

Efectividad de los enjuagues bucales en la reducción de la carga viral de SARS-CoV-2 en la saliva. Una revisión narrativa

Effectiveness of mouth rinses in reducing SARS-CoV-2 viral load in saliva. A narrative review

Efeetividade das rinsas de mouth na redução da carga viral SARS-CoV-2 em saliva. Uma revisão narrativa

Received: 10/18/2022 | Revised: 10/23/2022 | Accepted: 10/28/2022 | Published: 11/02/2022

Bryan David Torres Ramos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3504-0059>

Universidad Estatal de Cuenca, Ecuador

E-mail: david.torres96@ucuenca.edu.ec

Boris Alejandro Eguiguren Samaniego

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4313-2092>

Universidad Estatal de Cuenca, Ecuador

E-mail: Boris.eguiguren@ucuenca.edu.ec

Jacinto Alvarado Cordero

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5615-5314>

Universidad Estatal de Cuenca, Ecuador

E-mail: jacinto.alvarado@ucuenca.edu.ec

Resumen

La detección del virus del síndrome respiratorio severo agudo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en los fluidos orales y la elevada generación de aerosoles durante los procedimientos odontológicos ha llevado a la necesidad de buscar medidas para controlar la transmisión de esta enfermedad. El Objetivo de este estudio es presentar la evidencia clínica disponible sobre la reducción de la carga viral y la acción virucida de diferentes antisépticos orales contra el SARS-CoV-2, y proponer su utilización como estrategia preventiva eficaz previo a la atención odontológica. Existe evidencia clínica sobre el uso de varios enjuagues bucales en distintas concentraciones y tiempos para reducción de la carga viral del SARS-CoV-2 en la saliva. Esta revisión de la literatura se centra en la evidencia clínica disponible, que indique el uso de enjuagues bucales como una medida preventiva eficaz en la reducción de la carga viral salival de SARS-CoV-2 para evitar la transmisión cruzada de la enfermedad Covid-19 durante los tratamientos odontológicos. Se realizó la búsqueda bibliográfica de la información disponible desde septiembre del 2020 hasta mayo de 2022, en PubMed, Google Scholar y Cochrane. La clorhexidina al 0,12%, la yodopovidona al 0,5-1 % o el cloruro de cetilpiridinio al 0,04-0,075 % reducen la carga viral de SARS-CoV-2 en saliva, pudiendo ser utilizados para reducir el riesgo de contagio de SARS-CoV-2.

Palabras clave: Enjuagues bucales; SARS-CoV-2; Carga viral; Covid-19.

Abstract

The detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in oral fluids and the high generation of aerosols during dental procedures has led to the need to seek measures to control the transmission of this disease. The aim of this study is to present the available clinical evidence on the reduction of viral load and virucidal action of different oral antiseptics against SARS-CoV-2, and to propose their use as an effective preventive strategy prior to dental care. There is clinical evidence on the use of various mouth rinses at different concentrations and times for reduction of SARS-CoV-2 viral load in saliva. This literature review focuses on the available clinical evidence indicating the use of mouth rinses as an effective preventive measure in reducing the salivary SARS-CoV-2 viral load to avoid cross-transmission of Covid-19 disease during dental treatment. A literature search of available information from September 2020 to May 2022 was performed in PubMed, Google Scholar and Cochrane. Chlorhexidine 0.12%, iodopovidone 0.5-1% or cetylpyridinium chloride 0.04-0.075% reduce the viral load of SARS-CoV-2 in saliva and can be used to reduce the risk of SARS-CoV-2 transmission.

Keywords: Mouth rinses; SARS-CoV-2; Viral load; Covid-19.

Resumo

A detecção do coronavírus 2 (SARS-CoV-2) da síndrome respiratória aguda grave em fluidos orais e a alta geração de aerossóis durante procedimentos odontológicos levou à necessidade de buscar medidas para controlar a transmissão desta doença. O objetivo deste estudo é apresentar as evidências clínicas disponíveis sobre a redução da carga viral e a ação virucidativa de diferentes anti-sépticos orais contra o SARS-CoV-2, e propor seu uso como uma estratégia

preventiva eficaz antes dos cuidados odontológicos. Há evidências clínicas sobre o uso de vários bochechos em diferentes concentrações e tempos para reduzir a carga viral do SARS-CoV-2 na saliva. Esta revisão da literatura se concentra na evidência clínica disponível indicando o uso de bochechos como uma medida preventiva eficaz na redução da carga viral salivar do SARS-CoV-2 para evitar a transmissão cruzada da doença Covid-19 durante o tratamento odontológico. Uma pesquisa bibliográfica das informações disponíveis de setembro de 2020 a maio de 2022 foi realizada no PubMed, Google Scholar e Cochrane. Clorexidina 0,12%, iodopovidona 0,5-1% ou cloreto de cetilpiridínio 0,04-0,075% reduzem a carga viral do SARS-CoV-2 na saliva e podem ser usados para reduzir o risco de transmissão do SARS-CoV-2.

Palavras-chave: Lavagem bucal; SARS-CoV-2; Carga viral; Covid-19.

1. Introdução

Desde dezembro de 2019 que se reportó por primera vez un caso de Covid-19 en Wuhan, China y el 11 de marzo de 2020, en que la Organización Mundial de la Salud declaró a esta enfermedad como una pandemia, (Huang and Huang, 2021) (Chaudhary et al., 2021) se han implementado varias medidas preventivas y programas de vacunación contra el SARS-CoV-2 a nivel mundial. Si bien se han establecido algunas recomendaciones profilácticas para prevenir los contagios con SARS-CoV-2 que se centran en el aislamiento del virus mediante el distanciamiento social, el uso de mascarillas, el lavado de manos y el rastreo de la enfermedad, (Eduardo et al., 2021) (Huang and Huang, 2021) puede ser que estas medidas no sean apropiadas para los profesionales de la odontología, quienes corren un riesgo mayor de contagio debido a que suelen estar muy cerca de sus pacientes, los mismos que deben estar sin mascarilla para el examen oral y el uso de aerosoles en los distintos procedimientos dentales aumenta el riesgo de contaminación con el SARS-CoV-2. (Eduardo et al., 2021)

Durante mucho tiempo se han utilizado enjuagues o colutorios orales previo a la realización de cualquier procedimiento odontológico, con el objetivo de disminuir la carga microbiana en la cavidad oral, son varios los estudios clínicos que sugieren el uso de enjuagues bucales que contienen cloruro de cetil piridinio, peróxido de hidrógeno, clorhexidina, yodopovidona, entre otros; que podrían reducir el riesgo de transmisión del Covid-19. (Chaudhary et al., 2021)

El presente estudio tiene como objetivo presentar la evidencia clínica disponible sobre la reducción de la carga viral y la acción virucida de diferentes antisépticos orales contra el SARS-CoV-2, y proponer su utilización como estrategia preventiva eficaz previo a la atención odontológica.

