

Lima, diciembre de 2021

SERIE NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 33-2021

Eficacia de Enjuagues Naso-orofaríngeos como prevención y tratamiento de COVID-19

(Actualización 03 de diciembre de 2021)



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 33: Eficacia de enjuagues Naso-oro-faríngeos como prevención y tratamiento de COVID-19 actualizado al 3 de diciembre de 2021.

PATOLOGÍA: COVID-19

TECNOLOGÍA: Enjuagues Naso-oro-faríngeos

FECHA DE LA BÚSQUEDA: 03 de diciembre de 2021

ANTECEDENTES

- El presente informe se efectúa en atención a la solicitud de la Dirección de Enfermedades No Transmisibles – Centro Nacional de Salud Pública del área técnica de Salud Bucal, de fecha 18 de noviembre de 2021.
- El objetivo del presente informe es actualizar la evidencia disponible sobre la eficacia de los enjuagues orales y/o lavados nasoro-faríngeos reduciendo la carga viral, mejorando los desenlaces de los pacientes, y/o previniendo la enfermedad COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2.
- Esta información ya ha sido compilada por la UNAGESP en un reporte previo de la serie Revisiones Rápidas (RR):
 - **SRR N° 02-2021:** Eficacia de Enjuagues Naso-orofaríngeos como prevención y tratamiento de COVID-19 (1).

ANÁLISIS

I. INTRODUCCIÓN

El virus SARS-CoV-2, sigue presentando múltiples variantes, las cuales en muchos casos han tomado el nombre de la ciudad o país donde fueron detectados, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estandarizado dichas variantes según el interés y preocupación que ocasionan, a continuación se detalla (2). El espectro de la enfermedad es amplio e incluye desde cuadros leves y autolimitados hasta neumonía atípica severa y progresiva, falla multiorgánica y muerte (3,4).

El SARS-CoV-2, se detecta en la saliva de pacientes con enfermedad por coronavirus (COVID-19) ha sido que este fluido biológico fuera relevante en términos del diagnóstico y transmisión de la infección (5). Se cree que el virus se replica en la nariz y la garganta, como se evidencia por la alta carga viral en la etapa temprana de infección en estas áreas (6). Dada la patogenia de la enfermedad, hacer gárgaras o enjuagues bucales con un antiséptico que tiene actividad viricida contra el SARS-CoV-2 podría ayudar en el tratamiento y prevención de COVID-19, o suprimir la carga viral y reducir la propagación del virus (7,8).

Existen vacunas eficaces para prevenir COVID-19, y algunos medicamentos muestran resultados promisorios; su disponibilidad en países en desarrollo aún es baja; por lo que es necesario evaluar alternativas que sean de bajo costo y alta disponibilidad.

Esta revisión fue hecha para actualizar la evidencia científica disponible sobre la eficacia de los enjuagues nasoro-faríngeos reduciendo la carga viral de SARS-CoV-2, mejorando los desenlaces de los pacientes, y/o previniendo la enfermedad COVID-19.

II. OBJETIVO

El objetivo de esta revisión es actualizar la evidencia disponible sobre la eficacia de los enjuagues orales y/o lavados nasoro-faríngeos reduciendo la carga viral, mejorando los desenlaces de los pacientes, y/o previniendo la enfermedad COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2.

III. METODOLOGÍA

En la **SRR N° 02-2021**, se realizó una búsqueda sistemática hasta el 26 de abril de 2021 en las bases de datos MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE/Ovid, LILACS/Biblioteca virtual en

salud (BVS), y Cochrane Library, incluyendo términos en lenguaje natural y lenguaje estructurado (Tesauros, MeSH terms, DeCS terms) según cada base de datos para los términos de la pregunta PICO. Se revisaron también las referencias de los estudios incluidos y estudios sugeridos por los solicitantes de esta revisión. No se hizo búsqueda en la literatura gris. Se consideró las siguientes estructuras PICO para las búsquedas:

Formulación de pregunta PICO

1. En cultivos virales ¿el uso de enjuagues naso-oro-faríngeos, comparado con no uso o sustancia control, es eficaz reduciendo la carga viral/títulos virales?

P	Cultivos virales con SARS-CoV-2: cualquier cepa en cualquier medio
I	Enjuagues naso-oro-faríngeos de cualquier composición.
C	- No uso de enjuagues naso-oro-faríngeos - Control (agua, solución salina, medio de cultivo)
O	Eficacia: Reducción de la carga viral y/o títulos virales

2. En pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2 ¿el uso de enjuagues naso-oro-faríngeos comparado con no uso o placebo, es eficaz mejorando los desenlaces clínicos y laboratoriales del paciente?

P	Pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2.
I	Enjuagues naso-oro-faríngeos de cualquier composición.
C	- No uso de enjuagues naso-oro-faríngeos - Placebo
O	Eficacia: - Reducción de la carga viral y/o títulos virales - Reducción en síntomas - Reducción en hospitalizaciones - Reducción en admisiones a UCI - Reducción en incidencia de muertes

3. En personas en riesgo de exposición al SARS-CoV-2, ¿el uso de enjuagues naso-oro-faríngeos comparado con no uso o placebo, es eficaz reduciendo el desarrollo de COVID-19?

P	Personas sin COVID-19 en riesgo de exposición al SARS-CoV-2: - Población general - Personal de salud
I	Enjuagues naso-oro-faríngeos de cualquier composición.
C	- No uso de enjuagues naso-oro-faríngeos - Placebo
O	Eficacia: - Reducción en la incidencia de infecciones por SARS-CoV-2

Se incluyeron en el estudio de acuerdo a la población, intervención, comparador y desenlaces a cualquiera de las tres preguntas PICO; así como Revisiones sistemáticas, estudios controlados como ensayos clínicos, estudios observacionales de cohorte o caso-control, series de casos, o estudios preclínicos (estudios in vitro o en modelos animales) que reporten incidencias de infección por SARS-CoV-2, y/o reducción en la carga viral. Se excluyeron: Estudios en población con Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, causado por MERS-CoV), Síndrome respiratorio agudo severo (SARS, causado por SARS-CoV-1) o infección por cualquier otro coronavirus distinto al SARS-CoV-2, Revisiones narrativas, cartas no científicas, y artículos de opinión. No se excluyó por fecha de publicación, ni por idioma original del estudio.

Para esta actualización de esta Nota Técnica, se realizó una revisión rápida de los estudios científicos desde el 27 de abril al 03 de diciembre de 2021, basada en las preguntas PICOS de la SRR N° 02-2021, en a) cultivos virales ¿el uso de enjuagues naso-oro-faríngeos, comparado con no uso o sustancia control, es eficaz reduciendo la carga viral/títulos virales?; b) pacientes con

infección confirmada por SARS-CoV-2 ¿el uso de enjuagues naso-oro-faríngeos comparado con no uso o placebo, es eficaz mejorando los desenlaces clínicos y laboratoriales?; c) personas en riesgo de exposición al SARS-CoV-2, ¿el uso de enjuagues naso-oro-faríngeos comparado con no uso o placebo, es eficaz reduciendo el desarrollo de COVID-19? Se incluyeron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios observacionales, y estudios pre-clínicos. Para ello, se realizó una búsqueda sistemática en las bases de MEDLINE (a través de PubMed) y Cochrane Library, incluyendo términos en lenguaje natural y lenguaje estructurado (Tesauros, MeSH terms, DeCS terms). Las estrategias de búsqueda para cada base bibliográfica se muestran en el Anexo 01.

