

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
ESCUELA DE POSGRADO



**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS DE LA
INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

**Eficacia de enjuagues bucales para reducir la carga de SARS-CoV-2 en
saliva de adultos con diagnóstico de COVID-19: revisión sistemática**

Área de investigación:

Enfermedades infecciosas y tropicales

Autor:

Espejo Carrera, Rosita Elena

Jurado evaluador:

Presidente: Dr. Huamán Saavedra, Juan Jorge

Secretario: Dra. Espinoza Salcedo, María Victoria

Vocal: Dr. Bardales Zuta, Víctor Hugo

Asesor:

Caballero Alvarado, José Antonio

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

TRUJILLO – PERÚ
2024

Fecha de sustentación: 2024/04/29

EFICACIA DE ENJUAGUES BUCALES PARA REDUCIR LA CARGA DE SARS-COV-2 EN SALIVA DE ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19: REVISIÓN SISTEMÁTICA

INFORME DE ORIGINALIDAD

3%

INDICE DE SIMILITUD

3%

FUENTES DE INTERNET

4%

PUBLICACIONES

0%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

repository.usta.edu.co

Fuente de Internet

1%

2

revistas.usat.edu.pe

Fuente de Internet

1%

3

dspace.ucuenca.edu.ec

Fuente de Internet

1%

Excluir citas Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía Activo

Fecha de entrega: 18-abr-2024 03:04p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2354208802

Nombre del archivo: Informe_para_turnitin_1.docx (391.57K)

Total de palabras: 7303

Total de caracteres: 40944

Declaración de originalidad

Yo, **José Antonio Caballero Alvarado**, docente de Postgrado, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada “**Eficacia de enjuagues bucales para reducir la carga de SARS-CoV-2 en saliva de adultos con diagnóstico de COVID-19: revisión sistemática**”, de la autora, **Rosita Elena Espejo Carrera**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 3%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 18 de abril de 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Lugar y fecha: Trujillo, 18 de abril de 2024.

José Antonio Caballero Alvarado

DNI: 18886226

ORCID: 0000-0001-8297-6901

FIRMA:



Rosita Elena Espejo Carrera

DNI: 47907597

ORCID: 0000-0002-0247-6729

FIRMA:



Agradecimientos

Siento mucha alegría y satisfacción de haber concluido, al fin, este objetivo en mi vida, que no habría sido posible sin el valioso apoyo de algunas personas que fueron claves para la realización de este trabajo. En primer lugar, agradezco a mi asesor el doctor José Antonio Caballero Alvarado, un profesional magnífico a quien admiro enormemente. A mi colega y amigo, el doctor Marcos Carruitero Honores, un excelente profesional, por sus pertinentes y acertados aportes estadísticos a este trabajo y cuyo apoyo ha sido de un valor incalculable. A mi querido esposo, Angel Asmat Abanto, quien con su amplia experiencia investigativa ayudó a construir este trabajo.

Dedicatoria

Quiero dedicar este trabajo, en primer lugar, a mi adorado Angel, mi compañero de vida, quien me ha dado la mayor lección de valentía y coraje para enfrentar la vida que jamás pude haber recibido; y ha empujado este proyecto desde el principio, incluso en nuestros momentos más duros. Este logro es por ti y para ti, mi amor...

A mis padres, quienes guían mi camino permanentemente y son mi impulso para lograrlo como profesional y persona.

Y también dedico este trabajo al Dr. Oscar Martín Del Castillo Huertas, un valioso profesional y amigo, quien siempre estuvo alentándome a concluir esta etapa y tuvo reservado para mí, un lugar en su equipo profesional. Nunca olvidaré las incontables recomendaciones y consejos que solo daría un padre.

Índice

Página

Resumen

Abstract

I. Introducción	1
II. Planteamiento de la información	2
III. Metodología	4
IV. Resultados	7
V. Discusión	12
VI. Conclusiones	16
VII. Referencias bibliográficas	17
VIII. Anexos	

RESUMEN

Objetivo: Comparar los enjuagues bucales de povidona yodada (PVP-I), cloruro de cetilpiridinio (CPC) y clorhexidina (CHX) en la reducción de carga viral de SARS-COV2 en saliva de adultos con diagnóstico de COVID-19.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de los ensayos clínicos publicados en cinco bases de datos electrónicas hasta junio de 2023. Se evaluó la reducción de carga viral de los diferentes enjuagues bucales mediante la diferencia de medias estandarizada (SMD) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%.

Resultados: Se encontró un SMD global de 0.51 (IC del 95%: -0.29 a 1.32), con heterogeneidad moderada ($I^2 = 46.0\%$; $p = 0.047$). Para CPC el efecto combinado de los estudios no fue significativo (SMD = -0.07; IC del 95%: -0.42 a 0.28; $I^2 = 0.0\%$; $p = 0.373$), al igual que para CHX (SMD = 0.50; IC del 95%: -43.32 a 44.32; $I^2 = 0.0\%$; $p = 1.000$). Sin embargo, PVP-I presentó un perfil más consistente con un efecto combinado significativo (SMD = 4.15; IC del 95%: 2.11 a 6.18) y heterogeneidad despreciable ($I^2 = 0.0\%$; $p = 0.908$).

Conclusión: Los hallazgos indican un efecto no significativo de los enjuagues bucales cuando se evaluaron todos los tipos a la vez. Por separado, solo el enjuague de PVP-I mostró una reducción significativa de la carga viral. La variabilidad en los resultados para CPC y CHX sugiere la necesidad de más estudios para entender su efectividad.

Palabras clave:

SARS-CoV-2, enjuagues bucales, povidona yodada, cetilpiridinio, clorhexidina.

ABSTRACT

Objective: Compare povidone-iodine (PVP-I), cetylpyridinium chloride (CPC), and chlorhexidine (CHX) mouthwashes concerning the reduction of SARS-COV2 viral load in the saliva of adults diagnosed with COVID-19.

Methods: A systematic review of clinical trials published in five electronic databases was made up to June 2023. The viral load reduction of the different mouthwashes was evaluated using the standardized mean difference (SMD) with their corresponding 95% confidence intervals (CI).

Results: An overall SMD of 0.51 (95% CI: -0.29 to 1.32) was found, with moderate heterogeneity ($I^2 = 46.0\%$; $p = 0.047$). For CPC, the combined effect of the studies was not significant (SMD = -0.07; 95% CI: -0.42 to 0.28; $I^2 = 0.0\%$; $p = 0.373$), as was the case for CHX (SMD = 0.50; 95% CI: -43.32 to 44.32; $I^2 = 0.0\%$; $p = 1.000$). However, PVP-I presented a more consistent profile with a significant combined effect (SMD = 4.15; 95% CI: 2.11 to 6.18) and negligible heterogeneity ($I^2 = 0.0\%$; $p = 0.908$).

Conclusion: The findings indicate a non-significant effect of mouthwashes on reducing viral load when all types are evaluated simultaneously. Separately, only PVP-I rinse showed a significant reduction in viral load. The variability in results for CPC and CHX suggests the need for more studies to understand their effectiveness.

Keywords:

SARS-CoV-2, mouthwashes, Povidone iodine, Cetylpyridinium, Chlorhexidine.

I. INTRODUCCIÓN:

La COVID-19 ha tenido gran impacto en la salud pública debido a su rápida propagación y a la falta de medidas efectivas para prevenir contagios o disminuir su gravedad.¹ Es causada por Coronavirus tipo 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2) y se transmite por vía respiratoria mediante microgotas o por el contacto directo con superficies contaminadas,^{2,3} causando una neumonía atípica con posible afectación de múltiples órganos y sistemas del cuerpo.⁴

La fuente principal de transmisión de SARS-CoV-2 son los pacientes sintomáticos, cuya carga viral en saliva es mayor en la primera semana después del inicio de los síntomas; sin embargo, los pacientes asintomáticos y presintomáticos también tienen la capacidad de contagiar.^{5,6} Así mismo, la carga viral salival está asociada a la gravedad de COVID-19 y se considera un predictor de muerte, incluso de mayor importancia que la edad del paciente.⁷ Esto se debe a que el principal receptor celular del virus es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), altamente expresada en la mucosa oral, particularmente en el epitelio de la lengua y glándulas salivales.⁸⁻¹¹ En este sentido, la carga viral alcanza hasta 1.2×10^8 copias/mL, estando presente en el 91.7% de las muestras de saliva de personas con diagnóstico de COVID-19.^{12,13}

Siendo la saliva una vía de contagio principal, el uso de antisépticos bucales puede ser de gran utilidad para reducir la carga de SARS-CoV-2 y disminuir la transmisión entre individuos;^{2,4,9,11} incluso algunos estudios mencionan que, al disminuir la carga viral salival mediante el uso de enjuagues bucales que contienen CHX, CPC y PVP-I, podría reducirse la gravedad de la enfermedad en términos de tiempo de hospitalización, ingreso a cuidados intensivos y muerte.⁷ Esto podría ser de utilidad para la odontología y especialidades médicas cuyos procedimientos implican la generación de aerosoles y trabajo a corta distancia del paciente. Estos profesionales estarían directa y constantemente expuestos al contagio de la enfermedad,^{14,15} implicando un riesgo para su salud y la de su comunidad.