2. Metodología

Para esta revisión de la narrativa se realizó la búsqueda bibliográfica de la información disponible acerca de estudios clínicos controlados para el análisis de contenidos que evalúen el efecto antiviral/virucida o la disminución de la carga viral contra el SARS-CoV-2 en pacientes adultos tras el uso del enjuague bucal desde septiembre del 2020 hasta mayo de 2022, en PubMed, Google Scholar y Cochrane utilizando los siguientes términos MeSH y operadores booleanos con formato en inglés: 'mouthwash' OR 'oral rinse' OR 'mouth rinse' OR 'povidone iodine' OR 'chlorhexidine' OR 'hydrogen peroxide' OR 'cetylpyridinium chloride' OR 'essential oil' OR 'phthalocyanine derivatives' OR 'citrox' OR 'silver nanoparticles' AND 'viral load' OR 'virucidal effect' AND 'COVID-19' OR 'SARS-CoV-2' AND clinical trials OR randomized clinical trials, todo esto se desarrolló con el soporte de un tercer autor/revisor Dr. Jacinto Alvarado, en base a la siguiente pregunta PICO Cuadro 1:

Cuadro 1 - Estrategia PICO.

P: Pacientes adultos con Covid-19.

I: Uso de cualquier enjuague bucal que contenga peróxido de hidrógeno, Clorhexidina, yodopovidona, Cloruro de cetilpiridinio u otro compuesto antiviral, en cualquier concentración.

C: Sin utilizar ningún tipo de enjuague bucal o placebo.

O: Reducción de la carga viral del SARS-CoV-2.

Fuente: Autores.

Criterios de elegibilidad

Para establecer la búsqueda, se definieron los criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- (a) Estudios clínicos controlados.
- (b) Estudios clínicos controlados aleatorizados que evalúen el efecto antiviral/virucida o la disminución de la carga viral contra el SARS-CoV-2 en pacientes adultos tras el uso del enjuague bucal.

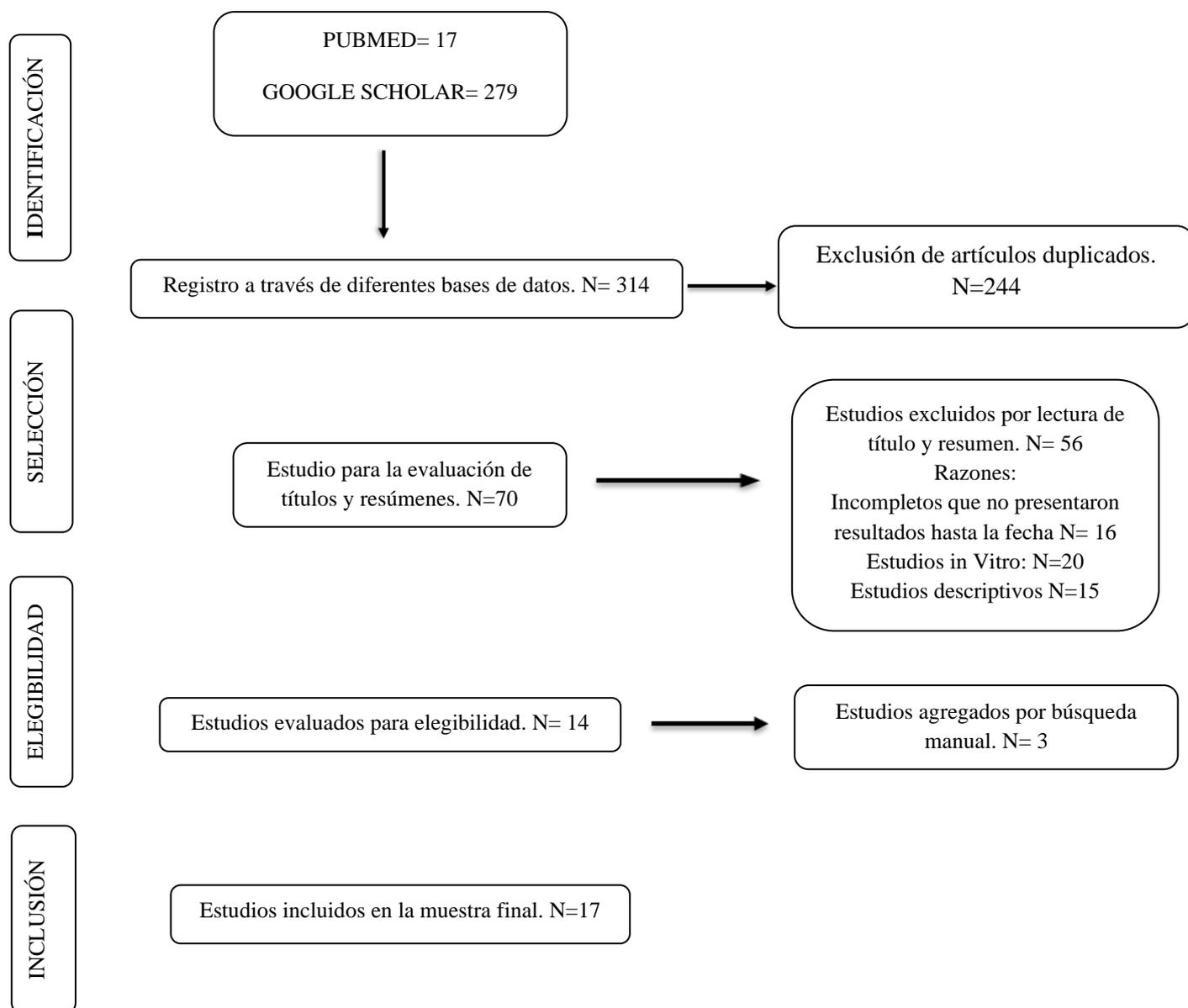
Criterios de exclusión:

- (a) Estudios en los que se evaluaron antisépticos orales para virus distintos del SARS-CoV-2 en saliva de individuos infectados.
- (b) Estudios únicamente in vitro.
- (c) Estudios en animales.

Una vez realizada la búsqueda electrónica se obtuvieron en total 314 artículos. De estos fueron excluidos 244 duplicados, dejando un total de 70 artículos para la evaluación de títulos y resúmenes. Posteriormente se descartaron 56 artículos que mediante la lectura del título y resumen se pudo observar que no cumplían con los criterios de inclusión del presente estudio; de estos 16 fueron estudios incompletos que no presentaron resultados hasta la fecha, 20 estudios in vitro, 15 estudios descriptivos y 5 estudios clínicos no controlados. Finalmente se agregaron 3 artículos revisados mediante búsqueda manual.

En total 17 artículos que abarcan evidencia clínica sobre la eficacia en la reducción de la carga viral salival de SARS-CoV-2, fueron considerados en esta revisión.

Figura 1 - Diagrama de flujo de investigación.



Fuente: Autores.