IV. RESULTADOS

- a. En la **SRR N° 02-2021**, se identificaron 15 estudios in vitro, 3 ensayos no controlados, 6 ensayos clínicos aleatorizados abiertos, y 2 revisiones sistemáticas relacionada a alguna de las 3 preguntas PICO. Los estudios hallados evaluaron diferentes enjuagues bucales, gárgaras faríngeas, lavados nasales, y espráis nasales/orales. Los componentes incluyeron Iodo-povidona (PVP-I), Clorhexidina (CHX), Peróxido de hidrogeno (H₂O₂), Dióxido de Cloro, los amonios cuaternarios Cetilpiridinio (CPC) y Decualinio, Iota y Kappa-carragenina, Xylitol, Octenidina, Polihexanida, Xylometazolina, Tramazolina, Oxymetazolina, Metilcelulosa, Delmopinol, Timol, Mentol, Eucaliptol, y combinaciones comerciales que además pueden incluir Etanol, Bicarbonato, y Cloruro de Sodio. Además de ellas, los estudios encontrados evaluaron otras 16 sustancias; así como preparados comerciales combinando dichas sustancias con Etanol, Bicarbonato, y/o Cloruro de Sodio.

La PVP-I parece ser eficaz eliminando partículas virales en cultivos celulares; mientras que la evidencia para CHX y H₂O₂ es variable. No hubo suficiente evidencia para otras sustancias. Un solo estudio mostró que los Enjuagues de CHX son eficaces reduciendo el porcentaje de pacientes con virus detectable en la orofaringe. La evidencia para PVP-I, dióxido de cloro, y peróxido de hidrogeno fue insuficiente; y no se encontraron estudios para las otras sustancias. Según un solo estudio, el número de hospitalizaciones fue igual entre los que usaron o no enjuagues naso-oro-faríngeos de PVP-I; aunque su uso se asoció a supresión tiroidea. No hubo estudios para las otras sustancias, ni tampoco estudios evaluando ingreso a UCI o mortalidad. Los principales hallazgos se detallan a continuación:

- **Eficacia de Enjuagues naso-oro-faríngeos reduciendo la carga viral/títulos virales de SARS-CoV-2 en cultivos virales.**
 - Se encontraron 15 publicaciones correspondientes a estudios in-vitro (ver **Anexo 2.Tabla 1**), evaluaron la eficacia para reducir títulos virales en cultivos celulares.
 - En estos estudios se probaron diferentes preparaciones de enjuagues bucales, gárgaras faríngeas, lavados nasales, y espráis nasales y orales.
 - Los estudios consisten en incubar diferentes cepas del virus SARS-CoV-2, o similares, en cultivos celulares humanos. Luego exponerlos a la sustancia por un tiempo breve, y re-incubarlos para ver su crecimiento.
 - Once publicaciones fueron sobre enjuagues conteniendo PVP-I, todas ellas reportaron gran actividad. Cinco estudios evaluaron CHX: dos encontraron gran actividad, dos efectos moderados, y uno no efecto. Cinco estudios evaluaron H₂O₂: dos mostraron gran actividad, dos moderadas actividades, y uno ningún efecto. Para las otras sustancias, hubo dos o menos estudios in vitro.
- **Eficacia de Enjuagues naso-oro-faríngeos mejorando los desenlaces clínicos y laboratoriales de pacientes con COVID-19**
 - Se incluyeron 3 ensayos no controlados, 6 ensayos clínicos aleatorizado (ver (ver **Anexo 2.Tabla 2**), y 2 revisiones sistemáticas (ver **Anexo 2.Tabla 3**).
 - En estos estudios se probaron diferentes intervenciones basadas en el uso de enjuagues bucales, gárgaras faríngeas, y/o lavados nasales; y en los ensayos controlados se comparó contra manejo usual.

- Las dos revisiones sistemáticas evaluaron en forma conjunta efectos sobre desenlaces en los pacientes con COVID-19, y efectos previniendo la infección por SARS-CoV-2 en los trabajadores de salud que los atienden.
- **Eficacia de Enjuagues naso-oro-faríngeos previniendo el desarrollo de COVID-19 en sujetos en riesgo de Exposición al SARS-CoV-2**
 - Se encontró una publicación ya citada en el acápite anterior (Huang & Huang, 2021), que además de su desenlace principal evaluó la intervención como prevención de COVID-19 en personal de salud (ver **Anexo 2.Tabla 4**).
 - Se identificaron dos revisiones sistemáticas ya mencionadas, las cuales evaluaron estudios sobre el uso de enjuagues naso-oro-faríngeos en pacientes como prevención para los trabajadores de salud.
- b. Para esta actualización de esta **Nota Técnica**, se identificaron 6 estudios de los cuales 2 revisiones sistemáticas, 1 estudio piloto clínico y 3 ensayos clínicos aleatorizados, entre las fechas 27 de abril hasta el 3 de diciembre de 2021. Los estudios hallados evaluaron diferentes enjuagues bucales, gárgaras faríngeas, lavados nasales, y espráis nasales/orales. Las sustancias más comúnmente estudiadas fueron Iodo-povidona (PVP-I), Clorhexidina (CHX), y Peróxido de hidrogeno (H2O2). Los principales hallazgos se detallan a continuación:
 1. Para el estudio clínico piloto de Schürmann M et al., un estudio combinado in vitro e in vivo, tipo observacional, en el que se investiga la acción clínica y experimental de un enjuague bucal.

De los enjuagues bucales en investigación: Las sustancias A-B, son productos disponibles en el mercado. Los demás enjuagues eran formulaciones experimentales. Se evaluó la biocompatibilidad in vitro de todas las sustancias de ensayo mediante un ensayo MTS y sus propiedades antiinflamatorias. Se muestra en la **Tabla 1**.

Para el estudio in vitro, se realizó a partir del cultivo del epitelio nasofaríngeo, extraído durante una cirugía de cabeza y cuello (se cultivaron durante 3 a 7 días). Asimismo, para simular la infección vírica se sembraron células en el medio PneumaCult™-Ex Plus con una densidad de 104 células por cm² en placas de seis pocillos. Después de 24 h, las células se incubaron con diferentes concentraciones del agonista TLR-3S Poly (I:C) o 10 µg/ml Poly (I:C) en combinación con el 1% (v/v) de las sustancias de ensayo A-F o el 5% de las sustancias de ensayo E*, F* y D. Después de 4 h de incubación a 37 °C con 5% de CO₂, las células se procesaron para el aislamiento del ARN y la RT-qPCR.

Para optimizar la simulación de una infección viral en nuestras poblaciones de células epiteliales in vitro, se administró Poly (I:C) con 1 µg/ml, 3 µg/ml y 10 µg/ml, para medir el efecto farmacéutico de los enjuagues, se midió las células inflamatorias, inmoduladoras y los marcadores más sensibles en los cultivos celulares. El TNF-α mostró un aumento similar a 1 µg/ml y puede utilizarse como marcador de la inflamación inducida por TLR-3. A una concentración de 10 µg/ml de Poly (I:C) se observó un aumento de todos los mediadores inflamatorios. Sólo el enjuague E y F mostraron la mayor reducción de la expresión de TNF-α inducida por la estimulación TLR-3.

Aplicabilidad en cultivo celular de la vitalidad de las sustancias de ensayo E y F pruebas in vitro. -

Las sustancias de ensayo E y F fueron las más prometedoras para realizar nuevas investigaciones antiinflamatorias, fueron las únicas con una composición simplificada que permitió investigar el potencial antiinflamatorio del dexpantenol y el zinc en un modelo de cultivo celular. Posteriormente, se eliminó la carragenina, utilizada por sus propiedades gelificantes, espesantes y estabilizadoras, y el conservante fenoxietanol de las formulaciones E y F y se denominó E* y F*. Dado que E contenía Zinc y

Dexpantenol como ingrediente activo biológico y F sólo contenía zinc, se introdujo otra sustancia de prueba que contenía la misma concentración de dexpantenol que en E y la denominamos D.