Debido a que los estudios individuales podrían no tener el poder estadístico suficiente para llegar a una conclusión fiable y la mayoría de revisiones

sistemáticas encontradas incluyen estudios de diseños heterogéneos; se realizó la presente revisión sistemática y metaanálisis como actualización del tema, con el objetivo de sintetizar la evidencia sobre la efectividad de los enjuagues bucales a base de CHX, CPC y PVP-I para reducir la carga de SARS-CoV-2 en pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19.

II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN:

2.1 Planteamiento del problema:

La pregunta de investigación para esta revisión sistemática se planteó según la estrategia de búsqueda PICOD (P: población/pacientes, I: intervención, C: comparación, O: resultados y D: diseño de investigación), siendo la siguiente: ¿Los enjuagues bucales de povidona yodada, cloruro de cetilpiridinio o clorhexidina reducen la carga de SARS-COV-2 en saliva de adultos con diagnóstico de COVID-19? Donde:

- Población: pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19.
- Intervención: enjuagues bucales de povidona yodada, cloruro de cetilpiridinio o clorhexidina.
- Comparación: placebo o ninguna intervención.
- Resultado: reducción de carga SARS-COV-2 en saliva.
- Diseños: Ensayos clínicos controlados.

2.2 Justificación:

Teniendo en consideración el latente peligro de producirse un aumento intempestivo de casos por nuevas variantes, lo que podría significar un nuevo colapso de los sistemas de salud, aumento en las cifras de fallecidos y un peor impacto en la economía; es fundamental perfeccionar las medidas de control, para prevenir contagios en centros de salud y comunidad. Sabemos que, debido a la forma de replicación del SARS-CoV-2, los enjuagues bucales podrían reducir la carga viral y gravedad de la enfermedad, como un factor de protección; y existen estudios clínicos que han evidenciado esta fortaleza.

Sin embargo, las revisiones sistemáticas disponibles han sido poco exigentes al analizar los ensayos clínicos, y solo una de ellas incorporó una tabla SoF en su análisis. Por este motivo, decidimos hacer esta revisión sistemática con metaanálisis, para actualizar la evidencia disponible, sintetizar los resultados de forma clara y precisa; y que, por su nivel de evidencia, las conclusiones de este estudio puedan ser consideradas e incorporadas en las guías de práctica clínica que rigen los sistemas de salud.

2.3 Objetivos:

Objetivo General:

Comparar los enjuagues bucales de cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina y povidona yodada con respecto a la reducción de carga viral de SARS-COV-2 en saliva de adultos con diagnóstico de COVID-19.

Objetivos específicos:

- Determinar la eficacia del enjuague bucal de cloruro de cetilpiridinio en la reducción de carga viral de SARS-COV-2 en saliva de adultos con diagnóstico de COVID-19.
- Determinar la eficacia del enjuague bucal de clorhexidina en la reducción de carga viral de SARS-COV-2 en saliva de adultos con diagnóstico de COVID-19.
- Determinar la eficacia del enjuague bucal de povidona yodada en la reducción de carga viral de SARS-COV-2 en saliva de adultos con diagnóstico de COVID-19.

2.4 Hipótesis:

H₀: los enjuagues bucales de cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina o povidona yodada no son efectivos para reducir la carga de SARS-COV-2 en saliva de adultos con diagnóstico de COVID-19.

H₁: los enjuagues bucales de cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina o povidona yodada son efectivos para reducir la carga de SARS-COV-2 en saliva de adultos con diagnóstico de COVID-19.

III. METODOLOGÍA

3.1 Diseño de estudio

El presente estudio corresponde a una revisión sistemática y metaanálisis. Se tomó en cuenta los criterios establecidos en la declaración PRISMA.¹⁶

3.2 Protocolo y registro

La presente revisión sistemática fue registrada en la Escuela de Posgrado de la Universidad Privada Antenor Orrego y aprobada por el Comité Permanente de Investigación (Resolución N° 0800-2022-D-EPG-UPAO). Se realizó siguiendo el Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metaanalyses checklist (PRISMA, 2020).¹⁶

Criterios de inclusión:

La selección de los estudios se realizó mediante la evaluación del título y resumen, de acuerdo al cumplimiento de los siguientes criterios de inclusión:

- Estudios cuyo diseño sea ensayo clínico controlado de brazos paralelos, aleatorizado.
- Estudios que especificaran dosis, duración o frecuencia de los enjuagues bucales.
- Estudios que reportaron las cargas salivales como copias/ml o valores del umbral de ciclo (Ct) antes y después de la intervención usando PCR.
- Estudios donde la comparación se haya realizado con agua destilada, agua estéril, agua de grifo, solución salina o ningún tratamiento.

Criterios de exclusión:

Durante el proceso de selección, cada estudio preseleccionado se evaluó de acuerdo con los siguientes criterios de exclusión:

- Estudios donde se añadió otro tratamiento al uso del enjuague bucal.
- Estudios con datos incompletos.

3.3 Población

Estudios publicados entre enero del 2020 y mayo del 2022 recuperados de las bases de datos elegidas, mediante las ecuaciones de búsqueda.

3.4 Muestra, muestreo

Muestra: estuvo conformada por los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados que cumplieron con los criterios de elegibilidad.

Muestreo: no probabilístico dirigido.

3.5 Operacionalización de variables

VARIABLES	INDICADOR/UNIDAD DE MEDIDA	CLASIFICACIÓN			ESCALA DE MEDICIÓN
		SEGÚN LA NATURALEZA	SEGÚN EL GRADO DE COMPLEJIDAD	SEGÚN LA FUNCIÓN	
Enjuagues bucales	<ul style="list-style-type: none">- Cloruro de cetilpiridinio- Clorhexidina- Povidona yodada- Placebo o sin intervención.	Catagórica	Simple	Independiente	Nominal
Efectividad del enjuague bucal	<ul style="list-style-type: none">- Carga viral en saliva	Numérica	Simple	Dependiente	De razón

3.6 Procedimientos y Técnicas

Método de búsqueda

Se realizó la búsqueda en las bases de datos PubMed/Medline, Web of Science, Scopus, Embase y BVS en diciembre de 2022 y actualizada en junio de 2023, además de búsquedas manuales en las listas de referencias de todos los estudios incluidos y de revisiones publicadas anteriormente.

Se usó la siguiente expresión de búsqueda: (COVID-19 OR coronavirus OR SARS-CoV-2) AND (mouthwash* OR povidone-iodine OR PVP-I OR cetylpyridinium OR chlorhexidine) AND (“viral load” OR “viral burden” OR “virus titer”). Esta fue adaptada de acuerdo a las reglas de sintaxis de cada base de datos. (**Anexo 1**).

Extracción de datos y método de análisis.

Los resultados de la búsqueda bibliográfica se cargaron en la aplicación para revisiones sistemáticas Rayyan¹⁷ y se eliminaron los registros duplicados. Dos investigadores (R.E.C. y A.A.A.), de forma independiente, seleccionaron los artículos a analizar, primero por título y resumen, luego a texto completo. Cualquier desacuerdo fue discutido con la participación de un tercer investigador (M.C.H.). Luego se extrajeron los datos de forma independiente en una matriz de Excel (Microsoft® Excel® para Office 365). Posteriormente los artículos seleccionados y los datos extraídos fueron revisados y aprobados por un cuarto investigador experto (J.C.A.).

Riesgo de sesgo en estudios individuales:

Los ensayos clínicos incluidos fueron analizados utilizando la herramienta RoB 2.0 de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo.¹⁸ La certeza de la evidencia de los estudios incluidos en el metaanálisis se evaluó mediante la herramienta GRADE.¹⁹

Síntesis de resultados:

Se consideraron todas las medidas de resultado que evaluaron la reducción de la carga viral de SARS-CoV-2 en saliva. La información requerida de cada estudio se recogió en tablas resumen preliminares. Si estos datos no se encontraban en el artículo, se envió un correo a los autores para solicitarlos. Los resultados con datos suficientes para calcular una estimación del efecto, fueron usados para el metaanálisis.

Aspectos éticos

La metodología de la evaluación de los ensayos clínicos que se usaron en esta revisión sistemática declaró la aprobación y el registro por parte de un comité de ética. Tampoco existió conflicto de interés, debido a algún beneficio directo o indirecto, con los autores del presente trabajo.

IV. RESULTADOS

Tal como se presenta en el diagrama de flujo PRISMA 2020²⁰ (**Anexo 2**), se recuperaron un total de 618 registros. Después de la eliminación de duplicados y selección por título y resumen, quedaron 19 artículos para la evaluación a texto completo. De estos, se excluyeron 3 por las razones siguientes: no especificaban el número de pacientes evaluados por brazo de estudio,²¹ no mencionaban la dosis empleada de un enjuague y usaron un método diferente a PCR para medir carga viral²² y usaron dos de los enjuagues en el mismo brazo de estudio²³. Finalmente se hizo el análisis cualitativo con 16 estudios (**Tabla 1**) siendo elegidos 6 de estos para el metaanálisis.