3. Resultados

Enjuagues bucales para disminuir la carga viral del SARS-CoV-2

Con el objetivo de reducir el riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 de los pacientes con Covid-19, es necesario disminuir la carga viral de la cavidad oral, una opción eficaz para ello es el uso de enjuagues bucales con efecto antiviral, hay muchas investigaciones que recomiendan el uso de enjuagues bucales que contienen cloruro de cetil piridinio, peróxido de hidrógeno, clorhexidina, yodopovidona, entre otros; podrían reducir el riesgo de transmisión del Covid-19. (Carrouel et al., 2021) (Chaudhary et al., 2021)

Clorhexidina

Huang et al, en un estudio clínico controlado con una muestra de 66 personas en el grupo experimental frente a 55 participantes en el grupo de control evaluó el efecto de la clorhexidina al 0.12% como enjuague bucal y spray orofaríngeo

durante 30 segundos, dos veces al día. (Huang and Huang, 2021) Al cabo de 4 días, se realizó un frotis de la orofaringe en los pacientes del grupo de intervención, y se comprobó la presencia del SARS-CoV-2 mediante (quantitive Real Time-Polymerasa Chain Reaction) qRT-PCR. Los resultados indicaron una eliminación del SARS-CoV-2 de la orofaringe en un 86%, frente al 6,3% de los pacientes del grupo de control. (Huang and Huang, 2021)

Chaudhary et. al, en un estudio clínico controlado aleatorizado a 41 pacientes sintomáticos los dividieron en 4 grupos, que utilizaron distintos enjuagues o colutorios durante 60 segundos. Los enjuagues bucales que utilizaron para esta investigación contenían solución salina (Grupo de control), peróxido de hidrógeno al 1% (Grupo A), gluconato de clorhexidina al 0.12% (Grupo B), yodopovidona al 0.5% (Grupo C). En los resultados se pudo observar en el grupo que utilizó gluconato de clorhexidina al 0.12%, una reducción de la carga viral de SARS-CoV-2 en la saliva hasta en un 89% después de 15 minutos de realizar el enjuague. Mientras que, a los 45 minutos se redujo en un 70%. Además, en 6 participantes que presentaron una carga viral inicial inferior a 10^4 copias por ml de saliva, hubo una reducción del 100% tanto a los 15 como a los 45 minutos. (Chaudhary et al., 2021)

Costa et al, en un estudio clínico controlado, en el que participaron 50 voluntarios en el grupo de intervención, que realizaron gárgaras con un enjuague bucal que contenía 15 ml de gluconato de clorhexidina al 0,12% durante 1 minuto, frente a un grupo de control con 50 participantes que utilizaron una solución placebo, y midieron la carga viral con el valor cycle threshold (Ct), dicho valor cuando aumenta indica que existe una reducción de la carga viral. El grupo de intervención demostró un aumento del Ct, lo que se traduce en una reducción de la carga viral del 72%, considerablemente mayor transcurridos 5 minutos de practicado el enjuague, en comparación con el grupo de control que mostró una reducción de la carga viral del 40%. Sin embargo, a los 60 minutos, aunque hubo un mayor porcentaje de individuos que mostraron una reducción de la carga viral en el grupo de intervención, la diferencia fue menos significativa. (Costa et al., 2021)

Ferrer et al, en un ensayo clínico controlado en donde el grupo de intervención de 12 pacientes que usaron un enjuague con clorhexidina al 0,12% durante 1 minuto, se observó una reducción de la carga viral a los 30 minutos y se mantuvo en el tiempo, tras un minuto de enjuague. Sin embargo, la ventaja de utilizar un enjuague bucal en este estudio fue limitada en comparación con el grupo de control integrado por 12 participantes que realizaron enjuagues con agua destilada, en el cual un número significativo de pacientes también experimentó una disminución de la carga viral. (Ferrer et al., 2021)

Mukhtar et al, en un estudio clínico controlado donde el del grupo de intervención 46 integrantes realizaron un enjuague bucal tres veces al día, durante 30 segundos, utilizando 15 ml de una solución mixta de 10 ml de gluconato de clorhexidina al 0,2% más 5 ml de peróxido de hidrógeno al 6%. Luego de un periodo de dos semanas de seguimiento observaron que estos pacientes tuvieron mayores tasas de alta hospitalaria, y menos estancias hospitalarias prolongadas, necesidad de intubación y mortalidad global en comparación con el grupo de control de 46 participantes. (Mukhtar et al., 2020)

Paula Eduardo et al., en un ensayo clínico piloto controlado aleatorizado, en el que un grupo integrado aleatoriamente por 8 pacientes que realizaron enjuagues con 15 mL de clorhexidina al 0,12% durante 30 segundos, frente al grupo de control integrado por 9 participantes que utilizaron una solución con agua destilada. Los resultados indicaron reducciones de la carga viral que sucedieron principalmente después de 30 y 60 minutos de realizar enjuagues bucales usando únicamente clorhexidina al 0.12%. No obstante, se observó que el 33% de pacientes mostraron un aumento del número de copias/ μ l de SARS-CoV-2 inmediatamente después del enjuague bucal inicial, obteniéndose así un resultado inesperado. (Eduardo et al., 2021)

Elzein et al., en un estudio clínico controlado, en el cual 27 pacientes en el grupo de intervención, con el virus SARS-CoV-2 detectado en la saliva, se encontró una diferencia significativa de medias de Ct en las muestras emparejadas utilizando Clorhexidina al 0,2% por 30 segundos. El Ct medio aumentó a 5,69 después del enjuague bucal. El Ct medio de antes y después del enjuague bucal fue respectivamente de $27,69 \pm 7,16$ (mediana de 27,11) y $33,9 \pm 7,08$ (mediana de 33,13), lo cual

indica la efectividad en la reducción de la carga viral de SARS-CoV-2 en la saliva. Por el contrario, no se encontraron diferencias significativas en el grupo de control (n=9) que utilizó el agua destilada como solución de enjuague bucal. (Elzein et al., 2021)

Guimaraes et al., en un estudio clínico controlado, en el cual un grupo de 12 pacientes utilizaron un colutorio con clorhexidina al 0.12%, se comprobó en los resultados que no existieron diferencias al comparar con el grupo de control de 15 pacientes que utilizaron una solución de agua esterilizada, ya que no hubo reducción en los valores medios del número de copias/ μ l de SARS-CoV-2 en las muestras de saliva de los pacientes después de utilizar clorhexidina al 0.12% durante un minuto, o una combinación de 15 ml de peróxido de hidrógeno al 1,5%, seguido de 15 ml de clorhexidina al 0,12%. Siendo que 4 pacientes del grupo de clorhexidina que representa el 33%, mostró un aumento del número de copias/ μ l de SARS-CoV-2 inmediatamente después del enjuague inicial. (Guimarães et al., 2022)

Cloruro de cetilpiridinio

Ferrer et al., en un estudio clínico controlado, en una muestra de 11 pacientes que utilizaron enjuague con cloruro de cetilpiridinio al 0.07% durante un minuto, se pudo observar una disminución del 30% de la carga viral en los pacientes respecto al grupo de control de 12 pacientes que utilizaron agua destilada, a los 30 minutos después del enjuague bucal. Un 59% de los participantes que utilizaron cloruro de cetilpiridinio experimentaron una disminución del 50% de la carga viral, y los efectos máximos se observaron después de 2 h. Esto indica que el enjuague con cloruro de cetilpiridinio además de ser efectivo contra el SARS- CoV-2, mostró una alta sustentividad, o capacidad de mantener su efecto en el transcurso del tiempo. (Ferrer et al., 2021)