Se realizó la evaluación final de la mediación inflamatoria por parte de la sustancia de ensayo con las nuevas formulaciones E*, F* y D, que fueron optimizadas para el ensayo in vitro, hasta el 30% (v/v) (para E* y F*) y el 40% para D, sin una reducción significativa de la vitalidad.

Ensayo de modulación de la inflamación por las sustancias de ensayo. -

En cuanto a la biocompatibilidad de la sustancia de ensayo (Zin y Dexpantenol), se aplicó un 5% v/v de la sustancia de ensayo y 10µg/ml de Poly (I:C) al modelo de cultivo celular. Tras 4 h de incubación se determinó el ARN total. Se comprobó que el aumento significativo de 250 veces de las principales citocinas TNF-α se amortiguaba en un factor de aproximadamente 4,4 con el zinc solo y de aproximadamente 7,0 con el dexpantenol (con o sin zinc). La IL-6, también se vio aumentada (90 veces); por el zinc y el dexpantenol, contrarrestaron esta tendencia y redujeron esta regulación por un factor de 2, cuando se administraron solos, y un factor de 3,5 en combinación. Todas estas acciones antiinflamatorias fueron significativas con valores de *p* entre 0,03 y menores como 0,0001.

En conclusión, el INF-β no se vio influida ni por el zinc ni por el dexpantenol ni por el tratamiento combinado. La expresión del antiviral MX-1 se incrementó incluso ligeramente mediante el tratamiento con zinc. Sólo la diana antiviral OAS-1 mostró una pequeña regulación a la baja tras la aplicación del tratamiento combinatorio.

Para el estudio in vivo, se reclutaron 34 pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 para este estudio; los pacientes durante 1 minuto realizaron gárgaras con el enjuague bucal y se realizó tomas de muestras antes y 5 minutos después de las gárgaras tomándose muestras de hisopado faríngeo, adicionalmente se toma muestras de 5 pacientes después de 2, 4 y 6 horas para la evolución temporal de la carga viral faríngea.

Se realizó la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-qPCR) para los genes S, N y R con umbral de ciclo (Ct) para el mSARS-CoV-2.

Para el análisis, se utilizaron los valores Ct (umbral de ciclo) del gen S más sensible (antes y después del enjuague). Los valores Ct después del enjuague (no se detectó el virus) fueron sustituidos por un valor de 37 por motivos estadísticos. Un Ct de 37 indica una carga viral mínima existente.

Se utilizó el producto Linolasept®, un enjuague bucal de composición análoga a Biorepair® (ensayo A). La media global de los valores Ct antes del enjuague fue de 26,0 (desviación estándar de 5,8) y una mediana de 28,0. La media global de los valores Ct después fue de 29,1 (desviación estándar de 6,1) y una mediana de 31,0. Los valores medios muestran un aumento de los valores Ct de 3,1 (desviación estándar de 3,6). Esto indica una reducción de la carga viral en la faringe de aproximadamente el 90%.

Se observa una reducción de la carga viral tras la ejecución del procedimiento de enjuague bucal, esta reducción fue muy significativa en la población analizada, asimismo esta reducción persiste unas 6 horas.

2. En el estudio ECA de Denis Damião Costa et al, sobre el efecto del enjuague bucal con clorhexidina al 0,12%, se evidencia una disminución significativa en la carga viral salival de los pacientes que usaron gluconato de clorhexidina en comparación con los que usaron placebo. Asimismo, la proporción de participantes que mostraron una disminución de la carga viral fue significativamente mayor en el grupo de prueba. Los efectos del gluconato de clorhexidina duraron al menos 60 minutos. Una limitación del

presente ensayo es que el ensayo semicuantitativo de RT-PCR mide las diferencias relativas de ARNm y no en la infectividad o viabilidad viral.

3. En el estudio de Eduardo Fernanda de Paula et al., un ensayo clínico piloto aleatorizado de un solo centro de investigación, los participantes fueron pacientes de 18 a 90 años, con una duración de la hospitalización hasta 3 días, SARS-CoV-2 positivo, según lo determinado por frotis nasal y qRT-PCR.

Entre las conclusiones del estudio, se evidencio que el enjuague bucal con CPC + Zinc y CHX dio como resultado una reducción significativa de la carga viral del SARS-CoV-2 en la saliva hasta 60 minutos después del enjuague, mientras que el enjuague bucal HP resultó en una reducción significativa hasta 30 minutos después del enjuague. A pesar de este efecto transitorio, estos resultados fomentan la realización de estudios adicionales y sugieren que estos productos podrían considerarse como estrategias de mitigación de riesgos para los pacientes infectados con SARS-CoV-2. Esto se midió en función de los valores del umbral del ciclo (Ct) y los cambios de veces en relación con el placebo y la línea de base. Se observó una diferencia significativa para:

En el grupo CPC + Zn en T1 ($p = 0,004$); mostró la mejor reducción de la carga viral, con una reducción de $15,8 \pm 0,08$ y $20,4 \pm 3,7$ inmediatamente después del enjuague en T0, respectivamente. Aunque el grupo CPC + Zn todavía mantuvo un SARS-CoV-2 de $2,6 \pm 0,1$ menos en la saliva en T3, esta tendencia no se observó para HP (reducción de $0,3 \pm 1,3$). Este enjuague bucal tuvo una reducción significativa hasta 30 min después del enjuague (6.5 ± 3.4).

En el grupo HP en T1 ($p < 0,001$), T2 ($p = 0,016$) y T3 ($p = 0,006$);

En el grupo CHX en T2 ($p < 0,001$) y T3 ($p = 0,013$); cumplieron con los criterios mínimos de aceptación de una reducción ≥ 2 para mostrar su eficacia en la reducción de la carga viral en T1, T2 y T3 ($2,1 \pm 1,5$; $6,2 \pm 3,8$ y $4,2 \pm 2,4$ reducciones, respectivamente).

Y en el grupo HP + CHX en T1 ($p = 0,004$), el uso secuencial del enjuague bucal HP seguido del enjuague bucal CHX no condujo a un aumento en la eficacia de reducción viral en T2 ($1,6 \pm 0,2$); Se detectaron reducciones de $2,1 \pm 0,5$ y $3,9 \pm 0,3$ en T1 y T3, respectivamente.

Este estudio demostró que el enjuague con tres tipos diferentes de enjuague bucal (CPC + Zn, HP y CHX) redujo temporalmente la carga biológica de SARS-CoV-2 en la saliva entre los pacientes COVID-19 positivos. Asimismo, el enjuague bucal HP fue efectivamente eficaz para reducir la carga viral en la saliva inmediatamente después del enjuague, aunque la carga viral volvió a su valor inicial dentro de los 60 minutos posteriores al enjuague. Este hallazgo es consistente con la conocida falta de sustentividad de HP.

Una limitación de este estudio fue la ausencia de un análisis del efecto de los productos sobre los virus unidos a la superficie de los tejidos blandos y sobre la infectividad de cualquier virus tratado restante en la boca después del enjuague. Las propiedades de neutralización viral de cada solución oral son poco conocidas y son necesarios más estudios in vitro y clínicos. Otras limitaciones fueron la pequeña muestra y la falta de información sobre las condiciones bucales de los pacientes al inicio del estudio.

4. En este ensayo clínico controlado y aleatorizado de Elzein R. et al., fue evaluar la eficacia de 2 enjuagues bucales previos al procedimiento en la reducción de la carga viral salival del SARS-CoV-2 y comparar los resultados de los enjuagues con un grupo de control. Se dividió en 3 grupos a los participantes, grupo control ($n = 11$), grupo de la clorhexidina ($n = 33$) y el grupo de la povidona yodada ($n = 33$). El resultado

primario de este estudio es el cambio en los valores del umbral (Ct) del SARS-CoV-2 salival (delta Ct).