Los 16 estudios evaluaron un total de 919 sujetos. Los de menor número de participantes evaluaron 16 pacientes^{3,24} y, el mayor, 120¹⁰. Las concentraciones usadas para PVP-I fueron 0.25%, 0.5%, 1% y 2%; para CPC fueron 0.07% y 0.075% y, para CHX, 0.12% y 0.2%. Tres estudios^{3,5,25} compararon PVP-I, CPC y CHX; siete^{8,24,26-30} compararon al menos dos de ellos; y, seis^{10,31-35} solo uno de ellos con otros grupos de estudio o placebo. Todos midieron la carga viral en saliva antes y después de la intervención, en intervalos de tiempo variables, siendo el tiempo mínimo inmediatamente después del enjuague y, el máximo, a las 6 horas.

Los estudios analizados fueron realizados en España^{5,25,31,34,35}, Brasil^{27,32}, Estados Unidos^{24,26}, Arabia Saudita^{29,30}, Italia²⁸, Singapur³, Turquía³³, Líbano⁸ e Irán¹⁰. Las edades de los sujetos estudiados estuvieron comprendidas entre 20 y 83 años. Siete de los estudios^{3,5,10,25,28,29,35} no mencionaron reacciones adversas medicamentosas. Con respecto a posibles conflictos de interés, dos^{31,34} declararon financiamiento por DENTAID SL., uno²⁷ por Colgate-Palmolive Company y otro²⁶ no presentó la declaración. Siete de los estudios^{5,8,10,25,27,28,33} se realizaron en pacientes hospitalizados y los otros nueve^{3,24,26,29-32,34,35} en pacientes ambulatorios.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Autores (año)	País	Diseño del estudio	Número de participantes evaluados	N° pacientes por brazo de estudio	Recolección de muestra de saliva	Grupo intervención (Tipo de enjuague bucal, dosis y duración del enjuague)	Grupo control	Prueba de carga viral	Resultados
Adl et al. (2023)	Irán	Piloto, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, paralelo, controlado	120	Grupo 1: hospitalizados Subgrupo HP (n=20) Subgrupo PVP-I (n=20) Subgrupo control (n=20) Grupo 2: ambulatorios Subgrupo HP (n=20) Subgrupo PVP-I (n=20) Subgrupo control (n=20)	Al inicio y 10 minutos después de las gárgaras.	HP 1%, 10 ml por 30 s. PVP-I 0.25%, 10 ml por 30 s.	Solución salina, 10 ml por 30 s.	RT-qPCR	Los enjuagues de HP o PVP-I no redujeron la carga viral salival del SARS-CoV-2.
Alemaný et al. (2022)	España	Aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado, multicéntrico	105	Grupo CPC (n=51) Grupo control (n=54)	Al inicio del estudio, luego 1 y 3 horas después del enjuague.	CPC 0.07% 15 ml por 1 min.	Agua destilada, 15 ml por 1 min.	RT-PCR ELISA cuantitativa	No encontraron diferencias significativas entre los grupos a la 1 hora o a las 3 horas.
Alzahrani et al. (2023)	Arabia Saudita	Aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado	55	Grupo PVP-I (n=6) Grupo HP ((n=11) Grupo CPC (n=11) Grupo HOCl (n=9) Grupo control 1 (n=8) Grupo control 2 (n=10)	Al inicio, 5, 30 minutos y 1 hora después del enjuague.	PVP-I 1%, 15 ml por 30 s. HP 1.5%, 15 ml por 30 s. CPC 0.075%, 15 ml por 30 s. HOCl 80ppm, 15 ml por 30 s.	Control 1: agua destilada, 15 ml por 30 s. Control 2: sin enjuague	RT-qPCR	Solo HP mostró una reducción significativa en los tres tiempos. PVP-I, HP, CPC y el grupo control con agua destilada mostraron efecto a la hora, en comparación con el grupo sin enjuague.
Chaudhary et al. (2021)	Estados Unidos	Aleatorizado, triple ciego, paralelo, controlado	40	Grupo HP (n=10) Grupo CHX (n=10) Grupo PVP-I (n=10) Grupo control (n=10)	Al inicio del estudio, luego a los 15 y 45 minutos después del enjuague.	HP 1%, 15 ml por 1 min. CHX 0.12%, 15 ml por 1 min. PVP-I 0.5%, 15 ml por 1 min.	Solución salina, 15 ml por 1 min.	RT-qPCR	Hubo una reducción media de carga viral de 61% al 89% a los 15 minutos y de 70% a 97% a los 45 minutos en todos los enjuagues bucales.
Costa et al. (2022)	Brasil	Aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado	100	Grupo CHX (n= 50) Grupo control (n=50)	Al inicio del estudio, luego a los 5 minutos y 1 hora después del enjuague.	CHX 0.12%, 15 ml por 1 min.	Placebo (no especificado) 15 ml durante 1 min.	RT-qPCR	CHX fue eficaz para disminuir la carga viral salival del SARS-CoV-2 durante al menos 1 hora.
Eduardo et al. (2021)	Brasil	Piloto, aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado	43	Grupo CPC (n=7) Grupo HP (n=7) Grupo CHX (n=8) Grupo HP + CHX (n=12) Grupo control (n=9)	Al inicio del estudio, inmediatamente después, a los 30 minutos y 1 hora después del enjuague.	CPC 0.075% 20 ml por 30 s. HP 1.5%, 10 ml por 1 min. CHX 0.12%, 15 ml por 30 s. HP 1.5%, 10 ml por 1 min, seguido de CHX 0.12%, 15 ml por 30 s.	Agua destilada, 20 ml por 1 min.	RT-qPCR	CPC y CHX redujeron significativamente la carga viral hasta 1 hora después del enjuague, mientras que HP resultó en una reducción significativa hasta 30 minutos después del enjuague.
Elzein et al. (2021)	Libano	Aleatorizado, triple ciego, paralelo, controlado	61	Grupo CHX (n=27) Grupo PVP-I (n=25) Grupo control (n=9)	Al inicio del estudio y 5 minutos después del enjuague	CHX 0.2%, 15 ml por 30 s. PVP-I 1%, 15 ml por 30 s.	Agua destilada 15 ml por 30 s.	rRT-PCR	Ambas soluciones demostraron una eficacia significativa contra el SARS-CoV-2 salival. El agua destilada no tuvo ningún efecto sobre la carga viral.

Fantozzi et al. (2022)	Italia	Piloto, aleatorizado, simple ciego, controlado	38	Grupo CHX (n=8) Grupo PVP-I (n=8) Grupo HP (n=11) Grupo control (n=11)	Al inicio del estudio, inmediatamente después del enjuague y a los 45 minutos.	CHX 0.12%, 15 ml por 1 min. PVP-I 1%, 15 ml por 1 min. HP 1%, 15 ml por 1 min.	Cloruro de sodio (0.9%), 15 ml por 1 min.	rRT-PCR	Ninguno de los enjuagues evidenció reducciones estadísticas significativas.
Farmaha et al. (2023)	Estados Unidos	Aleatorizado, doble ciego paralelo, controlado	16	Grupo CHX (n=3) Grupo HP (n=4) Grupo PVP-I (n=3) Grupo Listerine (n=3) Grupo control (n=3)	Al inicio e inmediatamente después, 1 y 2 horas después del enjuague.	CHX 0.12%, 5 ml por 2 min. HP 1.5% 5 ml por 2 min. PVP-I 1%, 5 ml por 2 min. Listerine, 5 ml por 2 min.	Agua, 5 ml por 2 min.	RT-PCR	Los enjuagues con Listerine o CHX pueden reducir la carga viral del SARS-CoV-2 en la cavidad bucal durante hasta dos horas, en comparación con el control.
Ferrer et al. (2021)	España	Aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, paralelo, controlado	58	Grupo PVP-I (n=9) Grupo HP (n=14) Grupo CPC (n=11) Grupo CHX (n=12) Grupo control (n=12)	Al inicio del estudio, a los 30 min, a las 1 y 2 horas después del enjuague.	PVP-I 2%, 15 ml por 1 min. HP 1%, 15 ml por 1 min. CPC 0.07%, 15 ml por 1 min. CHX 0.12%, 15 ml por 1 min.	Agua destilada, 15 ml por 1 min.	RT-PCR	Ninguno de los enjuagues bucales redujo significativamente la carga viral en comparación con el valor inicial. En el control con agua destilada, un número significativo de pacientes también experimentó una disminución de la carga viral.
Gul et al. (2022)	Turquía	Aleatorizado, ciego, controlado	61	Grupo HOCl (n=20) Grupo PVP-I (n=21) Grupo control (n=20)	Al inicio y después del enjuague.	HOCl 0.02%, 20 ml por 30 s. PVP-I 0.5%, 20 ml por 30 s.	Solución salina (0.9%), 20 ml por 30 s.	RT-PCR	No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos, antes y después del enjuague.
Natto et al. (2022)	Arabia Saudita	Aleatorizado, simple ciego, paralelo, controlado	60	Grupo CHX 1 (n=15) Grupo CHX 2. (n=15) Grupo PVP-I (n=15) Grupo control (n=15)	Al inicio e inmediatamente después del enjuague.	CHX 0.12%, 10 ml por 30 s. CHX tabs, 2mg hasta derretirse lentamente en la boca. PVP-I 0.5%, por 30 s.	Solución salina, 10 ml por 30 s.	RT-PCR	No hubo diferencias estadísticamente significativas en la reducción de carga viral entre los grupos de prueba en los dos tiempos, frente a control.
Sánchez Barrueco et al. (2022)	España	Aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado	44	Grupo PVP-I (n=9) Grupo HP (n=6) Grupo CPC (n=10) Grupo CHX (n=9) Grupo control (n=10)	Al inicio y después de 30 minutos y 1 hora.	PVP-I 2%, 15 ml por 1 min. HP 1%, 15 ml por 1 min. CPC 0.07%, 15 ml por 1 min. CHX 0.12%, 15 ml por 1 min.	Agua destilada, 15 ml por 1 min.	RT-PCR	Ninguno de los cuatro enjuagues bucales redujo la carga viral total en la saliva, en ninguno de los tiempos evaluados.
Sánchez Barrueco et al. (2023)	España	Aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, paralelo, controlado	23	Grupo CHX1 (n=8) Grupo CHX2 (n=5) Grupo CymZnCl2 (n=5) Grupo control (n=5)	Al inicio, 5, 15 minutos y 1 hora después del enjuague.	CHX 0.12%, 15 ml por 1 min. CHX 0.2%, 15 ml por 1 min. CymZnCl2, 15 ml por 1 min.	Agua destilada, 15 ml por 1 min.	RT-qPCR	Observaron una disminución de la carga viral significativa a los 15 min y 1 hora después del enjuague con CHX 0.12%.
Seneviratne et al. (2021)	Singapur	Aleatorizado, paralelo, controlado	16	Grupo PVP-I (n=4) Grupo CHX (n=6) Grupo CPC (n=4) Grupo control (n=2)	Al inicio, a los 5 minutos, 3 y 6 horas después del enjuague.	PVP-I 0.5%, 5 ml por 30 s. CHX 0.2%, 15 ml por 30 s. CPC 0.075%, 20 ml por 30 s.	Agua esterilizada, 15 ml por 30 s.	RT-PCR	CPC a los 5 minutos y 6 horas y PVP-I a las 6 horas, tuvieron un efecto sostenido en la reducción de la carga viral salival, en comparación con el control.
Tarragó-Gil et al. (2020)	España	Aleatorizado, multicéntrico, simple ciego, paralelo, controlado	79	Grupo CPC (n=39) Grupo control (n=40)	Al inicio y 2 horas después del enjuague.	CPC 0.07%, 15 ml por 1 min.	Sustancia de similar aspecto que la prueba	RT-qPCR	No se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