Seneviratne et al, en un estudio clínico controlado en el que se incluyeron en total 16 pacientes, se comparó la eficacia en la reducción de la carga viral de SARS-CoV-2 de tres colutorios comercialmente disponibles, estos son: el grupo 1 con yodopovidona al 0,5% (Betadine Gargle and Mouthwash 10 mg) diluido con 5 ml de agua, el grupo 2 con clorhexidina al 0,2% (Pearly White Chlor-Rinse) el grupo 3 con cloruro de cetilpiridinio al 0,075% (Colgate Plax) y el grupo 4 con el uso de agua como enjuague. Se pudo establecer que el enjuague bucal de cloruro de cetilpiridinio fue efectivo para reducir la carga viral de SARS-CoV-2 en la saliva después de 5 minutos de realizar el enjuague por 30 segundos, en comparación con el grupo de control integrado por 2 participantes que utilizaron agua. Se observó un mayor efecto en la disminución de la carga viral salival en los grupos que usaron cloruro de cetilpiridinio y yodopovidona, y este efecto se mantuvo a las 3 y 6 horas. (Seneviratne et al., 2020)

Paula Eduardo et al, en un estudio clínico controlado en el que intervinieron 7 pacientes para el grupo experimental y 9 pacientes para el grupo de control, se analizó el efecto del cloruro de cetilpiridinio al 0,075% + lactato de zinc al 0,28%; Colgate Total 12®, Colgate-Palmolive Company, Brasil), en la reducción de la carga viral al prescribir enjuagues con 20 ml de colutorio durante 30 segundos en pacientes diagnosticados previamente como positivos para Covid-19 según la qRT-PCR. El enjuague con el colutorio de cloruro de cetilpiridinio en combinación con zinc mostró la mejor reducción de la carga viral, con una disminución de $20,4 \pm 3,7$ veces inmediatamente después del enjuague, y mantuvo una reducción de $2,6 \pm 0,1$ veces del SARS-CoV-2 en la saliva a los 60 minutos. (Eduardo et al., 2021)

Yodopovidona

Chaudhary et al., en un estudio clínico controlado aleatorizado, en donde dividieron a 41 pacientes sintomáticos en 4 grupos, que utilizaron distintos enjuagues o colutorios durante 60 segundos. Los enjuagues bucales que utilizaron para esta investigación contenían solución salina (Grupo de control), peróxido de hidrógeno al 1% (Grupo A), gluconato de clorhexidina

al 0.12% (Grupo B), yodopovidona al 0.5% (Grupo C). En los resultados se observó una reducción de la carga viral de SARS-CoV-2 del 61% después de 15 minutos de realizar el enjuague con 15 ml de un colutorio con yodopovidona al 0,5% durante 60 segundos. Por otra parte, se pudo evidenciar que a los 45 minutos se redujo en un 97%. Además, en todos los participantes con una carga viral inicial inferior a 10^4 copias por ml de saliva, hubo una reducción del 100% a los 15 y a los 45 minutos. (Chaudhary et al., 2021)

Ferrer et al, en un estudio clínico controlado, en donde el grupo de control de 12 participantes que utilizaron agua destilada, y el grupo de intervención de 9 personas que utilizaron un colutorio con yodopovidona al 0.2% durante 1 minuto, mostraron a los 30 minutos una reducción media del 30% de la carga viral en comparación con el grupo de control. Además, un 65% de los pacientes que usaron yodopovidona mostraron después de 2 horas de realizar el enjuague, una reducción del 50% de la carga viral, lo que indica que este compuesto tiene una alta sustentividad. (Ferrer et al., 2021)

Elzein et al., en un estudio clínico controlado con un grupo de control de 9 participantes que usaron como enjuague bucal agua destilada, y un grupo de intervención de 25 participantes que utilizaron yodopovidona al 1% por 30 segundos, mostraron una diferencia significativa de medias del valor Ct entre las muestras emparejadas antes ($29,88 \pm 6,2$; mediana 30,75) y después del enjuague bucal ($34,36 \pm 6,3$; mediana 34,19). Después de 5 minutos la diferencia entre las medias fue de 4,45. (Elzein et al., 2021)

Seneviratne et al, en un estudio clínico controlado, se evaluó la eficacia en la reducción de la carga viral de SARS-CoV-2 entre el grupo de control de 2 participantes que enjuagaron su boca con agua, y un grupo de intervención de 4 participantes que utilizaron un colutorio con yodopovidona al 0,5% (Betadine Gargle and Mouthwash 10 mg) durante 30 segundos. Se pudo observar que los pacientes del grupo de yodopovidona mostraron mayores cambios de pliegues en el valor Ct a los 5 minutos y a las 3 horas después del enjuague. Sin embargo, sólo se obtuvo un aumento estadísticamente significativo en el cambio de pliegues a las 6 horas en comparación con el grupo de control que utilizó agua. (Seneviratne et al., 2020)

Ferrer et al, en un estudio clínico controlado, en donde el grupo de control de 12 participantes que utilizaron agua destilada, y el grupo de intervención de 9 personas que utilizaron enjuagues con un colutorio con yodopovidona al 0.2% durante 1 minuto, mostraron a los 30 minutos una reducción media del 30% de la carga viral en comparación con el grupo de control. Además, un 65% de los pacientes que usaron yodopovidona mostraron después de 2 horas de realizar el enjuague, una reducción del 50% de la carga viral, lo que indica que este compuesto tiene una alta sustentividad. (Ferrer et al., 2021)

Peróxido de hidrógeno

Chaudhary et al, en un estudio controlado clasificaron aleatoriamente a 41 pacientes sintomáticos en 4 grupos, que utilizaron distintos enjuagues o colutorios durante 60 segundos. Los enjuagues bucales que utilizaron para esta investigación contenían solución salina (Grupo de control), peróxido de hidrógeno al 1% (Grupo A), gluconato de clorhexidina al 0.12% (Grupo B), yodopovidona al 0.5% (Grupo C). Los resultados demostraron que el uso de 15 ml de peróxido de hidrógeno al 1%, durante 1 minuto es eficaz en reducir la carga viral de SARS-CoV-2 en un 88% a los 15 minutos, y en un 90% a los 45 minutos de realizar el enjuague. Además, todos los participantes con una carga viral inicial menor a 10^4 copias por ml de saliva, mostraron una reducción del 100% a los 15 y 45 minutos. (Chaudhary et al., 2021)

Ferrer et al, en un estudio clínico controlado, en 14 pacientes para el grupo de intervención frente a 12 pacientes del grupo de control, se evaluó la efectividad del enjuague con peróxido de hidrógeno al 1% (Oximen©) durante un minuto, en la disminución de la carga viral salival de SARS-CoV-2. Para esta investigación se ajustó la dosis indicada por el fabricante, diluyendo 5 ml de peróxido de hidrógeno al 3% con 10 ml de agua destilada. En el grupo de peróxido de hidrógeno, el mayor

efecto se observó 1 hora después del tratamiento, alcanzando una disminución de hasta el 58% en comparación con los valores de carga viral iniciales. (Ferrer et al., 2021)

