 a 9 de hospitalización. En los días 3 y 6, los pacientes se enjuagaron con 15 mL de CHX 0.12% por 30 segundos. Además, se tomaron muestras salivales antes del enjuague como referencia, en la primera hora, a las 2 horas y 4 horas posteriores al enjuague bucal.

La presencia del *SARS-CoV-2* se confirmaba con RT-PCR en tiempo real para el gen RdRP. La prueba era negativa si el umbral de ciclo (CT) supera los 35 ciclos. Los resultados fueron convertidos a copias/mL.

El día 1 de hospitalización, se detectó *SARS-CoV-2* (muestras tomadas en nasofaringe, orofaringe, saliva, esputo y orina) en ambos pacientes.

La carga viral más alta fue en la nasofaringe (paciente 1 = $8.41 \log_{10}$ copias/mL; paciente 2 = $7.49 \log_{10}$ copias/mL), pero también fue notablemente alta en la orofaringe (paciente 1 = $6.65 \log_{10}$ copias/mL; paciente 2 = $5.99 \log_{10}$ copias/mL), saliva (paciente 1 = $6.63 \log_{10}$ copias/mL; paciente 2 = $7.10 \log_{10}$ copias/mL) y esputo (paciente 1 = $8.22 \log_{10}$ copias/mL; paciente 2 = $7.33 \log_{10}$ copias/mL). La carga viral disminuyó gradualmente en cada muestra seriada. Se detectó *SARS-CoV-2* hasta el día 6 en la saliva de ambos pacientes.

La carga viral en la saliva disminuyó transitoriamente por 2 horas después de usar el enjuague bucal de CHX, pero volvió a aumentar de 2 a 4 horas después del enjuague bucal.

El estudio de Seneviratne *et al.* (24) evaluó la eficacia de 3 enjuagues bucales. Para esto reclutó a un total de 16 pacientes COVID-19 positivos, los cuales fueron asignados aleatoriamente a cuatro grupos de colutorios distintos, los cuales eran soluciones de PY ($n = 4$), CHX ($n = 6$), CPC ($n = 4$) y agua como grupo control ($n = 2$).

Antes de la recolección de saliva, se les pidió a los pacientes que se abstuvieran de comer, beber o realizar procedimientos de higiene bucal durante al menos 30 minutos. Al pasar este tiempo, se recolectaron 3 mL de saliva mediante la técnica de salivación pasiva como muestra basal para todos los inscritos. Inmediatamente después, se pidió a los pacientes que se enjuagaran la boca con el colutorio asignado. Se recolectaron nuevamente 3 mL de saliva a todos los sujetos a los 5 minutos, 3 horas y 6 horas después del uso de los colutorios.

Las muestras de saliva recolectadas fueron transportadas inmediatamente al laboratorio, donde se realizaron las pruebas diagnósticas de rutina para COVID-19, utilizando un ensayo validado de RT-PCR del *SARS-CoV-2*. Finalmente se utilizó el CT para medir la carga viral de las muestras amplificadas, evaluando sólo el gen E del virus.

Un aumento estadísticamente significativo se observó en el valor de CT a los 5 minutos y 6 horas después del enjuague con CPC en comparación con el grupo de agua ($p < 0.05$). Sin embargo, los cambios en los valores de CT a las 3 horas en el grupo CPC, no alcanzaron a tener significación estadística ($p = 0.20$). De manera similar, el grupo PY mostró cambios en los valores de CT a los 5 minutos y 3 horas después del enjuague, en comparación con el grupo de agua, pero solo hubo significancia estadística a las 6 horas del enjuague ($p < 0.01$). El grupo CHX no mostró mayores cambios a los 5 minutos después del enjuague, pero sí a las 3 horas.

En el estudio de Elzein *et al.* (25), se evaluó la efectividad de 2 enjuagues bucales. Se reclutaron en total 61 participantes COVID-19 positivos, los cuales fueron divididos en 3 grupos de forma aleatoria. El grupo A era el grupo control al que se le daba agua destilada como enjuague ($n = 9$), el grupo B debía enjuagarse con CHX ($n = 25$) y el grupo C con PY ($n = 27$). Se realizaron toma de muestras salivales antes del enjuague, está hizo en la mañana con los pacientes en ayuno y antes del cepillado dental. La siguiente toma de muestras se realizó 5 minutos después de los enjuagues.