*CPC = Cloruro de cetilpiridinio, HP = Peróxido de hidrógeno, CHX = Clorhexidina, PVP-I = Povidona yodada.

Los resultados del metaanálisis se presentan en el forest plot, (**Anexo 3**) donde se observa la diferencia de medias estandarizada (SMD) como medida del efecto. En general, se observó un promedio de 0.51 SMD (IC del 95%: -0.29; 1.32), lo cual refleja el tamaño del efecto estandarizado para todos los estudios ($I^2 = 46.0\%$; $p = 0.047$).

Los estudios incluidos que evaluaron CPC y CHX ofrecieron resultados variados. Para CPC, Alemany et al.³¹ encontraron un efecto de 0.45 cuando se midió a la hora, y de 0.06 a las tres horas; mientras que, Tarragó-Gil et al.³⁴ reportaron un efecto de -0.25 para una medición a las dos horas. El análisis de subgrupos para CPC mostró un efecto combinado medio no significativo (-0.07); asimismo, la variabilidad de los estudios no fue significativa ($I^2 = 0.0\%$; $p = 0.373$) con certeza de evidencia baja. Con respecto a CHX, Natto et al.²⁹ observaron efectos de 0.31 y 0.15 para variantes genéticas específicas; mientras que, Costa et al.³² reportaron efectos de 0.61 y 0.46 para diferentes tiempos de medición. El subgrupo de CHX tuvo un efecto combinado promedio no significativo (0.50), con homogeneidad perfecta no significativa ($I^2 = 0.0\%$; $p = 1.000$) y certeza de evidencia muy baja.

Para los enjuagues a base de PVP-I, los resultados fueron más homogéneos. Elzein et al.⁸ mostraron un efecto de 4.30, mientras que Gül et al.³³ reportaron un efecto más modesto (0.27). Los estudios de Natto et al.²⁹ también respaldaron la efectividad de PVP-I con efectos de 0.90 y 0.36. El análisis de subgrupo para PVP-I concluyó con un efecto combinado medio significativo en la reducción de carga viral (4.15), con muy baja heterogeneidad entre los estudios, estadísticamente no significativa ($I^2 = 0.0\%$; $p = 0.908$) y certeza de evidencia baja.

La regresión de Egger indicó ausencia de sesgo de publicación ($p=0.56$) y para evaluar la robustez de los resultados del metaanálisis, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad excluyendo el estudio de Fantozzi et al.,²⁸ que examinó los efectos de CHX al 0.12% y PVP-I al 1% después de 45 minutos. En el análisis inicial, este estudio presentó efectos notables y, en el caso de la CHX, con efectos muy

desproporcionados, que diferían de los otros estudios dentro de las mismas subcategorías, sugiriendo una influencia potencial en los resultados generales. Tras excluir este estudio, se observó una disminución en la heterogeneidad para ambas intervenciones. Para la subcategoría de CHX, la heterogeneidad bajó de I^2 del 99.4% a 94.0%, y para PVP-I, disminuyó de I^2 del 92.7% a 46.0%. Esta reducción indicó una mayor cohesión entre los estudios restantes y apoyó la consistencia de los resultados del metaanálisis. Asimismo, la variabilidad en las estimaciones de los efectos y los pesos asignados a los estudios individuales se modificaron, lo que indica un balance más homogéneo de la evidencia. El valor p para la heterogeneidad entre los grupos se mantuvo igual, señalando que, aunque la exclusión de Fantozzi et al.,²⁸ impactó en la homogeneidad de los estudios, aún existe una variabilidad significativa que debe ser considerada cuidadosamente. **(Anexo 3)**

Se usó la herramienta RoB 2.0 para la evaluación del riesgo de sesgo **(Anexo 4)**. Tres estudios presentaron riesgo bajo,^{5,8,32} los demás presentaron riesgo alto. La calidad de la evidencia de los estudios incluidos en el metaanálisis, según GRADE se presenta en el **Anexo 5**.

V. DISCUSIÓN

La COVID-19 continúa siendo una amenaza que precisa desarrollar medidas de intervención eficaces y rentables para prevenir la contaminación cruzada y la transmisión comunitaria³⁶. El objetivo de esta revisión sistemática con metaanálisis fue evaluar la efectividad de tres enjuagues bucales en la reducción de carga viral de SARS-CoV2 en saliva de pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19.

En los ensayos clínicos analizados, CHX fue la sustancia más estudiada, seguida de PVP-I y CPC. Ferrer et al.,⁵ Sánchez et al.²⁵ y Seneviratne et al.³ incluyeron a los tres enjuagues en sus estudios. Los dos primeros no encontraron diferencias al compararlos con los controles; mientras que, Seneviratne et al.³ observaron disminución significativa de la carga viral entre grupos, a los 5 minutos para CPC y, a las 6 horas para CPC y PVP-I, con respecto al control; cabe mencionar que solo trabajaron con 2 sujetos como grupo control. Los tres estudios tuvieron tamaño muestral pequeño y sin fundamento estadístico. Llama la atención que en los dos estudios donde los enjuagues no tuvieron efecto sobre la carga viral,^{5,25} la concentración de PVP-I fue mucho mayor (PVP-I 2%) que el estudio donde si se obtuvo efecto (PVP-I 0.5%);³ incluso, en este último, el tiempo de enjuague fue más corto. Solo el estudio de Ferrer et al.,⁵ presentó bajo riesgo de sesgo, mientras que los otros dos estudios tuvieron alto riesgo de sesgo. Por lo tanto, aún no se podría concluir que haya una real efectividad; coincidiendo con la revisión sistemática de Hernández-Vásquez et al.,¹ pero discrepando con las revisiones de Mezarina et al.,² García-Sánchez et al.⁴ y Ziaeefer et al.,³⁷ posiblemente debido a que estos evaluaron una menor cantidad de estudios y con deficiencias metodológicas por tratarse de los primeros ensayos clínicos. Por otro lado, Ting et al.,³⁸ pese a declarar la efectividad de estos enjuagues, mencionan la importancia de distinguir si realmente son mejores que el agua y solución salina, siendo estas afirmaciones contradictorias.

Farmaha et al.,²⁴ Elzein et al.,⁸ Chaudhary et al.,²⁶ Natto et al.,²⁹ y Fantozzi et al.,²⁸ solamente compararon dos de los enjuagues de nuestro interés, CHX y PVP-I.