Guimarães et al., en un estudio clínico controlado, se analizó el efecto en la disminución de la carga viral de SARS-CoV-2 en una muestra de 12 pacientes en el grupo de intervención, mientras que el grupo de control tuvo una muestra de 15 participantes, tras realizar enjuagues durante un minuto, con 15 ml de peróxido de hidrógeno al 1,5%, preparado diluyendo peróxido de hidrógeno 50:50 con H₂O. Los resultados indicaron que en 4 de 12 pacientes (33%) hubo un aumento del número de copias/μl de SARS-CoV-2 inmediatamente después del enjuague bucal inicial. A pesar de eso, se observó una reducción significativa hasta después de 30 minutos de realizar el enjuague. (Guimarães et al., 2022)

Paula Eduardo et al., en un estudio clínico controlado, con una muestra de 12 participantes para el grupo de intervención con peróxido de hidrógeno frente al grupo de control integrado por 9 pacientes, menciona en los resultados de su estudio que el uso del colutorio durante 30 segundos con peróxido de hidrógeno al 1.5% (Peroxyl®, Colgate-Palmolive Company, USA), mostró una reducción de la carga viral de $15,8 \pm 0,08$ veces inmediatamente después del enjuague. Sin embargo, en este estudio se demostró que el enjuague con cloruro de cetil piridinio en combinación con zinc resulta más eficaz contra el SARS-CoV-2 en la saliva. (Eduardo et al., 2021)

Di Domênico et al, en un estudio clínico controlado, en el que participaron de 20 pacientes tanto en el grupo de intervención como en el de control, se evaluó el efecto contra el SARS-CoV-2 tras realizar gárgaras con peróxido de hidrógeno, al 1,0% y lavado nasal con peróxido de hidrógeno al 0,5% durante 8 días. Los resultados revelan que aquellos pacientes que realizaron enjuagues con peróxido de hidrógeno al 1% durante 30 segundos, no presentaron diferencias significativas en la reducción de la carga viral en comparación con el grupo de control. Se observó que el 75% de los pacientes del grupo experimental tuvieron alivio de la disnea, o incapacidad para respirar, entre los días 0 y 2 del tratamiento. Por otra parte, algunos pacientes manifestaron ciertos efectos adversos con el uso prolongado de peróxido de hidrógeno, sobre todo en los días 2 y 4, refiriendo náuseas, irritación de la garganta y sensación de picor en la lengua respectivamente. (Di Domênico et al., 2021)

Nanopartículas de plata

Reyes et al, en su estudio clínico controlado que involucró 114 pacientes en el grupo experimental y 117 en el grupo de control, evaluaron el efecto del enjuague bucal ARGOVIT® durante 30 segundos, 3 veces al día, en la reducción de la carga de SARS-CoV-2. Esta solución fue fabricada en el Centro de Investigación y Producción Vector-Vita Ltd., en Novosibirsk, Rusia. Entre sus componentes contiene plata metálica 0,06%, polivinilpirrolidona 0,63%, colágeno hidrolizado 0,31% y agua destilada 99% en peso. (Almanza-Reyes et al., 2021)

Los resultados al finalizar el estudio indicaron que la incidencia de la infección por SARS-CoV-2 fue significativamente mayor en el grupo de control que utilizó un colutorio sin el componente antiviral, donde el 28.2% (33 participantes de 117) presentó la enfermedad Covid-19, frente al 1,8% (2 participantes de 114) en el grupo de intervención. (Almanza-Reyes et al., 2021)

Agua electrolizada neutra

Gutierrez et al, en un ensayo clínico controlado en un hospital mexicano se analizó en 85 participantes del grupo de control frente al mismo número de voluntarios del grupo experimental, el efecto del uso de 10 ml de agua electrolizada neutra, durante 60 segundos, tres veces al día, como enjuagues nasofaríngeos y orofaríngeos para reducir el riesgo de enfermedad por Covid-19 en el personal médico de primera línea. Los resultados indicaron que de 163 voluntarios a los que se hizo un

seguimiento durante dos semanas, 10 individuos (12,7%) del grupo de control fueron confirmados positivos para COVID-19 mediante la presencia de síntomas y la prueba RT-PCR del SARS-CoV-2, mientras que sólo 1 (1,2%) fue confirmado en el grupo experimental. Esto representa un factor de protección en más del 90% para los individuos que siguieron el protocolo profiláctico con agua electrolizada neutra, sin presentar ningún efecto adverso. (Gutiérrez García et al., 2021)

Cloruro de benzalconio

Meister et al, en su estudio clínico controlado con una muestra de 3 pacientes para el grupo experimental y 1 paciente para el grupo de control, determinaron las cargas virales en las muestras orofaríngeas inmediatamente antes, así como 15 y 30 minutos después de hacer gárgaras con cloruro de benzalconio mediante RT-qPCR. Se logró evidenciar una leve reducción de la infectividad tras el enjuague manteniéndose constante por un lapso de 30 minutos. Por lo tanto, los autores sugieren que la utilización de cloruro de benzalconio podría disminuir la carga viral, pero no de forma significativa al ser comparado con un pequeño grupo de control. (Meister et al., 2022)

Enjuague bucal que contiene derivado aniónico de ftalocianina

Da Silva Santos et, en un estudio clínico controlado con 20 pacientes en el grupo de intervención y 21 pacientes en el grupo de control, se evaluó clínicamente el uso de un enjuague bucal que contenía 5 ml de derivado aniónico de ftalocianina, durante 1 minuto, 5 veces al día, en pacientes hospitalizados que dieron positivo en la prueba de Covid-19, para reducir la gravedad de la enfermedad y minimizar la duración de la estancia hospitalaria. Los resultados indicaron una asociación significativa entre la necesidad de ingreso en la UCI y el grupo al que pertenecían los pacientes. En el grupo de control 6 pacientes (28,6%) necesitaron cuidados intensivos durante la hospitalización, mientras que en el grupo de intervención, ninguno de los pacientes requirió ser ingresado en la UCI. En cuanto a la duración de la estancia hospitalaria en el grupo placebo fue en promedio de 7 días, mientras que para el grupo de intervención fue de 4 días. También se observó que el 75% de los pacientes del grupo placebo fueron dados de alta a los 12 días, mientras que en el grupo experimental, fue a los 5 días. (da Silva Santos et al., 2021)

Enjuague con β -ciclodextrina y citrox (bioflavonoides)

Carrouel et al, en un estudio clínico controlado con una muestra de 76 pacientes para el grupo de intervención y 78 para el grupo de control, evaluaron el efecto del enjuague con β -ciclodextrina y citrox (bioflavonoides), en la reducción de la carga viral salival de SARS-CoV-2 en adultos con Covid-19 asintomático o leve. Para este estudio se indicó a los participantes realizar tres enjuagues diarios, durante 7 días utilizando enjuague con β -ciclodextrina y citrox durante 1 minuto. Los resultados mostraron que hasta el día 7, la mediana de la carga viral salival fue siempre inferior para el grupo de experimental, que para el grupo de placebo que utilizó una sustancia que tenía una apariencia y contenido similar pero sin los componentes antivirales mencionados. Sin embargo, en cuanto al efecto a largo plazo, el enjuague con β -ciclodextrina y citrox no mostró diferencias significativas en comparación con el placebo. En el caso de las muestras con cargas salivales iniciales $>5,03 \log_{10}$ copias/ml, la mediana de la disminución porcentual (\log_{10} copias/ml) en el día 7 en comparación con la de la muestra obtenida inmediatamente después del primer enjuague fue de -84,28% para el grupo de β -ciclodextrina y citrox, frente a -44,20% en el grupo control. (Carrouel et al., 2021)