Las muestras de saliva recolectadas fueron analizadas en laboratorio, utilizando un ensayo validado de RT-PCR del *SARS-CoV-2*. Finalmente se utilizó el CT para medir la carga viral de las muestras amplificadas. A diferencia de los estudios anteriores, los autores de este trabajo decidieron analizar una región del gen RNasa P como control interno endógeno para el análisis de muestras biológicas, mientras que el gen objetivo fue el RdRP.

Posterior al enjuague, hubo una disminución significativa en la carga viral en los grupos CHX y PY a diferencia del grupo control que no tuvo mayores diferencias antes y después del enjuague. Pese a los buenos resultados obtenidos, ningún colutorio superó el valor CT de 35.

La alta heterogeneidad metodológica encontrada entre los estudios dificulta la comparación de los resultados encontrados. Estudios como los de Martínez *et al.*, Seneviratne *et al.* y Elzein *et al.* utilizaron el CT para medir la carga viral, no obstante, sólo Martínez *et al.* midió los 3 genes del virus, mientras que Elzein *et al.* sólo midió el gen RdRP y Seneviratne *et al.* el gen N, lo que imposibilita comparar los resultados de estos últimos. Además, los resultados en el estudio de Seneviratne *et al.* no aparecen tabulados, sólo graficados en un diagrama de caja y bigotes, por lo que es imposible extraer los resultados numéricos de cada prueba realizada. Yoon *et al.* expresó sus resultados en CT y copias/mL, pero sólo midió el gen RdRP.

Debido a lo mencionado anteriormente, sólo se pudieron tabular los resultados de 3 estudios que fueron recopilados en la Tabla 4. No se pudo incluir en la tabla el estudio de Gottsauner *et al.*, porque sus resultados sólo están expresados en copias/mL, lo cual dificulta su comparación directa. Sin embargo, los enjuagues bucales que tuvieron una mayor efectividad en reducir la carga viral salival fueron la CHX y la PY.

La CHX es un antiséptico de amplio espectro que actúa contra bacterias Gram positivas y Gram negativas, aerobias, anaerobias facultativas y hongos, aumentando la permeabilidad de la pared celular y causando su lisis. Es usado comúnmente en odontología para reducir la placa bacteriana y para tratar la enfermedad periodontal (26,27). Pese a que estudios *in vitro* concluyen que utilizar CHX no sería efectivo en la eliminación del *SARS-CoV-2* (28-30). Los estudios de Seneviratne *et al.*, Yoon *et al.* y Elzein *et al.* sugieren que su uso podría ser beneficioso para controlar la transmisión del COVID-19.

Tabla 4. Resultados de los estudios clínicos de Martínez *et al.* (2020), Yoon *et al.* (2020) y Elzein *et al.* (2021) con relación al gen RdRp en saliva antes y después de realizados los enjuagues.

Estudio clínico	Colutorio	N	CT basal	CT 5 min post enjuague	CT 1 h post enjuague	CT 2 h	CT 3 h	CT 4 h
Martínez <i>et al.</i> , 2020	PY 1%	4	32.38 ± 5.3	32.25 ± 2.6	37.11 ± 0.6	38.45 ± 0.6	35.32 ± 2.9	NR
Yoon <i>et al.</i> , 2020	C H X 0.12%	2 (DH 3)	27.52 ± 5.5	NR	ND	ND	NR	30.16 ± 6.6
		2 (DH 6)	32.13 ± 1.8	NR	33.55 ± 2.1	37.17 ± 2.5	NR	32.85 ± 9.8
Elzein <i>et al.</i> , 2021	PY 1%	25	29.88 ± 6.2	34.36 ± 6.3	-	-	-	-
	CHX 0.2%	27	27.69 ± 7.2	33.90 ± 7.1	-	-	-	-

N = Tamaño muestral; CT = Umbral del ciclo; DH = Día en hospital; PY = Povidona yodada; CHX = Gluconato de clorhexidina; ND = No disponible; NR = No realizado.