Farmaha et al.²⁴ y Elzein et al.,⁸ encontraron efectividad de ambos enjuagues frente al control, inmediatamente después y a los 5 minutos, respectivamente; además, para Farmaha et al.²⁴, CHX mantuvo su efecto hasta por 2 horas. Sin embargo, Chaudhary et al.,²⁶ Natto et al.²⁹ y Fantozzi et al.,²⁸ concluyeron que ninguno de los enjuagues demostró efectividad. Todos los estudios mencionados presentan un número muy limitado de sujetos por grupo de estudio, lo que afectaría la validez interna de los ensayos clínicos y sus resultados han sido reportados de forma confusa, a excepción de Elzein et al.,⁸ que presentó bajo riesgo de sesgo. Estos hallazgos coinciden con las revisiones sistemáticas y metaanálisis de Zhang et al.³⁹ y Hasan et al.⁴⁰ quienes concluyeron que, tanto PVP-I como CHX fueron efectivos, principalmente dentro de los 30 primeros minutos posteriores al enjuague, siendo mejor el de PVP-I.

Eduardo et al.²⁷ evaluaron CPC y CHX, reportando que ambos redujeron la carga viral inmediatamente después, a los 30 min y hasta 1 hora después. Sin embargo, es importante valorar el conflicto de interés reportado por los autores. En contraste, Ebrahimi et al.,⁴¹ en su revisión sistemática y metaanálisis indican que no existe evidencia suficiente sobre los efectos de CPC y CHX sobre la reducción de carga viral de SARS-CoV-2. Por su parte, Alzahrani et al.³⁰ evaluaron PVP-I y CPC, encontrando diferencias entre los grupos y el control con agua destilada frente al control sin enjuague a los 60 minutos; lo que implicaría un efecto de lavado mecánico más no un efecto antiviral. Los estudios mencionados presentaron alto riesgo de sesgo.

Dentro de los estudios que evaluaron al menos uno de los enjuagues requeridos para esta revisión, Tarragó-Gil et al.³⁴ y Alemany et al.³¹ no encontraron diferencias entre el grupo CPC y el grupo control. Es importante resaltar que el tamaño de muestra para estos estudios fue mayor a cuarenta pacientes por grupo, lo que significaría una mejora en la potencia estadística con respecto a la mayoría de estudios analizados. Al respecto, Sbricoli et al.,⁴² en su revisión sistemática y metaanálisis observaron resultados inconsistentes con respecto a la reducción de

la carga viral salival inducida por este principio activo; mientras que, D'Amico et al.,⁷ en su revisión sistemática indicó que CPC si fue eficaz.

Costa et al.³² y Sánchez et al.³⁵ reportaron a CHX como efectiva para disminuir la carga viral salival durante al menos 1 hora. Además, Sánchez et al.³⁵ al enfrentar dos concentraciones de CHX, de 0.12% y 0.2%, inesperadamente encontró más efectiva a la menor concentración, indicando que los ingredientes que acompañan al principio activo podrían tener algún efecto en los resultados. Estos dos estudios muestran un número reducido de participantes, y solo el de Costa et al.³² presenta bajo riesgo de sesgo, requiriendo realizar estudios con mejor diseño metodológico. Estos hallazgos contradicen la revisión sistemática de Sbricoli et al.,⁴² quienes indicaron que CHX al 0.2% se asoció a una reducción de carga viral, coincidiendo con Fernández et al.⁴³ y Rahman et al.,¹⁴ quienes, además, mencionan que el efecto es por un periodo corto y, Ting et al.,³⁸ que reportaron una reducción máxima a los 60 minutos.

Los estudios de Gül et al.³³ y Adl et al.,¹⁰ encontraron que PVP-I no fue efectivo para reducir la carga viral. El riesgo de sesgo para ambos fue alto, por este motivo, también se recomienda realizar estudios con mejor metodología y mayor tamaño muestral. Contrariamente, Ebrahimi et al.,⁴¹ en su revisión sistemática recomiendan el uso de enjuagues bucales de PVP-I para reducir la carga viral del SARS-COV-2 en la cavidad bucal de los pacientes antes y durante los procedimientos dentales.

Algunos de los resultados de los ensayos clínicos analizados en el presente trabajo fueron contradictorios. Chaudhary et al.,²⁶ Fantozzi et al.²⁸ y Ferrer et al.,⁵ observaron reducciones significativas de cargas virales en sus grupos de control; mientras que, en el estudio de Alzaharani et al.³⁰ se observó una reducción en el grupo control frente al grupo sin enjuague. Estos resultados sugieren un posible efecto de lavado mecánico de las partículas virales debido al proceso de enjuague. El metaanálisis evidenció un efecto combinado significativo solo para PVP-I;^{8,29,33} mientras que para CPC^{31,34} y CHX^{29,32} los efectos no fueron significativos. Sin embargo, tomando en consideración el nivel de certeza de la evidencia según

GRADE, estos resultados indicarían que la confianza en la estimación del efecto fue limitada o poco confiable; es decir, el verdadero efecto podría ser sustancialmente diferente al estimado. También, es importante mencionar la variabilidad en el seguimiento de los enjuagues, que para PVP-I la medición fue inmediatamente y 5 minutos después del enjuague y, para CPC y CHX, las medidas fueron registradas entre 1 y 3 horas después del enjuague.

Previo al desarrollo de la presente revisión sistemática, hubiese sido ideal registrar el protocolo en una plataforma internacional como Próspero; sin embargo, esto no se considera una limitación debido a que el protocolo fue registrado y aprobado por la Escuela de Posgrado de la Universidad Privada Antenor Orrego.

Dentro de las limitaciones de la presente revisión se debe considerar que la mayoría de los ensayos clínicos realizados hasta el momento presentan tamaños muestrales no adecuados, alto riesgo de sesgo, tiempos de intervención variables, incluso algunos estudios con posible conflicto de interés, dificultando la ejecución de un metaanálisis más robusto. Sin embargo, se podría considerar como fortaleza la presencia de aleatorización para la distribución de los tratamientos y grupos de control. En general, se reitera la recomendación de realizar ensayos clínicos con mejor diseño metodológico y mayor número de pacientes. Como un punto adicional, los estudios incluidos evalúan únicamente la presencia de partículas virales, más no su viabilidad o capacidad infecciosa.

Debido a que la mayoría de ensayos clínicos analizados presentaron alto riesgo de sesgo se recomienda tomar con cautela sus resultados. Sugerimos la realización de nuevos estudios clínicos que incluyan mayor tiempo de seguimiento, mayor tamaño de muestra, estandaricen los tiempos de asignación, con las debidas precauciones metodológicas para minimizar sesgos. Sin embargo, el presente trabajo, como toda revisión sistemática, permite una visión general del efecto de los enjuagues bucales de CHX, PVP-I y CPC sobre la carga de SARS CoV2, considerando que este virus continúa impactando negativamente en la salud pública.

VI. CONCLUSIONES

PVP-I fue efectivo en la reducción de carga de SARS-CoV-2 en saliva en pacientes con COVID-19 con bajo nivel de certeza de la evidencia; en este sentido, la fuerza de recomendación sería condicional; mientras que, CPC y CHX no presentaron efecto, con bajo y muy bajo nivel de certeza de la evidencia, respectivamente.

VII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández-Vásquez A, Barrenechea-Pulache A, Comandé D, Azañedo D. Mouthrinses and SARS-CoV-2 viral load in saliva: a living systematic review. *Evid Based Dent.* 2022;24:1–7. <https://doi.org/10.1038/s41432-022-0253-z>
2. Mezarina Mendoza JPI, Trelles Ubillús BP, Salcedo Bolívar GT, Castañeda Palacios RDP, Herrera Lopez PSG, Padilla Rodríguez DA, et al. Antiviral effect of mouthwashes against SARS-COV-2: A systematic review. *Saudi Dent J.* 2022;34(3):167-193. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2022.01.006>
3. Seneviratne CJ, Balan P, Ko KKK, Udawatte NS, Lai D, Ng DHL, et al. Efficacy of commercial mouth-rinses on SARS-CoV-2 viral load in saliva: randomized control trial in Singapore. *Infection.* 2021;49(2):305-311. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01563-9>
4. García-Sánchez A, Peña-Cardelles JF, Ruiz S, Robles F, Ordonez-Fernandez E, Salgado-Peralvo AO, et al. Efficacy of Pre-Procedural Mouthwashes against SARS-CoV-2: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med.* 2022;11(6):1692. <https://doi.org/10.3390/jcm11061692>
5. Ferrer MD, Barrueco ÁS, Martínez-Beneyto Y, Mateos-Moreno MV, Ausina-Márquez V, García-Vázquez E, et al. Clinical evaluation of antiseptic mouth rinses to reduce salivary load of SARS-CoV-2. *Sci Rep.* 2021;11(1):24392. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03461-y>
6. Tadakamadla J, Boccalari E, Rathore V, Dolci C, Tartaglia GM, Tadakamadla SK. In vitro studies evaluating the efficacy of mouth rinses on Sars-Cov-2: A systematic review. *J Infect Public Health.* 2021;14(9):1179-1185. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.07.020>
7. D'Amico F, Moro M, Saracino M, Marmiere M, Cilona MB, Lloyd-Jones G, Zangrillo A. Efficacy of Cetylpyridinium Chloride mouthwash against