Hipoclorito de sodio

Guimarães et al, en un estudio clínico controlado en el cual intervinieron 12 participantes utilizando como enjuague bucal una solución con hipoclorito de sodio al 0.1% frente a un grupo de control integrado por 15 pacientes que utilizaron

agua, se pudo constatar que no existieron diferencias significativas entre estos grupos. Los resultados mostraron que 4 pacientes de los 12 del grupo experimental mostraron un aumento en el número de copias de SARS CoV-2 inmediatamente después de realizar el enjuague durante 1 minuto. (Guimarães et al., 2022)

Aceites esenciales

Mohamed et al, en un estudio clínico controlado, evaluó la efectividad de los enjuagues con aceites esenciales durante 30 segundos, tres veces al día, en una muestra de 5 pacientes con Covid 19 en el grupo de control y el mismo número de voluntarios para el grupo de experimentación. Los resultados demostraron que se logró una reducción de un 80% de la carga viral salival en los pacientes del grupo que realizó enjuagues con aceites esenciales. (Mohamed et al., 2020)

4. Discusión

De acuerdo a la literatura analizada, varios son los enjuagues bucales que reducen la carga viral en saliva, entre estos tenemos el cloruro de cetilpiridinio, (Ferrer et al., 2021)(Seneviratne et al., 2020)(Eduardo et al., 2021) clorhexidina, (Huang et al., 2021)(Mukhtar et al., 2020)(Eduardo et al., 2021)(Elzein et al., 2021) (Ferrer et al., 2021) yodopovidona, (Chaudhary et al., 2021) (Ferrer et al., 2021) (Elzein et al., 2021) (Mohamed et al., 2020) (Seneviratne et al., 2021) peróxido de hidrógeno, (Chaudhary et al., 2021) (Eduardo et al., 2021)(Ferrer et al., 2021) nanopartículas de plata, (Almanza-Reyes et al., 2021) agua electrolizada neutra, (Gutiérrez García et al., 2021) cloruro de benzalconio, (Meister et al., 2022)enjuague bucal que contiene derivado aniónico de ftalocianina (da Silva Santos et al., 2021) y los aceites esenciales. (Mohamed et al., 2020)

Si bien son varias las sustancias que tienen acción virucida, el cloruro de cetilpiridinio al 0.07% demostró ser uno de los más eficaces, así, en un estudio clínico controlado en donde se comparó a la clorhexidina, al cloruro de cetilpiridinio y la yodopovidona y su efectividad en la reducción de la carga viral de Sars-CoV-2. (Ferrer et al., 2021) Esta mayor efectividad del cloruro de cetilpiridinio puede ser explicada por su una alta sustantividad al tejido dental, debido a la capacidad del cloruro de cetilpiridinio de adsorberse al esmalte recubierto de biofilm bacteriano lo que confiere mayor sustantividad a la molécula (Rizwana, 2013) lo que prolonga su actividad antiviral en saliva, (Muñoz et al., 2021) además, es muy seguro para el uso humano, casi sin efectos colaterales a largo plazo. (Okamoto et al., 2022)

Si bien la clorhexidina demuestra una acción virucida similar al cloruro de cetilpiridinio y presentar mayor sustantividad (Seneviratne et al., 2020), se han manifestado varios efectos colaterales como tinción de lengua y dientes al ser utilizado diariamente durante tres semanas, aunque estos efectos son reversibles y fáciles de solucionar (Tadakamadla et al., 2019). Sin embargo, se reportan efectos colaterales más graves como lo indican Tribble et al., que describen que enjuagarse la boca dos veces al día con una solución de clorhexidina al 0,12% durante una semana produce cambios de al menos 5 mm/Hg en la presión arterial sistólica en individuos sanos. (Tribble et al., 2019) Así también en un estudio clínico de Joshipura et al., describieron que quienes utilizaban el enjuague bucal dos veces al día tenían un riesgo significativamente mayor de padecer prediabetes/diabetes en comparación con los usuarios menos frecuentes. (Joshipura et al., 2017). Por otro lado, Palka et al., reporta que los microorganismos expuestos prolongadamente a enjuagues bucales con clorhexidina desarrollan una adaptación a este compuesto y una adaptación cruzada a antibióticos (tetraciclina, azitromicina) y a otros agentes antisépticos (cloruro de cetilpiridinio). (Palka et al., 2022)

Por su parte la yodopovidona utilizada como enjuague bucal durante 30-60 segundos, ha demostrado ser eficaz en la reducción de la carga viral de SARS-CoV-2 en la saliva, (Chaudhary et al., 2021) (Ferrer et al., 2021) (Elzein et al., 2021) (Seneviratne et al., 2021) de hecho, en un estudio que comparó la efectividad de 4 enjuagues bucales diferentes (clorhexidina, yodopovidona, cloruro de cetilpiridinio y peróxido de hidrógeno) en la reducción de la carga viral de SARS-CoV-2 en la

saliva, demostró que el uso de yodopovidona al 2% fue el más eficaz contra el virus, seguido del cloruro de cetilpiridinio al 0.07% (Ferrer et al., 2021). Sin embargo, este compuesto ha demostrado efectos adversos como alergia, anafilaxia, y el aumento de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) tras el uso de yodopovidona al 1% durante 5 días, y que se normaliza tras 7-12 días después de la interrupción de la medicación, (Ann Lim et al., 2022) razón por la cual se debe aconsejar a determinadas personas que limiten o eviten la administración orofaríngea de yodopovidona, especialmente a las que tengan una enfermedad tiroidea preexistente, mujeres embarazadas y madres lactantes. (Seneviratne et al., 2020)(Eduardo et al., 2021) (Ann Lim et al., 2022)

Si bien existen estudios que demostraron clínicamente el efecto del peróxido de hidrógeno contra el virus SARS-CoV 2 (Chaudhary et al., 2021)(Ferrer et al., 2021)(Eduardo et al., 2021), también se encontraron estudios que han demostrado resultados inciertos, (Guimarães et al., 2022) y otros en los que además de mostrar una baja efectividad antiviral y sustentividad, también se observaron efectos adversos a los 4 días de utilizar este compuesto como náuseas, irritación faríngea y sensación de picor en la lengua. (Di Domênico et al., 2021)

Es importante mencionar que el uso de colutorios cuyos componentes contengan actividad antiviral contra el SARS-CoV-2, no se plantea como una medida de inmunización o una cura, sino como una medida auxiliar para prevenir el contagio e incluso disminuir la severidad de los síntomas de la enfermedad por Covid 19, al demostrar su efectividad clínica en la reducción de la carga viral en la cavidad oral.