El valor medio de Ct de la RNasaP humana en muestras de saliva antes del enjuague bucal fue de $25,41 \pm 2,5$ [18,4-32,21]. Entre las muestras analizadas, el 72,4% tenía valores de Ct de RNasaP inferiores a 27, 20,7% entre 27 y 30, y 7,9% entre 30 y 32,2.

El valor Ct medio de la RNasaP humana en las muestras de saliva tras el enjuague bucal fue de $26 \pm 2,72$ [19,49-32,5]. No se encontraron diferencias significativas entre los valores medios de Ct de la RNasaP humana en los dos grupos ($P = 0,332$). La expresión de los genes diana del SARS-CoV-2 (RdRp, E y N) utilizados fue aproximadamente la misma en cada muestra analizada. Para este gen, el valor Ct medio fue $28,9 \pm 5,5$ (Mediana 29,9 [16,45-38,16]) en la muestra salival.

La comparación del delta Ct mediante la prueba Kruskal Wallis mostró una diferencia significativa entre las medias de los 3 grupos. La prueba post hoc mostró una diferencia significativa entre el delta Ct de los pacientes que utilizaron el lavado con agua destilada ($0,519 \pm 0,519$), los de Povidona yodo 1% ($4,72 \pm 0,89$) y Clorhexidina 0,2% ($6,37 \pm 1,08$) (valores de P 0,012 y 0,0024 respectivamente). No se encontró ninguna diferencia significativa entre el delta Ct de los pacientes que utilizaron de Povidona yodada y Clorhexidina al 0,2% (valor $P = 0,24$).

Entre las conclusiones del estudio, se evidenció que ambas soluciones demostraron una eficacia significativa contra el SARS-CoV-2 salival, la clorhexidina al 0,2% mostró una eficacia no significativamente mayor en la reducción de la carga viral salival que la povidona yodada al 1%. El agua destilada no tuvo ningún efecto sobre la carga viral. La ausencia de efecto placebo confirmó la eficacia de las soluciones desinfectantes propuestas para el enjuague bucal sobre el SARS-CoV-2 salival. Asimismo, la recogida de muestras nasofaríngeas puede estar contraindicada. Sin embargo, se necesitan más estudios que comparen la carga viral del SARS-CoV-2 entre la saliva y las muestras nasofaríngeas recogidas al mismo tiempo en cada paciente sometido a la prueba COVID-19 para evaluar mejor el uso de la saliva como herramienta de diagnóstico de COVID-19.

De las Revisiones Sistemáticas:

En general, se cree que un enjuague bucal antimicrobiano antes de cualquier procedimiento en la cavidad bucal reduce el número de microorganismos orales, aunque específicamente no hay información disponible sobre su eficacia contra el SARS-CoV-2. Se muestra en la **Tabla 2**.

De acuerdo a las revisiones sistemáticas en mención, en las que se evalúa el uso de antimicrobianos en forma de enjuague bucal y spray nasal por parte de los profesionales para protegerse cuando tratan a pacientes con COVID-19 presunta o confirmada o para que los pacientes mejoren la evolución de su enfermedad, concluyen que actualmente no hay pruebas relacionadas con los beneficios y los riesgos del uso de antimicrobianos por parte del personal sanitario para protegerse cuando tratan a personas con COVID-19 o por parte de los pacientes. Además, advierten que es importante que los futuros estudios recojan y analicen la información sobre los efectos adversos y que se tenga en cuenta que los antisépticos también pueden eliminar los microorganismos de la boca o la nariz que son útiles para proteger el organismo contra las infecciones.

No existen pruebas científicas sobre la utilidad de las gárgaras para reducir la carga viral en la faringe. La actividad microbicida de la PVP-I muestra una reducción del 72% durante 30 minutos después de su uso como enjuague. Aunque la CHX es un antiséptico ampliamente utilizado y tiene una sustentividad muy alta, de 7 a 12 h, no se ha recomendado su uso como antiséptico antes de un examen o procedimiento oral debido a la falta de evidencia de actividad virucida contra el coronavirus.

En la revisión sistemática realizada Mateos-Moreno M.V. et al., refiere que actualmente no hay pruebas relacionadas con los beneficios y los riesgos del uso de antimicrobianos por parte del personal sanitario para protegerse cuando tratan a personas con COVID-19 o por parte de los pacientes, asimismo, es importante que los futuros estudios recojan y analicen la información sobre los efectos adversos y que se tenga en cuenta que los antisépticos también pueden eliminar los microorganismos de la boca o la nariz que son útiles para proteger el organismo contra las infecciones.

Tanto la PVP-I como el H₂O₂ presentan una serie de riesgos y limitaciones en su uso oral. No puede utilizarse si el paciente es alérgico a la PVP-I o a alguno de los componentes del producto, en caso de hipertiroidismo u otras enfermedades tiroideas agudas y en niños de edad < 30 meses.

Además presentan reacciones adversas como alergia; ardor/ irritación de mucosa nasal, oral u oro faríngea; tinción prolongada de mucosas/dientes, cambios en el microbioma de cavidad oral, nasal, o nasoorofaringe, manchas extrínsecas de los dientes, mucosa oral, ligera irritación de las encías y úlceras aftosas en algunos individuos.

Tabla 1. Estudios sobre Eficacia de Enjuagues naso-oro-faríngeos

Datos del estudio	Tipo de Estudio	Características de la población	Intervención	Comparador	Desenlaces	Resultados
Matthias Schürmann et al. (mayo 2021)	Estudio piloto clínico (estudio observacional In vitro e In vivo	34 pacientes COVID-19 hospitalizados	<p>A: Biorepair®: aqua, sorbitol, xylitol, zinc hydroxyapatite, cellulose gum, zinc pca, aroma, peg-40, hydrogenated castor oil, sodium lauryl sulfate, sodium myristoyl sarcosinate, sodium methyl, cocoyl taurate, lactoferrin, sodium hyaluronate, sodium saccharin, sodium benzoate, phenoxyethanol, benzyl alcohol</p> <p>B: Karex®: aqua, glycerin, hydroxyapatite, xylitol, aroma, disodium pyrophosphate, tetrapotassium, pyrophosphate, zinc pca, hydroxyethylcellulose, propylene glycol, sodium methyl cocoyl, taurate, sodium hydroxide, aloe barbadensis leaf juice powder, chamomilla recutita fower, extract, cetylpyridinium chloride, potassium acesulfame</p> <p>C: Second Source Biorepair®: aqua, glycerin, zinc hydroxyapatite, xylitol, cellulose gum, microcrystalline cellulose, aroma, peg-40 hydrogenated castor oil, hydroxyethylcellulose, zinc pca, allantoin, sodium methyl, cocoyl taurate, sodium myristoyl sarcosinate, propylene glycol, sodium hyaluronate, sodium, saccharin, sodium hydroxide, sodium chloride, phenoxyethanol, benzyl alcohol.</p>	Ninguno	<p>Reducción de la carga viral por RT-qPCR.</p> <p>- Se tomaron muestras antes y 5 minutos después de las gárgaras.</p> <p>- Solo a 5 pacientes se les tomo muestra después de 0h, 2 h, 4 h y 6 h.</p>	<p>Estudio In Vitro</p> <p>Sustancia A y C: no presentaron ningun efecto sobre la vitalidad de la célula epiteal.</p> <p>Sustancia D: mostró efecto positivo sobre la vitalidad de la célula epiteal, con una elevación significativa del 10% por encima del nivel de base al 0,5% y al 1% v/v.</p> <p>Sustancia B: disminuyó la actividad metabólica de las células analizadas, está disminución fue dependiendo de la dosis y se puede estimar en alrededor del 10% al 0,5% v/v y alrededor del 20% al 1% v/v.</p> <p>Sustancia E: mostró sólo un ligero pero no significativa elevación.</p> <p>Sustancia F: mostró una disminución significativa en torno al 5% a bajas concentraciones (0,0625% y 0125% v/v). Esto se compensó con una concentración mayor.</p> <p>Por lo tanto, con excepción de la Sustancia B, demostraron una buena biocompatibilidad in vitro.</p> <p>Estudio In Vivo (34 pacientes COVID-19)</p> <p>Se realizó la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-qPCR) para los genes S, N y R con umbral de ciclo (Ct) para el mSARS-CoV-2.</p> <p>Para el análisis, se utilizaron los valores Ct (umbral de ciclo) del gen S más sensible (antes y después del enjuague). Los valores Ct después del enjuague (no se detectó el virus) fueron sustituidos por un valor de 37 por motivos estadísticos. Un Ct de 37 indica una carga viral mínima existente.</p>