- SARS-CoV-2: A systematic review of randomized controlled trials. *Mol Oral Microbiol.* 2023;38(3):171-180. <https://doi.org/10.1111/omi.12408>
8. Elzein R, Abdel-Sater F, Fakhreddine S, Hanna PA, Feghali R, Hamad H, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2021.101584>
 9. Silva A, Azevedo M, Sampaio-Maia B, Sousa-Pinto B. The effect of mouthrinses on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral load: A systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2022;153(7):635-648.e16. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2021.12.007>
 10. Adl A, Sedigh-Shams M, Jamalidoust M, Rajabzadeh Z. Evaluating the effect of gargling with hydrogen peroxide and povidone-iodine on salivary viral load of SARS-CoV-2: A pilot randomized clinical trial. *Niger J Clin Pract.* 2023;26(4):391-396. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_320_22
 11. Gandhi G, Thimmappa L, Upadhya N, Carnelio S. Could mouth rinses be an adjuvant in the treatment of SARS-CoV-2 patients? An appraisal with a systematic review. *Int J Dent Hyg.* 2022;20(1):136-144. <https://doi.org/10.1111/idh.12555>
 12. Cavalcante-Leão BL, de Araujo CM, Basso IB, Schroder AG, Guariza-Filho O, Ravazzi GC, et al. Is there scientific evidence of the mouthwashes effectiveness in reducing viral load in Covid-19? A systematic review. *J Clin Exp Dent.* 2021;13(2):e179-e189. <https://doi.org/10.4317/jced.57406>
 13. Carrouel F, Valette M, Gadea E, Esparcieux A, Illes G, Langlois ME, et al. 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. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(10):1494-1501. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.028>
 14. Rahman GS, Alshetan AAN, Alotaibi SSO, Alaskar BMI, Baseer MA. Is chlorhexidine mouthwash effective in lowering COVID-19 viral load? A

- systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(1):366-377. doi: 10.26355/eurrev_202301_30890. PMID: 36647885.
15. Pannuti CM, Reis INRD, Souza NV, Souto MLS, Silva CGB, Bezinelli LM, et al. Efficacy of mouthrinses in reducing oral SARS-COV-2 load: a review. *Braz Oral Res*. 2023;37:e038. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2023.vol37.0038>
 16. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372(160):n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
 17. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. [Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews](#). *Systematic Reviews* (2016) 5:210. DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
 18. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
 19. GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2024. Available from gradepr.org.
 20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. <http://www.prisma-statement.org/>
 21. Ghasemi S, Nadji SA, Heidari A, Jeffrey JN, Karimi-Galougahi M, Raygani N, et al. Reduction in SARS-CoV-2 Oral Viral Load with Prophylactic Mouth Rinse. *Eur J Gen Dent*. 2022;11:94-101. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1747958>
 22. Saud Z, Tyrrell VJ, Zaragkoulias A, Prottly MB, Statkute E, Rubina A, et al. The SARS-CoV2 envelope differs from host cells, exposes

- procoagulant lipids, and is disrupted in vivo by oral rinses. *J Lipid Res.* 2022;63(6):100208. <https://doi.org/10.1016%2Fj.jlr.2022.100208>
23. Bonn EL, Rohrhofer A, Audebert FX, Lang H, Auer DL, Scholz KJ, et al. Efficacy of a Mouthwash Containing CHX and CPC in SARS-CoV-2-Positive Patients: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Dent Res.* 2023 Jun;102(6):608-615. <https://doi.org/10.1177/00220345231156415>
24. Farmaha JK, James JN, Frazier K, Sahajpal NS, Mondal AK, Bloomquist DT, et al. Reduction of SARS-CoV-2 salivary viral load with pre-procedural mouth rinses: a randomised, controlled, clinical trial. *Br Dent J.* 2023;234(8):593-600. <https://doi.org/10.1038/s41415-023-5741-9>
25. Sánchez Barrueco Á, Mateos-Moreno MV, Martínez-Beneyto Y, García-Vázquez E, Campos González A, Zapardiel Ferrero J, et al. Effect of oral antiseptics in reducing SARS-CoV-2 infectivity: evidence from a randomized double-blind clinical trial. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11(1):1833-1842. <https://doi.org/10.1080%2F22221751.2022.2098059>
26. Chaudhary P, Melkonyan A, Meethil A, Saraswat S, Hall DL, Cottle J, et al. Estimating salivary carriage of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in nonsymptomatic people and efficacy of mouthrinse in reducing viral load: A randomized controlled trial. *J Am Dent Assoc.* 2021;152(11):903-908. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2021.05.021>
27. Eduardo FP, Corrêa L, Heller D, Daep CA, Benitez C, Malheiros Z, et al. Salivary SARS-CoV-2 load reduction with mouthwash use: A randomized pilot clinical trial. *Heliyon.* 2021;7(6):e07346. <https://doi.org/10.1016%2Fj.heliyon.2021.e07346>
28. Fantozzi PJ, Pampena E, Pierangeli A, Oliveto G, Sorrentino L, Di Vanna D, et al. Efficacy of antiseptic mouthrinses against SARS-CoV-2: A prospective randomized placebo-controlled pilot study. *Am J Otolaryngol.* 2022;43(6):103549. <https://doi.org/10.1016%2Fj.amjoto.2022.103549>

29. Natto ZS, Bakhrebah MA, Afeef M, Al-Harbi S, Nassar MS, Alhethheel AF, et al. The short-term effect of different chlorhexidine forms versus povidone iodine mouth rinse in minimizing the oral SARS-CoV-2 viral load: An open label randomized controlled clinical trial study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(30):e28925. <https://doi.org/10.1097%2FMD.00000000000028925>
30. Alzahrani MM, Bamashmous S, Alkharobi H, Alghamdi A, Alharbi RH, Hassan AM, et al. Mouth rinses efficacy on salivary SARS-CoV-2 viral load: A randomized clinical trial. *J Med Virol*. 2023;95(1):e28412. <https://doi.org/10.1002%2Fjmv.28412>
31. Alemany A, Perez-Zsolt D, Raïch-Regué D, et al. Cetylpyridinium Chloride Mouthwash to Reduce Shedding of Infectious SARS-CoV-2: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Journal of Dental Research*. 2022;101(12):1450-1456. <https://doi.org/10.1177/00220345221102310>
32. Costa D, Brites C, Vaz S, de Santana D, dos Santos J, Cury P. Chlorhexidine Mouthwash reduces the salivary viral load of SARS-CoV-2: a randomized clinical trial. *Oral Diseases*. 2022;28(Suppl. 2):2500-2508. <https://doi.org/10.1111/odi.14086>
33. Sevinç Gül SN, Dilsiz A, Sağlık İ, Aydın NN. Effect of oral antiseptics on the viral load of SARS-CoV-2: A randomized controlled trial. *Dent Med Probl*. 2022 Jul-Sep;59(3):357-363. <https://doi.org/10.17219/dmp/150831>
34. Tarragó-Gil R, Gil-Mostejo MJ, Aza-Pascual-Salcedo M, Alvarez MJL, Ainaga RR, Gimeno NL, Viñuales RF, Fernández YM, Marco JM, Bolsa EA, Sancho JB, Cajo SA, Perez-Zsolt D, Raïch-Regué D, Muñoz-Basagoiti J, Izquierdo-Useros N, Pociello VB, León R, Peris DS. Randomized clinical trial to assess the impact of oral intervention with cetylpyridinium chloride to reduce salivary SARS-CoV-2 viral load. *J Clin Periodontol*. 2023;50(3):288-294. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13746>
35. Sánchez Barrueco A, Mateos-Moreno MV, Villacampa Aubá JM, Campos González A, Bogoya Castaño A, Rubio Yanguas R, et al. *In vivo* effect of

mouthwashes on viable viral load of SARS-CoV-2 in saliva: a pilot study. *J Oral Microbiol.* 2023;15(1):2198432.