El CPC es un compuesto de amonio cuaternario seguro para el uso en humanos ^(31,32). El CPC al 0.05% ha sido utilizado para reducir la placa dental y gingivitis como alternativa en pacientes que desarrollan irritación de las mucosas y manchas relacionadas con CHX ⁽³³⁾. El efecto antiviral del CPC se ha demostrado en pacientes con influenza, reduciendo significativamente la duración y severidad de la tos y el dolor de garganta ^(32,34). La hipótesis de una posible acción sobre el *SARS-CoV-2* se basa en su mecanismo de acción lisosomotrópico y capacidad para destruir las cápsides virales ^(35,36). Estos hallazgos indican que el CPC podría ser eficaz contra otros virus envueltos como los coronavirus.

La PY es un complejo de yodo soluble en agua que se ha utilizado ampliamente como antiséptico cutáneo prequirúrgico y enjuague bucal ^(37,38). Se utiliza habitualmente en una concentración del 1% para la mucositis, profilaxis de infecciones orofaríngeas y prevención de la neumonía asociada al ventilador ⁽³⁹⁾. Su acción antimicrobiana ocurre después de que el yodo libre se disocia de la polivinilpirrolidona y penetra rápidamente en los microbios para romper las proteínas y oxidar las estructuras del ácido nucleico, causando la muerte microbiana ^(40,41). Estudios previos han demostrado que la PY tiene una mayor actividad viricida que otros agentes antisépticos comúnmente usados, incluyendo CHX y cloruro de benzalconio ⁽⁴²⁾. Es segura, reportando una prevalencia de 0.4% de casos de alergia ⁽⁴³⁾, no produce decoloración de dientes o lengua ni alteraciones del gusto ⁽⁴⁴⁾ y, a diferencia de los productos a base de alcohol, puede ser utilizada en la electrocauterización ⁽⁴⁵⁾. Su efectividad ha sido bien demostrada a través de muchos estudios *in vitro* contra múltiples virus, incluidos el *SARS-CoV*, *MERS-CoV* y el virus de la influenza A (H1N1) ^(38,42,46).

Un estudio *in vitro* descubrió que una solución de H₂O₂ al 3% inactivó eficazmente los adenovirus de tipo 3 y 6, el virus adenoasociado de tipo 4, los rinovirus 1A, 1B y el tipo 7, los mixovirus, la influenza A y B, el virus sincitial respiratorio, la cepa larga y la cepa de coronavirus 229E de 1 a 30 minutos; descubriendo que los coronavirus y los virus de la influenza eran los más sensibles ⁽⁴⁷⁾. Dado que el *SARS-CoV-2* es vulnerable a la oxidación, se ha sugerido que el uso de enjuagues bucales con agentes oxidantes como H₂O₂ al 1% reducen la carga viral salival ^(9,48).

Debido a la poca evidencia científica publicada respecto al uso de enjuagues bucales, una guía escocesa de sugerencias para mitigar procedimientos generadores de aerosoles no recomienda el uso de colutorios orales para reducir el riesgo de transmisión de *SARS-CoV-2* previo a procedimientos dentales, pues el mero acto de realizar el enjuague provocaría una mayor dispersión del virus en caso de que el paciente lo porte ⁽⁴⁹⁾.

Dentro de los profesionales de salud, quienes se dedican al área dental son los que tienen mayor exposición al virus y, por ende, mayor riesgo de contagio ^(50,51). La consulta dental tiene una duración aproximada de 30 a 45 minutos, por lo que el uso de un enjuague bucal preventivo podría ser útil para disminuir la carga viral durante ese lapso. No obstante, no hay evidencia sólida que demuestre la disminución efectiva de la carga viral durante la primera hora posterior al enjuague bucal.

CONCLUSIÓN

Las soluciones de PY y CHX demostraron disminuir la carga viral salival en los pacientes COVID-19 a los 5 minutos y 2 horas posteriores al enjuague. Pese a eso, debido a la falta de evidencia científica, se requiere mayor cantidad de estudios clínicos de buena calidad metodológica que utilicen un protocolo estandarizado para hacer posible su comparación; y también, aumentar el tamaño muestral y colutorios empleados para conocer la efectividad real de estos.

Conflicto de interés:

Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses.

Financiación:

Este trabajo no ha recibido financiamiento externo.