			<p>D: agua, carragenina, zinc acetate and zinc PCA (pyrrolidone-carboxylate), dexpanthenol, sodium hyaluronate, sodium benzoate, citric acid.</p> <p>E: Agua, carragenina, acetato de zinc, PCA de zinc, (pyrrolidone-carboxylate), dexpanthenol, sodium hyaluronate, phenoxyethanol, citric acid.</p> <p>F: Agua, carragenina, zinc PCA (pyrrolidone-carboxylate), phenoxyethanol</p> <p>E*: Agua, zinc, dexpanthenol F* Agua, zinc D: Agua, dexpanthenol</p>		<p>Sustancia A: La media global de los valores Ct antes del enjuague: 26,0 (desviación estándar de 5,8) y una mediana de 28,0.</p> <p>La media global de los valores Ct después fue de 29,1 (desviación estándar de 6,1) y una mediana de 31,0.</p> <p>Los valores medios muestran un aumento de los valores Ct de 3,1 (desviación estándar de 3,6).</p> <p>Esto indica una reducción de la carga viral en la faringe de aproximadamente el 90%.</p> <p>Para investigar el desarrollo temporal de la carga viral faríngea, se tomaron muestras de la carga viral de cinco pacientes en diferentes momentos (0 h, 2 h, 4 h y 6 h) después de hacer gárgaras, se determinó que la carga viral requería aproximadamente seis horas para recuperarse a la carga viral inicial, estos resultados mostraron que los pacientes altamente infecciosos fueron capaces de restaurar su carga viral inicial durante este tiempo, mientras que los pacientes menos infecciosos no fueron capaces de restaurar su infectividad inicial 6 h después de hacer gárgaras. En conclusión, la solución de enjuague bucal (dexpanthenol y zinc) puede reducir la carga viral, pero está disminución de carga viral solo persiste hasta 6 horas.</p> <p>El enjuague bucal (dexpanthenol y zinc), in vitro, disminuyeron la expresión de las citoquinas inflamatorias, mientras que en la muestra antiviral no se vio alterada.</p>	
Denis Damião Costa et al. (noviembre 2021)	Ensayo aleatorizado controlado doble ciego.	100 pacientes positivos para el SARS-CoV-2	Gluconato de clorhexidina al 0,12% 50 participantes 15 ml de solución de gluconato de clorhexidina	Placebo	<p>Carga viral de SARS-CoV-2</p> <p>Se obtuvieron muestras de saliva antes (línea base) y 5 y 60 minutos después de usar las soluciones.</p> <p>Se llevó a cabo ensayos de reacción en cadena de la polimerasa con</p>	<p>A los 5 minutos: Grupo de prueba: $2,19 \pm 4,30$; Control: $-0,40 \pm 3,87$, $p = 0,002$</p> <p>A los 60 minutos: Grupo de prueba: $2,45 \pm 3,88$; Control: $0,76 \pm 4,41$, $p = 0,05$</p> <p>Fueron significativamente mayores en el grupo de prueba en comparación con el control, lo que indica una mayor reducción de la carga viral.</p>



					transcripción inversa en tiempo real (qRT-PCR) y se calculó el umbral del ciclo (Ct).	El efecto del Gluconato de clorhexidina se observó a los 5 y 60 minutos y la diferencia en Ct a los 5 y 60 minutos no fue estadísticamente significativa (p=0.30) La proporción de casos con un aumento en el valor de Ct, fue significativamente mayor en el grupo de prueba en la evaluación de 5 minutos: 72%, grupo control 40%, OR: 3,86; IC 95%: 1,67-8,91; p = 0,001. A los 60 minutos no fue significativa (p = 0,09). No hubo asociación estadísticamente significativa.
Eduardo Fernanda de Paula et al. (junio 2021)	Ensayo clínico aleatorizado (un solo centro de investigación)	60 pacientes positivos para SARS-CoV-2	Cloruro de cetilpiridinio al 0.075% más: - Lactato de zinc al 0.28% (CPC + Zn) - Peróxido de hidrógeno al 1.5% (HP) - Gluconato de clorhexidina al 0.12% (CHX)	Placebo (agua destilada)	Reducción de la carga viral SAS-CoV-2 Antes, a los 30 y 60 minutos. (qRT-PCR) Tiempo: TO: antes del enjuague T1: inmediatamente después del enjuague T2: 30 min después del enjuague T3: 60 min después del enjuague)	La carga viral salival de SARS-CoV-2 se midió mediante ensayos de qRT-PCR. El enjuague con HP y CPC + Zn: dio como resultado mejores reducciones en la carga viral, con reducciones de $15,8 \pm 0,08$ y $20,4 \pm 3,7$ en T1, respectivamente. El grupo CPC + Zn: mantuvo una reducción de $2,6 \pm 0,1$ en T3, esta tendencia no se observó para HP. El enjuague bucal HP: resultó en una reducción significativa de la carga viral del SARS-CoV-2 hasta 30 minutos después del enjuague ($6,5 \pm 3,4$). El enjuague bucal CHX: redujo significativamente la carga viral en T1, T2 y T3 (reducciones de $2,1 \pm 1,5$, $6,2 \pm 3,8$ y $4,2 \pm 2,4$, respectivamente) El enjuague bucal con CPC + Zinc y CHX dio como resultado una reducción significativa de la carga viral del SARS-CoV-2 en la saliva hasta 60 minutos después del enjuague, mientras que el enjuague bucal HP resultó en una reducción significativa hasta 30 minutos después del enjuague.



<p>Elzein Rola et al (setiembre 2021)</p>	<p>Ensayo clínico controlado aleatorizado (In vivo)</p>	<p>61 pacientes positivos para COVID-19 (36 mujeres y 25 hombres) Edad promedio de 45,3 ± 16,7 años</p>	<p>- Grupo de clorhexidina al 0,2% - Grupo de povidona yodada al 1%.</p>	<p>Grupo de control: agua destilada</p>	<p>Reducción de la carga vial (antes y a los 5 minutos) (qRT-PCR)</p>	<p>Cambio en los valores del Ct del SARS-CoV2 salival (delta Ct).</p> <p>El valor Ct medio en las muestras de saliva antes del enjuague bucal fue de 25,41 ± 2,5 [18,4-32,21].</p> <p>Entre las muestras analizadas, el 72,4% tenía valores Ct de RNasaP inferiores a 27, 20,7% entre 27 y 30, y 7,9% entre 30 y 32,2. No se encontraron diferencias significativas entre los valores medios de Ct de la RNasaP humana en los dos grupos.</p> <p>La comparación del delta Ct mediante la prueba de Kruskal Wallis mostró una diferencia significativa entre las medias de los 3 grupos.</p> <p>La prueba post hoc mostró una diferencia significativa entre el delta Ct de los pacientes que utilizaron el lavado con agua destilada (0,519 ± 0,519) y cada una de las 2 soluciones de povidona yodada al 1% (4,72 ± 0,89) y Clorhexidina al 0,2% (6,37 ± 1,08) (valores P 0,012 y 0,0024 respectivamente)</p> <p>No se encontraron diferencias significativas entre el delta Ct de los pacientes que utilizaron soluciones de Povidona yodada y Clorhexidina 0,2% (valor P= 0,24).</p>
---	---	---	--	---	---	---

Tabla 2. Revisiones Sistemáticas sobre Efecto de Enjuagues naso-oro-faríngeos en pacientes con COVID-19 o en sujetos en riesgo de Exposición al SARS-CoV-2.