<https://doi.org/10.1080/20002297.2023.2198432>

36. Lin SY, Sun JS, Hung MC, Chang JZ. Effectiveness of mouth rinses against COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2023;139:175-191. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2023.06.022>
37. Ziaeefar P, Bostanghadiri N, Yousefzadeh P, Gabbay J, Shahidi Bonjar AH, Ghazizadeh Ahsaie M, et al. The efficacy of mouthwashes in reducing SARS-CoV-2 viral loads in human saliva: A systematic review. *New Microbes New Infect.* 2022;49:101064. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2022.101064>
38. Ting M, Dahlkemper A, Schwartz JJ, Woodfork M, Suzuki JB. Preprocedural Viral Load Effects of Oral Antiseptics on SARS-CoV-2 in Patients with COVID-19: A Systematic Review. *Biomedicines.* 2023;11(6):1694. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061694>
39. Zhang M, Meng N, Duo H, Yang Y, Dong Q, Gu J. Efficacy of mouthwash on reducing salivary SARS-CoV-2 viral load and clinical symptoms: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):678. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08669-z>
40. Hasan F, Chiu HY, Salamanca E, Ridwan ES, Wiratama BS, Budi HS. Effects of Chlorhexidine and Povidone-Iodine on the SARS-CoV-2 Load: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Dent.* 2023;17(3):587-601. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1753470>
41. Ebrahimi T, Shamshiri AR, Alebouyeh M, Mohebbi SZ. Effectiveness of mouthwashes on reducing SARS-CoV-2 viral load in oral cavity: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2023;23(1):443. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03126-4>
42. Sbricoli L, Schiavon L, Brunello G, Brun P, Becker K, Sivolella S. Efficacy of different mouthwashes against COVID-19: A systematic

review and network meta-analysis. *Jpn Dent Sci Rev.* 2023;59:334-356.
<https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2023.09.003>

43. Fernández MDS, Guedes MIF, Langa GPJ, Rösing CK, Cavagni J, Muniz FWMG. Virucidal efficacy of chlorhexidine: a systematic review. *Odontology.* 2022;110(2):376-392. <https://doi.org/10.1007/s10266-021-00660-x>

VIII. ANEXOS

ANEXO 1

BÚSQUEDA EN LAS BASES DE DATOS

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en las bases de datos

Base de datos	Estrategia de búsqueda
PubMed	<p>1,((COVID-19) OR (coronavirus)) OR (SARS-CoV-2),,,""covid 19""[All Fields] OR ""covid 19""[MeSH Terms] OR ""covid 19 vaccines""[All Fields] OR ""covid 19 vaccines""[MeSH Terms] OR ""covid 19 serotherapy""[All Fields] OR ""covid 19 nucleic acid testing""[All Fields] OR ""covid 19 nucleic acid testing""[MeSH Terms] OR ""covid 19 serological testing""[All Fields] OR ""covid 19 serological testing""[MeSH Terms] OR ""covid 19 testing""[All Fields] OR ""covid 19 testing""[MeSH Terms] OR ""sars cov 2""[All Fields] OR ""sars cov 2""[MeSH Terms] OR ""severe acute respiratory syndrome coronavirus 2""[All Fields] OR ""ncov""[All Fields] OR ""2019 ncov""[All Fields] OR ((""coronavirus""[MeSH Terms] OR ""coronavirus""[All Fields] OR ""cov""[All Fields]) OR (""coronavirus""[MeSH Terms] OR ""coronavirus""[All Fields] OR ""coronaviruses""[All Fields]) OR (""sars cov 2""[MeSH Terms] OR ""sars cov 2""[All Fields] OR ""sars cov 2""[All Fields])"</p> <p>2,(((mouthwashes) OR (povidone-iodine)) OR (cetylpyridinium)) OR (chlorhexidine),,,""mouthwashes""[Pharmacological Action] OR ""mouthwashes""[MeSH Terms] OR ""mouthwashes""[All Fields] OR ""mouthwash""[All Fields] OR ""mouthwashing""[All Fields] OR ""mouthwashings""[All Fields] OR (""povidone iodine""[MeSH Terms] OR ""povidone iodine""[All Fields] OR (""povidone""[All Fields] AND ""iodine""[All Fields]) OR ""povidone iodine""[All Fields]) OR (""cetylpyridinium""[MeSH Terms] OR ""cetylpyridinium""[All Fields]) OR (""chlorhexidine""[MeSH Terms] OR ""chlorhexidine""[All Fields] OR ""chlorhexidin""[All Fields])"</p> <p>3,viral load,,,""viral load""[MeSH Terms] OR (""viral""[All Fields] AND ""load""[All Fields]) OR ""viral load""[All Fields]"</p> <p>4,#1 AND #2 AND #3</p>
Scopus	TITLE-ABS-KEY((COVID-19 OR coronavirus OR SARS-CoV-2) AND (mouthwash* OR povidone-iodine OR PVP-I* OR cetylpyridinium OR chlorhexidine) AND ("viral load" OR "viral burden" OR "virus titer"))
Web of Science	<p>1: ALL=(COVID-19 OR coronavirus OR SARS-CoV-2)</p> <p>2: ALL=(mouthwash* OR povidone-iodine OR PVP-I OR cetylpyridinium OR chlorhexidine)</p> <p>3: ALL=("viral load" OR "viral burden" OR "virus titer")</p> <p>4: #1 AND #2 AND #3</p>
Embase	("COVID-19 OR coronavirus OR SARS-CoV-2) AND (mouthwash* OR povidone-iodine OR PVP-I* OR cetylpyridinium OR chlorhexidine) AND ("viral load" OR "viral burden" OR "virus titer")
BVS	(COVID-19 OR coronavirus OR SARS-CoV-2) AND (mouthwash* OR povidone-iodine OR PVP-I OR cetylpyridinium OR chlorhexidine) AND ("viral load" OR "viral burden" OR "virus titer")

ANEXO 2

DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA 2020²⁰

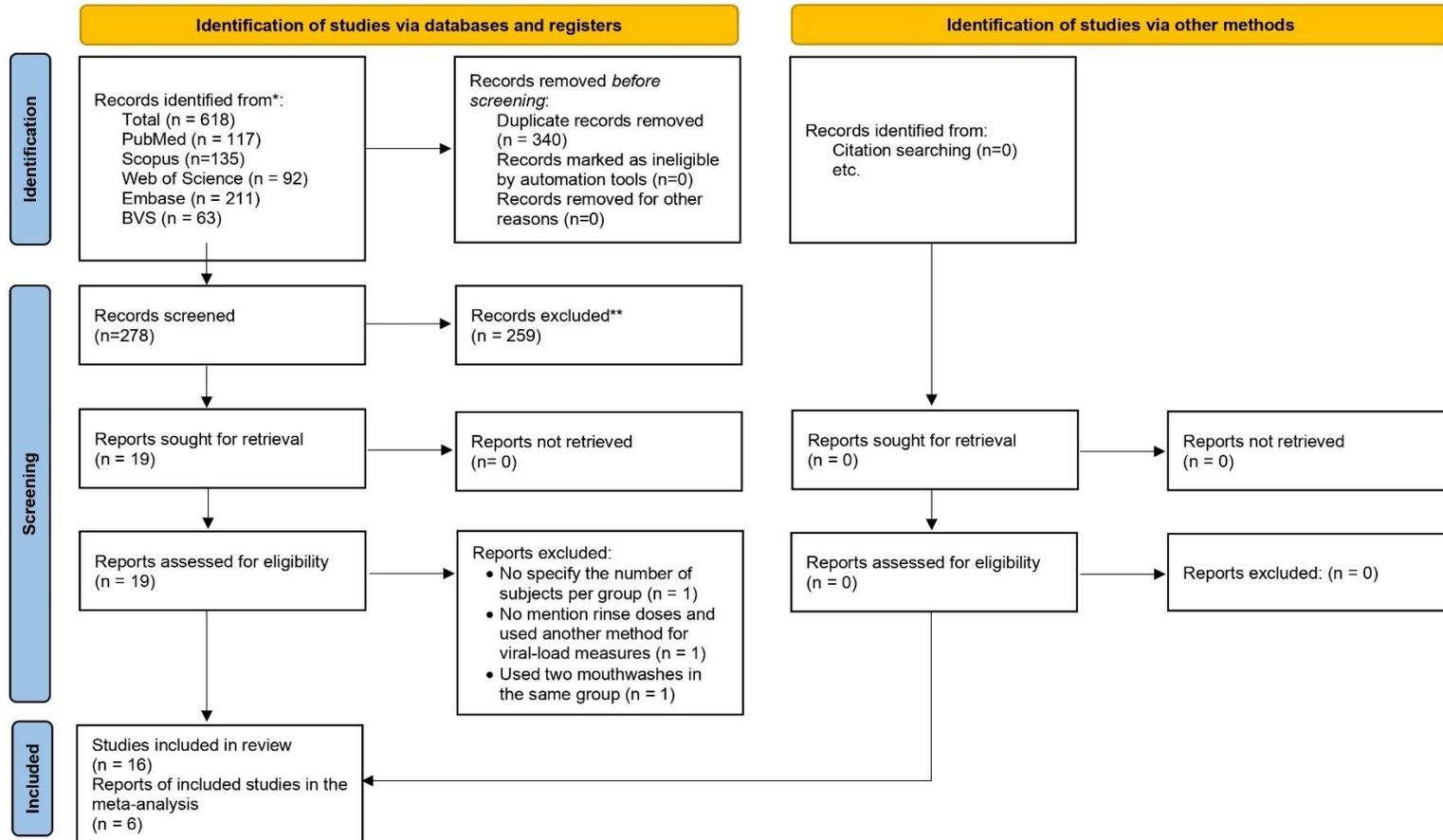


Fig.1 PRISMA 2020 flow diagram showing the entire search process

ANEXO N°3

DIAGRAMAS FOREST PLOT DE LOS EFECTOS DE LOS ENJUAGUES BUCALES EN LA REDUCCIÓN DE CARGA DE SARS-CoV-2 EN SALIVA, ANTES Y DESPUÉS DEL ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