Declaración:

Las opiniones expresadas en este manuscrito son responsabilidad del autor y no reflejan necesariamente los criterios ni la política de la RSPP y/o del INS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang L, Wang Y, Ye D, et al. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob. Agents.* 2020;55(6):105948.
2. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, et al. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91-98.
3. Mahase E. COVID-19: WHO declares pandemic because of “alarming levels” of spread, severity, and inaction. *BMJ.* 2020;368:m1036.
4. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157-160.
5. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2021 [Cited 2021 Jul 21]. Available from: <https://covid19.who.int/>
6. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Paraguay. REPORTES - COVID19 [Internet]. 2021 [Cited 2021 Jul 1]. Available from: <https://www.mspbs.gov.py/reporte-covid19.html>
7. Patil S, Hussain I, Bhandi S, et al. Dental care and personal protective measures for dentists and non-dental health care workers. *Dis Mon.* 2020;66(9):101056.
8. Baghizadeh M. What dentists need to know about COVID-19. *Oral Oncol.* 2020;105:104741.
9. Peng X, Xu X, Li Y, et al. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci.* 2020;12:9.
10. Bustillos Torrez W, Bueno Bravo ZS. Importancia de la Bioseguridad en Odontología, en tiempos de coronavirus. *Rev salud pública Parag.* 2021;11(1):80-86.

11. Vergara A, Castro C. Use of mouthwashes against COVID-19 in dentistry. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020;58(8):924-927.
12. Komine A, Yamaguchi E, Okamoto N, et al. Virucidal activity of oral care products against SARS-CoV-2 in vitro. *J. Oral. Maxillofac. Surg Med Pathol.* 33(4):475-477.
13. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Emerging and Future Challenges for Dental and Oral Medicine. *J Dent Res.* 2020;99(5):481-487.
14. Ather A, Patel B, Ruparel N, et al. Coronavirus disease 19 (COVID-19): implications for clinical dental care. *J Endod.* 2020;46(5):584-595.
15. Testori T, Wang HL, Basso M, et al. COVID-19 and Oral Surgery: A narrative review of preoperative mouth rinses. *Acta Stomatol. Croat.* 2020;54(4):431-441.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
17. Pastian G. Bases genéticas y moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de patogénesis y de respuesta inmune. *Int J Odontostomat.* 2020;14(3):331-337.
18. Domeracki S, Clapp R, Taylor K, et al. P. Cycle Threshold to Test Positivity in COVID-19 for Return to Work Clearance in Health Care Workers. *J Occup Environ Med.* 2020;62(11):889-891.
19. Kleiboeker S, Cowden S, Grantham J, et al. SARS-CoV-2 viral load assessment in respiratory samples. *J Clin Virol.* 2020;129:104439.
20. Whiting P, Rutjes A, Reitsma J, et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2003;3:25.
21. Martinez L, Diz P, Perez M, et al. Is povidone iodine mouthwash effective against SARS-CoV-2? First in vivo tests. *Oral Dis.* 2020;00:1-4.
22. Gottsauner M, Michaelides I, Schmidt B, 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(10):3707-3713.
23. Yoon JG, Yoon J, Young J, et al. Clinical Significance of a High SARS-CoV-2 Viral Load in the Saliva. *J Korean Med Sci.* 2020;35(20):e195.
24. Seneviratne C, Balan P, Karrie K, et al. Efficacy of commercial mouth-rinses on SARS-CoV-2 viral load in saliva: Randomized control trial in Singapore. *Infection.* 2020;49(2):305-311.
25. Elzein R, Abdel-Sater F, Fakhreddine S, et al. In vivo evaluation of the virucidal efficacy of chlorhexidine and povidone-iodine mouthwashes against salivary SARS-CoV-2. A randomized-controlled clinical trial. *J Evid Based Dent. Pract.* 2021;21(3):101584.
26. Passos LF, Furtado C, Barbirato D, et al. Chlorhexidine mouthwash as an adjunct to mechanical therapy in chronic periodontitis: A meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2017;148(5):308-318.
27. Brookes Z, Bescos R, Belfield L, et al. Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: a narrative review. *J Dent.* 2020;103:103497.
28. Fresno M. Los enjuagatorios bucales en tiempos de COVID-19. *Int J Inter Dent.* 2021;14(1):9-10.
29. Steinhauer K, Meister T, Todt D, et al. Comparison of the in-vitro efficacy of different mouthwash solutions targeting SARS-CoV-2 based on the European Standard EN 14476. *J Hosp Infect.* 2021;111:180-183.
30. Meister TL, Brüggemann Y, Todt D, et al. Virucidal efficacy of different oral rinses against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Infect Dis.* 2020;222(8):1289-1292.
31. Gerba C.P. Quaternary ammonium biocides: efficacy in application. *Appl Environ Microbiol.* 2015;81:464-469.
32. Mukherjee PK, Esper F., Buchheit K, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to assess the safety and effectiveness of a novel dual-action oral topical formulation against upper respiratory infections. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):74.
33. Silva MF, dos Santos NB, Stewart B, et al. A clinical investigation of the efficacy of a commercial mouthrinse containing 0.05% cetylpyridinium chloride to control established dental plaque and gingivitis. *J Clin Dent.* 2009;20(2):55-61.
34. Popkin DL, Zilka S, Dimaano M, et al. Cetylpyridinium chloride (CPC) exhibits potent, rapid activity against influenza viruses in vitro and in vivo. *Pathog Immun* 2017;2(2):252-269.
35. Pitten FA, Kramer A. Efficacy of cetylpyridinium chloride used as oropharyngeal antiseptic. *Arzneimittelforschung.* 2001;51(7):588-595.
36. Baker N, Williams AJ, Tropsha A, et al. Repurposing quaternary ammonium compounds as potential treatments for COVID-19. *Pharm Res.* 2020;37(6):104.
37. Sneader W. Drug discovery: a History. 1st. ed. West Sussex, England: John Wiley and Sons, Ltd; 2005.
38. Parhar HS, Tasche K, Brody RM, et al. Topical preparations to reduce SARS-CoV-2 aerosolization in head and neck mucosal surgery. *Head Neck.* 2020;42(6):1268-1272.
39. Ader AW, Paul TL, Reinhardt W, et al. Effect of mouth rinsing with two polyvinylpyrrolidone-iodine mixtures on iodine absorption and thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66(3):632-635.
40. Kirk-Bayley J, Sunkaraneni S, Challacombe SJ. The use of povidone iodine nasal spray and mouthwash during the current COVID-19 pandemic may reduce cross infection and protect healthcare workers. [Internet]. 2020 [Cited 2021 Aug 13]. Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3563092
41. Tsuda S, Soutome S, Hayashida S, et al. Topical povidone iodine inhibits bacterial growth in the oral cavity of patients on mechanical ventilation: a randomized controlled study. *BMC Oral Health.* 2020;20:62.
42. 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(Suppl 1):119-123.