Datos del estudio	Tipo de Estudio	Características de la población	Intervención	Comparador	Desenlaces	Resultados
MV Mateos-Moreno, A Mira, V Ausina-Márquez, MD Ferrer Julio 2021	Revisión sistemática Estudios en animales y humanos, informes casos y controles, estudios experimentales In vitro e in vivo	Pacientes con confirmación de COVID-19	Povidona yodada (PVP-I) Aceites esenciales Cloruro de cetilpiridinio (CPC) Bicarbonato de sodio Digluconato de clorhexidina Peróxido de hidrogeno	No tratamiento, o solución salina, o agua.	Primarios: ▪ Incidencia de COVID-19 sintomático o test positivo en pacientes. Secundarios: ▪ Cambio en la carga viral de COVID-19 ▪ Cambios en el microbioma de cavidad oral, nasal, o nasoorofaringe. ▪ Eventos adversos fueron: manchas extrínsecas de los dientes, mucosa oral, ligera irritación de las encías y úlceras aftosas en algunos individuos.	Se incluyeron 17 artículos, solo para COVID-19 : - Estudios in vitro e in vivo: 0 - Estudios in vivo: 4 - Estudios in vitro: 6 Los estudios in vivo son limitados, su población fue muy reducida: No hay diferencias significativas entre la carga viral inicial y la carga viral 30 min después del enjuague. Se necesita ensayos clínicos aleatorios con un grupo control para demostrar su eficacia clínica.
Ming-Hsu Chen y Po-Chun Chang Agosto 2021	Revisión Sistemática Incluyó ensayos clínicos, estudios observacionales, y estudios antes vs después.	Pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19	Povidona yodada (PVP-I) Aceites esenciales Cloruro de cetilpiridinio (CPC) Digluconato de clorhexidina Peróxido de hidrogeno	No tratamiento, o solución salina, o agua.	Primarios: ▪ Incidencia de COVID-19 sintomático o test positivo en TS. ▪ Evento adverso Secundarios: ▪ Cambio en la carga viral de COVID-19 ▪ Cambios en el microbioma de cavidad oral, nasal, o nasoorofaringe. Otros Eventos adversos como alergia; ardor/ irritación de mucosa nasal, oral u oro faríngea; tinción prolongada de mucosas/dientes.	Se incluyeron 30 artículos, las características de los estudios: - In vitro 9 artículos - Los estudios clínicos 8 artículos - Revisiones sistemáticas: 4 - Revisiones narrativas: 9 HP: 10 participantes. La carga viral no se redujo significativamente en la orofaringe. CHX, CPC, PVPI: 16 participantes. La carga viral se redujo significativamente en la en la saliva en el grupo CPC a 5 min y 6 h y en el grupo PVP-I a las 6 h. PVP-I: 24 participantes. La PVP-I no tuvo una influencia significativa en los cambios de la carga viral en los hisopos nasofaríngeos durante 7 días. CHX: 121 participantes. El virus se eliminó de la orofaringe en el 62,1% de los pacientes del grupo CHX (5,5% en el grupo de control). HP: 35 participantes. HP, no redujo significativamente la duracion de la estancia hospitalaria ni los sintomas de COVID-19. CHX, CPC, HP, CHX þ HP: 36 participantes. La carga viral en



						<p>la saliva se redujo significativamente hasta 60 minutos en los grupos CHX y CPC y hasta 30 minutos en el grupo HP.</p> <p>Eventos Adversos: Alergia, disfunción de la tiroides, pigmentación de los dientes, cambio de sabor, ardor, daños en los tejidos de la cavidad oral, irritación en la cavidad oral y eritema palatino.</p>
--	--	--	--	--	--	--