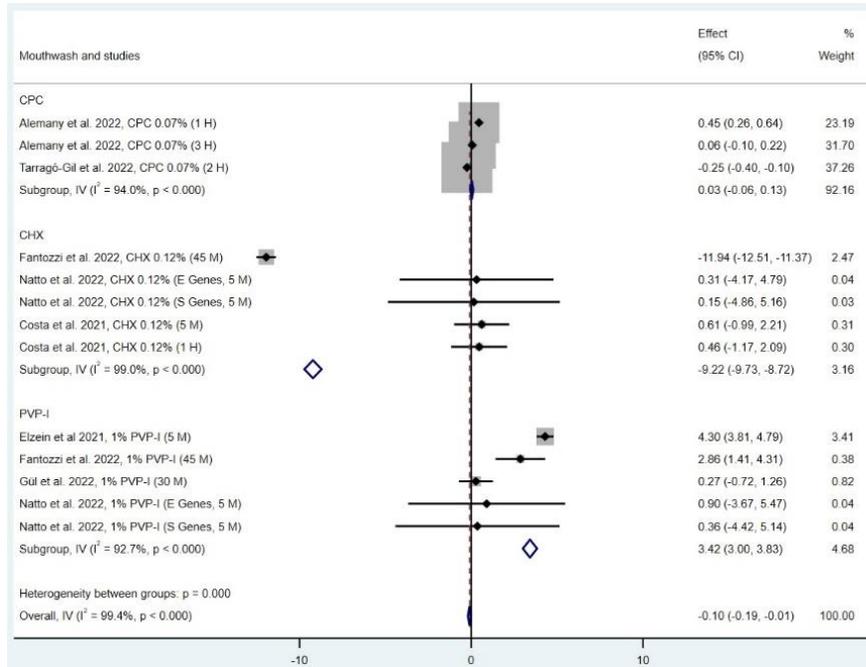


Fig. 2. Diagrama inicial. *CPC = cetylpyridinium chloride, CHX = chlorhexidine, PVP-I = povidone-iodine

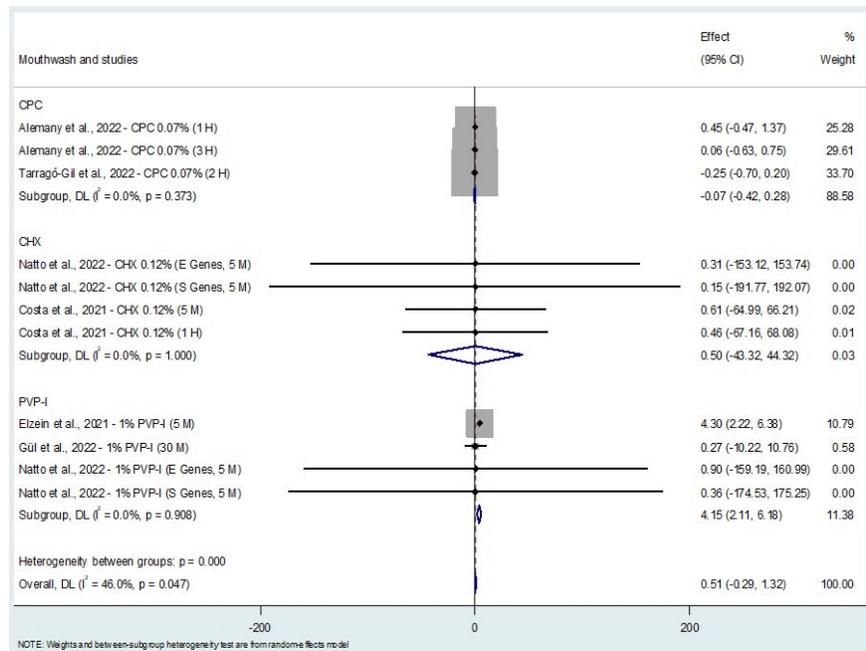


Fig 3. Diagrama final: *CPC = cetylpyridinium chloride, CHX = chlorhexidine, PVP-I = povidone-iodine

ANEXO N°4

RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO: HERRAMIENTA COCHRANE (RoB 2.0)

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Alemaný et al., 2022						
Adl et al., 2023						
Alzahrani et al., 2023						
Chaudhary et al., 2021						
Costa et al., 2022						
Eduardo et al., 2021						
Elzein et al., 2021						
Fantozzi et al., 2022						
Farmaha et al., 2023						
Ferrer et al., 2021						
Gul et al., 2022						
Natto et al., 2022						
Seneviratne et al., 2021						
Sánchez Barrueco et al., 2022						
Sánchez Barrueco et al., 2023						
Tarragó-Gil et al., 2020						
Risk of bias domain D1: Risk of bias arising from the randomisation process D2: Risk of bias due to deviations from intended interventions D3: Risk of bias due to missing outcome data D4: Risk of bias in measurement of the outcome D5: Risk of bias in selection of the reported result Overall risk of bias					+ Low - Unclear X High	

ANEXO N°5

CALIFICACIÓN DE LA CERTEZA DE LA EVIDENCIA: HERRAMIENTA GRADE¹⁹

Author(s): Espejo-Carrera R, Caballero J, Asmat-Abanto A, Carruitero M
Question: [cetylpyridinium chloride mouthwashes] compared to [placebo or no intervention] for [reduction of SARS-CoV-2 viral load in saliva]
Setting:
Bibliography: 1. Alemany A, Perez-Zsolt D, Raich-Regué D, et al. Cetylpyridinium Chloride Mouthwash to Reduce Shedding of Infectious SARS-CoV-2: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Journal of Dental Research*. 2022;101(12):1450-1456. 2. Tarragó-Gil R, Gil-Mosteo MJ, Aza-Pascual-Salcedo M, Alvarez MJL, Alnaga RR, Gimeno NL, Viñuales RF, Fernández YM, Marco JM, Bolsa EA, Sancho JB, Cajo SA, Perez-Zsolt D, Raich-Regué D, Muñoz-Basagoiti J, Izquierdo-Useros N, Pociello VB, León R, Peris DS. Randomized clinical trial to assess the impact of oral intervention with cetylpyridinium chloride to reduce salivary SARS-CoV-2 viral load. *J Clin Periodontol*. 2023;50(3):288-294.

Certainty assessment							N ^o of patients		Effect		Certainty	Importance
N ^o of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	[cetylpyridinium chloride mouthwashes]	[placebo or no intervention]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Reduction of SARS-COV2 viral load in the saliva (follow-up: range 1 hora to 3 horas; assessed with: PCR)												
2	randomised trials	serious	not serious	not serious	serious ^a	none	90	94	-	SMD 0.07 SD lower (0.42 higher to 0.28 higher)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT

CI: confidence interval; SMD: standardised mean difference

Explanations

decreases one level because although the confidence interval is narrow, the value of the effect is not significant.

Author(s): Espejo-Carrera, Caballero J, Asmat-Abanto, Carruitero M
Question: [chlorhexidine mouthwashes] compared to [placebo or no intervention] for [reduction of SARS-COV2 viral load in saliva]
Setting:
Bibliography: 3. Natto ZS, Bakhrebah MA, Afeef M, Al-Harbi S, Nassar MS, Alhethel AF, et al. The short-term effect of different chlorhexidine forms versus povidone iodine mouth rinse in minimizing the oral SARS-CoV-2 viral load: An open label randomized controlled clinical trial study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(30):e28925. 4. Costa D, Bries C, Vaz S, de Santana D, dos Santos J, Cury P. Chlorhexidine Mouthwash reduces the salivary viral load of SARS-CoV-2: a randomized clinical trial. *Oral Diseases*. 2022;28(Suppl. 2):2500-2508.

Certainty assessment							N ^o of patients		Effect		Certainty	Importance
N ^o of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	[chlorhexidine mouthwashes]	[placebo or no intervention]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Reduction of SARS-COV2 viral load in saliva (assessed with: PCR)												
2	randomised trials	serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	65	65	-	SMD 0.5 SD higher (43.32 lower to 44.32 higher)	⊕○○○ Very low	IMPORTANT

CI: confidence interval; SMD: standardised mean difference

Explanations

It decreases two levels because the confidence intervals are wide, and the value of the effect is not significant.

Author(s): Espejo-Carrera, Caballero J, Asmat-Abanto, Carruitero M
Question: [povidone-iodine mouthwashes] compared to [placebo or no intervention] for [reduction of SARS-COV2 viral load in saliva]
Setting:
Bibliography: 5. Elzein R, Abdel-Sater F, Fakhreddine S, Hanna PA, Feghali R, Hamad H, 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):101594. 6. Natto ZS, Bakhrebah MA, Afeef M, Al-Harbi S, Nassar MS, Alhethel AF, et al. The short-term effect of different chlorhexidine forms versus povidone iodine mouth rinse in minimizing the oral SARS-CoV-2 viral load: An open label randomized controlled clinical trial study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(30):e28925.

Certainty assessment							N ^o of patients		Effect		Certainty	Importance
N ^o of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	[povidone-iodine mouthwashes]	[placebo or no intervention]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Reduction of SARS-COV2 viral load in saliva (assessed with: PCR)												
3	randomised trials	very serious	not serious	not serious	not serious	none	61	44	-	SMD 4.15 SD higher (2.11 higher to 6.18 higher)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT

CI: confidence interval; SMD: standardised mean difference