43. Lachapelle JM. Allergic contact dermatitis from povidone-iodine: a re-evaluation study. *Cont Dermat.* 2005;52(1):9-10.
44. Slots J. Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. *J Periodontal Res.* 2002;37(5):389-398.
45. Shiraishi T, Nakagawa Y. Evaluation of the bactericidal activity of povidone-iodine and commercially available gargle preparations. *Dermatology.* 2002;204(Suppl. 1):37-41.
46. Eggers M, Koburger-Janssen T, Eickmann M, et al. In vitro bactericidal and virucidal efficacy of povidone-iodine gargle/mouthwash against respiratory and oral tract pathogens. *Infect Dis Ther.* 2018;7(2):249-259.
47. Mentel R, Shirrmakher R, Kevich A, et al. Virus inactivation by hydrogen peroxide. *Vopr Virusol.* 1977;(6)731-733.
48. American Dental Association. ADA interim guidance for minimizing risk of COVID-19 transmission. [Internet]. 2020 [Cited 2021 Aug 8] Available from: <https://www.kavo.com/en-us/resource-center/ada-interim-guidance-minimizing-risk-covid-19-transmission>
49. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (SDCEP). Mitigation of Aerosol Generating Procedures in Dentistry - A Rapid Review. Versión 1.2. Abril 19, 2021.
50. Mateos M, Lenguas A, Pastor V, et al. Odontología en entorno COVID-19. Adaptación de las Unidades de Salud Bucodental en los centros de salud de la Comunidad de Madrid. *Rev Esp Salud Pública.* 2020;94:e202011148.
51. Kochhar AS, Bhasin R, Kochhar GK, et al. COVID-19 Pandemic and Dental Practice. *Int J Dent.* 2020;2020:8894794.