CONCLUSIONES

- De la **SRR N° 02-2021**, se identificaron 15 estudios in vitro, 3 ensayos no controlados, 6 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) abiertos, y 2 revisiones sistemáticas relacionadas a alguna de las tres preguntas PICO.
- Para la **actualización de esta Nota Técnica**, se seleccionó estudios desde el 27 de abril hasta el 3 de diciembre de 2021 y se identificó 6 estudios de los cuales 2 revisiones sistemáticas, 2 estudios piloto clínico y 2 ensayos clínicos aleatorizados.
- Los estudios evaluaron diferentes preparaciones acuosas de enjuagues bucales, gárgaras faríngeas, lavados nasales, y espráis nasales/orales. Los componentes incluyeron Iodopovidona (PVP-I), Clorhexidina (CHX), Peróxido de hidrogeno (H₂O₂), Dióxido de Cloro, los amonios cuaternarios, Cloruro de cetilpiridinio (CPC) y Decualinio, Iota y Kappa-carragenina, Octenidina, Polihexanida, Xylometazolina, Tramazolina, Oxymetazolina, Metilcelulosa, Xylitol, Delmopinol, Timol, Mentol, Eucaliptol, Dexpantenol, Zinc y combinaciones comerciales que además pueden incluir Etanol, Bicarbonato, y Cloruro de Sodio.
- En el estudio de Matthias Schürmann, et al., demostró que la solución de enjuague bucal (dexpantenol y zinc) puede reducir la carga viral tras la ejecución del procedimiento de enjuague bucal, pero esta disminución de carga viral solo persiste hasta 6 horas. El enjuague bucal (dexpantenol y zinc), in vitro, disminuyeron la expresión de las citoquinas inflamatorias, mientras que en la muestra antiviral no se vio alterada de manera significativa.
- El gluconato de clorhexidina al 0,12%, dan como resultado una disminución de su carga viral del SARS-CoV-2 hasta 60 min en comparación con los que usaron placebo. Una limitación es que el ensayo semicuantitativo de RT-PCR mide las diferencias relativas de ARNm y no en la infectividad o viabilidad viral.
- De los estudios encontrados muestran resultados relacionados a la reducción de la carga viral en cultivos In vitro y en orofaringe de pacientes con COVID-19, sin embargo, no hay evidencia que muestren la eficacia de estas sustancias en la prevención del COVID-19.
- De acuerdo a los estudios de las revisiones sistemáticas, concluye que no hay pruebas relacionadas con los beneficios y los riesgos del uso de antimicrobianos por parte del personal sanitario para protegerse cuando tratan a personas con COVID-19 o por parte de los pacientes. Además, advierten que es importante que los futuros estudios recojan y analicen la información sobre los efectos adversos y que se tenga en cuenta que los antisépticos también pueden eliminar los microorganismos de la boca o la nariz que son útiles para proteger el organismo contra las infecciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Eficacia de Enjuagues Naso-orofaríngeos como prevención y tratamiento de COVID-19. Disponible en: https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/authenticated%2C%20administrator%2C%20editor/publicaciones/2021-08-23/RR_02_Enjuagatorios_SARS-COV-2.pdf
2. OMS. Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2 [Internet]. [citado el 23 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
3. Goyal, P., Choi, J. J., Pinheiro, L. C., Schenck, E. J., Chen, R., Jabri, A., Satlin, M. J., Campion, T. R., Nahid, M., Ringel, J. B., Hoffman, K. L., Alshak, M. N., Li, H. A., Wehmeyer, G. T., Rajan, M., Reshetnyak, E., Hupert, N., Horn, E. M., Martinez, F. J., ... Safford, M. M. (2020). Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *New England Journal of Medicine*, 382(24), 2372–2374. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
4. Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
5. To, K. K. W., Chan, K.-H., Ho, J., Pang, P. K. P., Ho, D. T. Y., Chang, A. C. H., Seng, C. W., Yip, C. C. Y., Cheng, V. C. C., Hung, I. F. N., & Yuen, K.-Y. (2019). Respiratory virus infection among hospitalized adult patients with or without clinically apparent respiratory infection: A prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 25(12), 1539–1545. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.012>
6. Wölfel, R., Corman, V., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, Müller, M., Niemeyer, D., Jones, T., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirgmaier, K., Drosten, C., & Wendtner, C. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581(7809). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
7. Khan, M. M., & Parab, S. R. (2021). Tolerability and usability of 0.5% PVP-I gargles and nasal drops in 6692 patients: Observational study. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*, 42(2), 102880. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102880>
8. Khan, M. M., Parab, S. R., & Paranjape, M. (2020). Repurposing 0.5% povidone iodine solution in otorhinolaryngology practice in Covid 19 pandemic. *American Journal of Otolaryngology*, 41(5), 102618. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102618>
9. Anderson, D. E., Sivalingam, V., Kang, A. E. Z., Ananthanarayanan, A., Arumugam, H., Jenkins, T. M., Hadjiat, Y., & Eggers, M. (2020). Povidone-Iodine Demonstrates Rapid In Vitro Virucidal Activity Against SARS-CoV-2, The Virus Causing COVID-19 Disease. *Infectious Diseases and Therapy*, 9(3), 669–675. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00316-3>
10. Bidra, A. S., Pelletier, J. S., Westover, J. B., Frank, S., Brown, S. M., & Tessema, B. (2020a). Rapid In-Vitro Inactivation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Using Povidone-Iodine Oral Antiseptic Rinse. *Journal of Prosthodontics: Official Journal of the American College of Prosthodontists*, 29(6), 529–533. <https://doi.org/10.1111/jopr.13209>
11. Bidra, A. S., Pelletier, J. S., Westover, J. B., Frank, S., Brown, S. M., & Tessema, B. (2020b). Comparison of In Vitro Inactivation of SARS CoV-2 with Hydrogen Peroxide and Povidone-Iodine Oral Antiseptic Rinses. *Journal of Prosthodontics: Official Journal of the American College of Prosthodontists*, 29(7), 599–603. <https://doi.org/10.1111/jopr.13220>
12. Frank, S., Brown, S. M., Tessema, B., Capriotti, J. A., Westover, J. B., & Pelletier, J. S. (2020). In Vitro Efficacy of a Povidone-Iodine Nasal Antiseptic for Rapid Inactivation of SARS-CoV-2. *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 146(11), 1054–1058. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.3053>
13. Hassandarvish, P., Tiong, V., Mohamed, N. A., Arumugam, H., Ananthanarayanan, A., Qasuri, M., Hadjiat, Y., & Abubakar, S. (2020). In vitro virucidal activity of povidone iodine gargle and mouthwash against SARS-CoV-2: Implications for dental practice. *British Dental Journal*, 1–4. <https://doi.org/10.1038/s41415-020-2402-0>
14. Jain, A., Grover, V., Singh, C., Sharma, A., Das, D. K., Singh, P., Thakur, K. G., & Ringe, R. P. (2021). Chlorhexidine: An effective anticovid mouth rinse. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 25(1), 86–88. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_824_20
15. Liang, B., Yuan, X., Wei, G., Wang, W., Zhang, M., Peng, H., Javer, A., Mendenhall, M., Julander, J., Huang, S., Michail, H., Lu, Y., Zhu, Q., & Baldwin, J. (2020). In-Vivo Toxicity Studies and In-Vitro Inactivation of SARS-CoV-2 by Povidone-iodine In-situ Gel Forming

- Formulations. *BioRxiv: The Preprint Server for Biology.*
<https://doi.org/10.1101/2020.05.18.103184>
16. Meister, T. L., Bruggemann, Y., Pfaender, S., Steinmann, E., Todt, D., Conzelmann, C., Muller, J. A., Gros, R., Munch, J., Krawczyk, A., Steinmann, J., & Steinmann, J. (2020). Virucidal efficacy of different oral rinses against severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2. *Journal of Infectious Diseases*, 222(8), 1289–1292. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa471>
 17. Meyers, C., Milici, J., Alam, S., Robison, R., Quillen, D., Goldenberg, D., & Kass, R. (2021). Lowering the transmission and spread of human coronavirus. *Journal of Medical Virology*, 93(3), 1605–1612. <https://doi.org/10.1002/jmv.26514>
 18. Pelletier, J. S., Tessema, B., Frank, S., Westover, J. B., Brown, S. M., & Capriotti, J. A. (2021). Efficacy of Povidone-Iodine Nasal and Oral Antiseptic Preparations against Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Ear, Nose, & Throat Journal*, 100(2_suppl), 192S-196S. <https://doi.org/10.1177/0145561320957237>
 19. Xu, C., Wang, A., Hoskin, E. R., Cugini, C., Markowitz, K., Chang, T. L., & Fine, D. H. (2021). Differential Effects of Antiseptic Mouth Rinses on SARS-CoV-2 Infectivity In Vitro. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/pathogens10030272>
 20. Avhad, S. K., Bhanushali, M., Sachdev, S. S., Save, S. S., Kalra, D., & Kamala, D. N. (2020). Comparison of effectiveness of chlorine dioxide mouthwash and chlorhexidine gluconate mouthwash in reduction of oral viral load in patients with covid-19. *Indian Journal of Public Health Research and Development*, 11(11), 27–32. <https://doi.org/10.37506/ijphrd.v11i11.11343>
 21. Bansal, S., Jonsson, C. B., Taylor, S. L., Figueroa, J. M., Dugour, A. V., Palacios, C. A., & César Vega, J. (2020). *Iota-carragenina and Xylitol inhibit SARS-CoV-2 in cell culture.* <https://doi.org/10.1101/2020.08.19.225854>
 22. Burton, M., Clarkson, J., Goulao, B., Glenny, A.-M., McBain, A., Schilder, A., Webster, K., & Worthington, H. (2020). Use of antimicrobial mouthwashes (gargling) and nasal sprays by healthcare workers to protect them when treating patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013626.pub2>
 23. Burton, M., Clarkson, J., Goulao, B., Glenny, A.-M., McBain, A., Webster, K., Worthington, H., & Schilder, A. (2020). Antimicrobial mouthwashes (gargling) and nasal sprays administered to patients with suspected or confirmed COVID-19 infection to improve patient outcomes and to protect healthcare workers treating them. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(5), CD013627. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013627>
 24. Gottsauner, M. J., Michaelides, I., Schmidt, B., Scholz, K. J., Buchalla, W., Widbillier, M., Hitzentbichler, 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>
 25. Guenezan, J., Garcia, M., Strasters, D., Jousset, C., Lévêque, N., Frasca, D., & Mimoz, O. (2021). Povidone Iodine Mouthwash, Gargle, and Nasal Spray to Reduce Nasopharyngeal Viral Load in Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 147(4), 400–401. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.5490>
 26. Huang, Y. H., & Huang, J. T. (2021). Use of chlorhexidine to eradicate oropharyngeal SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*. <https://doi.org/10.1002/jmv.26954>
 27. Kimura, K. S., Freeman, M. H., Von Wahlde, K., Chowdhury, N. I., Turner, J. H., Wessinger, B. C., Gupta, V., Sheng, Q., Huang, L. C., & Das, S. R. (2020). Interim analysis of an open-label randomized controlled trial evaluating nasal irrigations in non-hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *International Forum of Allergy and Rhinology*, 10(12), 1325–1328. <https://doi.org/10.1002/alr.22703>
 28. Koch-Heier, J., Hoffmann, H., Schindler, M., Lussi, A., & Planz, O. (2021). Inactivation of SARS-CoV-2 through Treatment with the Mouth Rinsing Solutions ViruProX(®) and BacterX(®) Pro. *Microorganisms*, 9(3). <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030521>
 29. Koremine, A., Yamaguchi, E., Okamoto, N., & Yamamoto, K. (2021). Virucidal activity of oral care products against SARS-CoV-2 in vitro. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2021.02.002>
 30. Martinez Lamas, L., Cabrera Alvargonzalez, J. J., Diz Dios, P., Fernandez Feijoo, J., Diniz Freitas, M., Limeres Posse, J., Perez Rodriguez, M. T., Lopez Dominguez, A. M., & Del