Sin embargo, los estudios demuestran varias falencias en los diseños de estudio utilizados así como un tamaño muestral pequeño que pueden conducir a resultados no concluyentes, además, sería importante una estandarización en las pruebas para detectar carga viral en saliva dado que la mayoría de estudios utilizan el test de Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con transcriptasa inversa, (RT-qPCR).(Sule & Oluwayelu, 2020) pero en otros estudios se utiliza el denominado valor Ct (valor del umbral de ciclos), (Chaudhary et al., 2021) (Costa et al., 2021)(Mukhtar et al., 2020) (Ferrer et al., 2021) (Eduardo et al., 2021) (Elzein et al., 2021) (Guimarães et al., 2022) (Seneviratne et al., 2020) (Mohamed et al., 2020) para valorar la presencia del virus en las muestras antes y después de los enjuagues. (Serrano et al., 2021) De hecho una limitación importante es que los métodos de PCR existentes no distinguen entre los virus "muertos" inactivados y los "viables", por lo que las interpretaciones de los valores Ct obtenidos antes y después del uso de enjuagues orales, deben analizarse cuidadosamente y tomando en cuenta siempre el contexto clínico del paciente. (Ann Lim et al., 2022)

5. Conclusiones y Recomendaciones

El uso de enjuagues bucales podría considerarse beneficioso para la reducción de la carga viral y la acción virucida de del SARS-CoV-2 en saliva, por lo que se podría utilizar como estrategia preventiva eficaz previo a la atención odontológica. Sin embargo, la literatura existente hasta ahora presenta tamaños de muestras pequeños y diseños de estudio no adecuados que pueden conducir a resultados clínicos no concluyentes.

De acuerdo a la literatura encontrada parece ser que la clorhexidina al 0,12%, la yodopovidona al 0,5-1 % o el cloruro de cetilpiridinio al 0,04-0,075 % reducen la carga viral de SARS-CoV-2 en saliva, pudiendo ser utilizados por los profesionales previo a la atención en el consultorio odontológico para reducir el riesgo de contagio con el SARS-Cov-2.

De todas formas es necesario realizar más estudios a futuro que contengan evidencia clínica y grupos de estudios que abarquen un mayor número de sujetos para los grupos de estudio, de tal manera que se pueda establecer un protocolo definitivo y eficaz en la reducción de infectividad de covid-19 previo a la atención odontológica.

Referencias

- Almanza-Reyes, H., Moreno, S., Plascencia-López, I., Alvarado-Vera, M., Patrón-Romero, L., Borrego, B., Reyes-Escamilla, A., Valencia-Manzo, D., Brun, A., Pstryakov, A., & Bogdanichikova, N. (2021). Evaluation of silver nanoparticles for the prevention of SARS-COV-2 infection in health workers: In vitro and in vivo. *PLOS ONE*, 16(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256401>
- Carrouel, F., Valette, M., Gadea, E., Esparcieux, A., Illes, G., Langlois, M. E., Perrier, H., Dussart, C., Tramini, P., Ribaud, M., Bouscambert-Duchamp, M., & Bourgeois, D. (2021). Use of an antiviral mouthwash as a barrier measure in the SARS-COV-2 transmission in adults with asymptomatic to mild COVID-19: A multicentre, randomized, double-blind controlled trial. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(10), 1494–1501. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.028>
- Chaudhary, P. P., Melkonyan, A., Meethil, A., Saraswat, S., Hall, D. L., Cottle, J., Wenzel, M., Ayouty, N., Bense, S., Casanova, F., Chaney, M., Chase, H., Hermel, R., McClement, M., Sesson, C., Woolsey, B., & Kumar, P. (2021). Estimating salivary carriage of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in nonsymptomatic people and efficacy of mouthrinse in reducing viral load. *The Journal of the American Dental Association*, 152(11), 903–908. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2021.05.021>
- Costa, D. D., Brites, C., Vaz, S. N., Santana, D. S., Santos, J. N., & Cury, P. R. (2021). Chlorhexidine mouthwash reduces the salivary viral load of SARS-COV-2: A randomized clinical trial. *Oral Diseases*. <https://doi.org/10.1111/odi.14086>
- da Silva Santos, P. S., da Fonseca Orcina, B., Machado, R. R., Vilhena, F. V., da Costa Alves, L. M., Zangrando, M. S., de Oliveira, R. C., Soares, M. Q., Simão, A. N., Pietro, E. C., Kuroda, J. P., de Almeida Benjamim, I. A., Araujo, D. B., Toma, S. H., Flor, L., Araki, K., & Durigon, E. L. (2021). Beneficial effects of a mouthwash containing an antiviral phthalocyanine derivative on the length of hospital stay for covid-19: Randomised trial. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99013-5>
- Di Domênico, M. B., Cesca, H., Ponciano, T. H., dos Santos, R. B., Lenz, U., Antunes, V. P., Godinho, V. W., Collares, K., & Corazza, P. H. (2021). Effectiveness of hydrogen peroxide as auxiliary treatment for hospitalized COVID-19 patients in Brazil: Preliminary results of a randomized double-blind clinical trial. *Epidemiology and Health*, 43. <https://doi.org/10.4178/epih.e2021032>
- Eduardo, F. de, Corrêa, L., Heller, D., Daep, C. A., Benitez, C., Malheiros, Z., Stewart, B., Ryan, M., Machado, C. M., Hamerschlak, N., Rebello Pinho, J. R., & Bezinelli, L. M. (2021). Salivary SARS-COV-2 load reduction with mouthwash use: A randomized pilot clinical trial. *Heliyon*, 7(6). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07346>
- Elzein, R., Abdel-Sater, F., Fakhreddine, S., Hanna, P. A., Feghali, R., Hamad, H., & Ayoub, F. (2021). In vivo evaluation of the virucidal efficacy of chlorhexidine and povidone-iodine mouthwashes against salivary SARS-COV-2. A randomized-controlled clinical trial. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 21(3), 101584. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2021.101584>
- Ferrer, M. D., Barrueco, Á. S., Martínez-Beneyto, Y., Mateos-Moreno, M. V., Ausina-Márquez, V., García-Vázquez, E., Puche-Torres, M., Giner, M. J., González, A. C., Coello, J. M., Rueda, I. A., Aubá, J. M., Español, C. C., Velasco, A. L., Abad, D. S., García-Esteban, S., Artacho, A., López-Labrador, X., & Mira, A. (2021). Clinical evaluation of antiseptic mouth rinses to reduce salivary load of SARS-COV-2. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03461-y>
- Gottsauner, M. J., Michaelides, I., Schmidt, B., Scholz, K. J., Buchalla, W., Widbiller, M., Hitzenbichler, F., Ettl, T., Reichert, T. E., Bohr, C., Vielsmeier, V., & Cieplik, F. (2020). A prospective clinical pilot study on the effects of a hydrogen peroxide mouthrinse on the intraoral viral load of SARS-COV-2. *Clinical Oral Investigations*, 24(10), 3707–3713. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03549-1>
- Guenezan, J., Garcia, M., Strasters, D., Jousset, C., Lévêque, N., Frasca, D., & Mimos, O. (2021). Povidone iodine mouthwash, gargle, and nasal spray to reduce nasopharyngeal viral load in patients with COVID-19. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 147(4), 400. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.5490>
- Guimarães, T. C., Marques, B. B., Castro, M. V., Secco, D. A., Porto, L. C., Tinoco, J. M., Tinoco, E. M., Fletcher, P., & Fischer, R. G. (2022). Reducing the viral load of SARS-COV-2 in the saliva of patients with Covid-19. *Oral Diseases*. <https://doi.org/10.1111/odi.14118>
- Gutiérrez-García, R., De La Cerda-Angeles, J. C., Cabrera-Licona, A., Delgado-Enciso, I., Mervitch-Sigal, N., & Paz-michel, B. (2021). Nasopharyngeal and oropharyngeal rinses with neutral electrolyzed water prevents COVID-19 in front-line health professionals: A randomized, open-label, controlled trial in a General Hospital in Mexico City. *Biomedical Reports*, 16(2). <https://doi.org/10.3892/br.2021.1494>
- Huang, Y. H., & Huang, J. T. (2021). Use of chlorhexidine to eradicate oropharyngeal SARS-COV-2 in COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*, 93(7), 4370–4373. <https://doi.org/10.1002/jmv.26954>
- Jayaraman, B. G., Rajan, G., Kannian, P., Lavanya, C., Ravichandran, K., Kumarasamy, N., Ranganathan, K., Aswini, V., Mahanathi, P., Challacombe, S., Webster-Cyriaque, J., & Johnson, N. W. (2021). Povidone iodine, hydrogen peroxide and chlorhexidine mouthwashes reduce SARS-cov2 burden in whole mouth fluid and respiratory droplets. <https://doi.org/10.1101/2021.02.25.21252488>
- Joshpura, K. J., Muñoz-Torres, F. J., Morou-Bermudez, E., & Patel, R. P. (2017). Over-the-counter mouthwash use and risk of pre-diabetes/diabetes. *Nitric Oxide*, 71, 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2017.09.004>
- Lim, N.-A., Teng, O., Ng, C. Y., Bao, L. X., Tambyah, P. A., Quek, A. M., & Seet, R. C. (2022). Repurposing povidone-iodine to reduce the risk of SARS-COV-2 infection and transmission: A narrative review. *Annals of Medicine*, 54(1), 1488–1499. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2076902>
- Meister, T. L., Gottsauner, J.-M., Schmidt, B., Heinen, N., Todt, D., Audebert, F., Buder, F., Lang, H., Gessner, A., Steinmann, E., Vielsmeier, V., Pfander, S., & Cieplik, F. (2022). Mouthrinses against SARS-COV-2 – high antiviral effectivity by membrane disruption in vitro translates to mild effects in a randomized placebo-controlled clinical trial. *Virus Research*, 316, 198791. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2022.198791>
- Mohamed, N. A., Baharom, N., Sulaiman, W. S., Rashid, Z. Z., Ken, W. K., Ali, U. K., Othman, S. N., Samat, M. N., Kori, N., Periyasamy, P., Zakaria, N. A., Sugumar, A. N., Kazmin, N. E., Khee, C. X., Saniman, S. M., & Isahak, I. (2020). Early viral clearance among COVID-19 patients when gargling with povidone-iodine and essential oils – a clinical trial. <https://doi.org/10.1101/2020.09.07.20180448>

Mukhtar, K., Qassim, S., Al Qahtani, S. A., Danjuma, M. I.-M., Mohamedali, M., Farhan, H. A., Khudair, M. F., El Tayeh, A. R., Al-Dosari, M., Babiker, M. E., Hassib, A., Elmustafa, R. M., Elhadary, W., Abdulkarim, M., Singh, R., & Al.Maslamani, M. (2020). A randomized trial on the regular use of potent mouthwash in covid-19 treatment. <https://doi.org/10.1101/2020.11.27.20234997>

Muñoz-Basagoiti, J., Perez-Zsolt, D., León, R., Blanc, V., Raïch-Regué, D., Cano-Sarabia, M., Trinité, B., Pradenas, E., Blanco, J., Gispert, J., Clotet, B., & Izquierdo-Useros, N. (2021). Mouthwashes with CPC reduce the infectivity of SARS-COV-2 variants in vitro. *Journal of Dental Research*, 100(11), 1265–1272. <https://doi.org/10.1177/00220345211029269>

Okamoto, N., Saito, A., Okabayashi, T., & Komine, A. (2022). Virucidal activity and mechanism of action of cetylpyridinium chloride against SARS-COV-2. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, 34(6), 800–804. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2022.04.001>

Pałka, Ł., Nowakowska-Toporowska, A., & Dalewski, B. (2022). Is chlorhexidine in dentistry an ally or a foe? A narrative review. *Healthcare*, 10(5), 764. <https://doi.org/10.3390/healthcare10050764>

Rizwana, N. (2013). The Role of Cetylpyridinium Chloride Mouthwash In The Treatment of Periodontitis. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*, 2(12), 36–37. Retrieved August 18, 2022, from [http://www.ijpsi.org/Papers/Vol2\(12\)/H0212036037.pdf](http://www.ijpsi.org/Papers/Vol2(12)/H0212036037.pdf).

Seneviratne, C. J., Balan, P., Ko, K. K., Udawatte, N. S., Lai, D., Ng, D. H., Venkatachalam, I., Lim, K. S., Ling, M. L., Oon, L., Goh, B. T., & Sim, X. Y. (2020). Efficacy of commercial mouth-rinses on SARS-COV-2 viral load in saliva: Randomized control trial in Singapore. *Infection*, 49(2), 305–311. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01563-9>

Serrano-Cumplido, A., Ruiz Garcia, A., Segura-Fragoso, A., Olmo-Quintana, V., Micó Pérez, R. M., Barquilla-García, A., & Morán-Bayón, A. (2021). Aplicación del valor umbral del número de ciclos (CT) de PCR en la COVID-19. *Medicina De Familia. SEMERGEN*, 47(5), 337–341. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2021.05.003>

Sule, W. F., & Oluwayelu, D. O. (2020). Real-time RT-PCR for COVID-19 diagnosis: Challenges and prospects. *Pan African Medical Journal*, 35, 1–4. <https://doi.org/10.11604/pamj.supp.2020.35.2.24258>

Tadakamadla, S. K., Bharathwaj, V. V., Duraiswamy, P., Sforza, C., & Tartaglia, G. M. (2019). Clinical efficacy of a new cetylpyridinium chloride-hyaluronic acid-based mouthrinse compared to chlorhexidine and placebo mouthrinses—a 21-day randomized clinical trial. *International Journal of Dental Hygiene*, 18(1), 116–123. <https://doi.org/10.1111/idh.12413>

Tribble, G. D., Angelov, N., Weltman, R., Wang, B.-Y., Eswaran, S. V., Gay, I. C., Parthasarathy, K., Dao, D.-H. V., Richardson, K. N., Ismail, N. M., Sharina, I. G., Hyde, E. R., Ajami, N. J., Petrosino, J. F., & Bryan, N. S. (2019). Frequency of tongue cleaning impacts the human tongue microbiome composition and enterosalivary circulation of nitrate. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 1–16. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00039>