- Campo, P. (2020). Is povidone-iodine mouthwash effective against SARS-CoV-2? First in vivo tests. *Oral Diseases*, (Martinez Lamas, Cabrera Alvargonzalez) Microbiology and Infectology Research Group, Galicia Sur Health Research Institute (IIS Galicia Sur) SERGAS-Universidade de Vigo, Department of Microbiology, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI), Sergas, Vigo, Spain. <https://doi.org/10.1111/odi.13526>
31. Mohamed, Nurul Azmawati, Baharom, N., Sulaiman, W. S. W., Rashid, Z. Z., Ken, W. K., Ali, U. K., Othman, S. N., Samat, M. N., Kori, N., Periyasamy, P., Zakaria, N. A., Sugurmar, A. N. K., Kazmin, N. E. M., 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. *MedRxiv*, 2020.09.07.20180448. <https://doi.org/10.1101/2020.09.07.20180448>
 32. Ramalingam, S., Dove, J., Graham, C., Morrice, L., & Sheikh, A. (2020). Hypertonic saline nasal irrigation and gargling should be considered as a treatment option for COVID-19. *Journal of Global Health*, 10(1), 010332. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.010332>
 33. Schütz, D., Conzelmann, C., Fois, G., Groß, R., Weil, T., Wettstein, L., Stenger, S., Zelikin, A., Hoffmann, T. K., Frick, M., Müller, J. A., & Münch, J. (2021). Carragenina-containing over-the-counter nasal and oral sprays inhibit SARS-CoV-2 infection of airway epithelial cultures. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 320(5), L750–L756. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00552.2020>
 34. Yoon, J. G., Yoon, J., Song, J. Y., Yoon, S. Y., Lim, C. S., Seong, H., Noh, J. Y., Cheong, H. J., & Kim, W. J. (2020). Clinical Significance of a High SARS-CoV-2 Viral Load in the Saliva. *Journal of Korean Medical Science*, 35(20), e195. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e195>
 35. Benegiamo, M., Rella, E., D'Addona, A., Sammarro, A., & Garcia-Godoy, F. (2021). Using antiseptic mouthrinses to reduce sars-cov2 oral viral load. *Electronic Journal of General Medicine*, 18(1), 1–2. <https://doi.org/10.29333/ejgm/9616>
 36. Benson, K. M., Mancini, A. A., & Brodeur, M. R. (2021). A Review of Topical Povidone-iodine to Decrease Viral Load of COVID-19. *The Senior Care Pharmacist*, 36(5), 238–241. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2021.238>
 37. Blasi, C. (2020). Iodine mouthwashes as deterrents against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Infection Control and Hospital Epidemiology*, (Blasi) *Medicina 2, Ospedale Sandro Pertini, Rome, Italy*. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.1356>
 38. Buchanan, R., Ibrahim, K., Stuart, B., Parkes, J., Roberts, H., Wyatt, J., & Daniels, T. (2020). Nasal irrigation and gargling to prevent transmission of SarsCoV-2 to care home residents: A feasibility-pilot cluster randomised controlled trial. *European Geriatric Medicine*, 11(SUPPL 1), S73. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00428-6>
 39. Carrouel, F., Conte, M. P., Fisher, J., Gonçalves, L. S., Dussart, C., Llodra, J. C., & Bourgeois, D. (2020). COVID-19: A Recommendation to Examine the Effect of Mouthrinses with β -Cyclodextrin Combined with Citrox in Preventing Infection and Progression. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/jcm9041126>
 40. Carrouel, F., Gonçalves, L. S., Conte, M. P., Campus, G., Fisher, J., Fraticelli, L., Gadea-Deschamps, E., Ottolenghi, L., & Bourgeois, D. (2021). Antiviral Activity of Reagents in Mouth Rinses against SARS-CoV-2. *Journal of Dental Research*, 100(2), 124–132. <https://doi.org/10.1177/0022034520967933>
 41. Caruso, A. A., Del Prete, A., & Lazzarino, A. I. (2020). Hydrogen peroxide and viral infections: A literature review with research hypothesis definition in relation to the current covid-19 pandemic. *Medical Hypotheses*, 144, 109910. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109910>
 42. Casale, M., Rinaldi, V., Sabatino, L., Moffa, A., & Ciccozzi, M. (2020). Could nasal irrigation and oral rinse reduce the risk for COVID-19 infection? *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 34((Casale, Rinaldi, Sabatino, Moffa) Unit of Otolaryngology, Integrated Therapies in Otolaryngology, Campus Bio-Medico University, Rome, Italy). <https://doi.org/10.1177/2058738420941757>
 43. Castro-Ruiz, C., & Vergara-Buenaventura, A. (2020). Povidone-Iodine Solution: A Potential Antiseptic to Minimize the Risk of COVID-19? A Narrative Review. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 10(6), 681–685. https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_304_20
 44. Cavalcante-Leão, B. L., de Araujo, C.-M., Basso, I.-B., Schroder, A.-G.-D., Guariza-Filho, O., Ravazzi, G.-C., Gonçalves, F.-M., Zeigelboim, B.-S., Santos, R.-S., & Stechman-Neto, J. (2021). Is there scientific evidence of the mouthwashes effectiveness in reducing viral load in

- Covid-19? A systematic review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 13(2), e179–e189. <https://doi.org/10.4317/jced.57406>
45. Chopra, A., Sivaraman, K., Radhakrishnan, R., Balakrishnan, D., & Narayana, A. (2021). Can povidone iodine gargle/mouthrinse inactivate SARS-CoV-2 and decrease the risk of nosocomial and community transmission during the COVID-19 pandemic? An evidence-based update. *The Japanese Dental Science Review*, 57, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2021.03.001>
 46. Ebrahim, S. H., Gozzer, E., Ahmed, Y., Imtiaz, R., Ditekemena, J., Rahman, N. M. M., Schlagenhauf, P., Alqahtani, S. A., & Memish, Z. A. (2021). COVID-19 in the least developed, fragile, and conflict-affected countries — How can the most vulnerable be protected? *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 102, 381–388. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.055>
 47. Jefferson, T., Del Mar, C. B., Dooley, L., Jones, M. A., Beller, E. M., Clark, J., Hoffmann, T. C., Glasziou, P. P., Ferroni, E., Al-Ansary, L. A., Bawazeer, G. A., Thorning, S., van Driel, M. L., & Conly, J. M. (2020). Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(11), CD006207. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006207.pub5>
 48. Khan, M. M., & Parab, S. R. (2021). Tolerability and usability of 0.5% PVP-I gargles and nasal drops in 6692 patients: Observational study. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*, 42(2), 102880. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102880>
 49. Kumar, S. U., Priya, N. M., Nithya, S. R., Kannan, P., Jain, N., Kumar, D. T., Magesh, R., Younes, S., Zayed, H., & Doss, C. G. P. (2021). A review of novel coronavirus disease (COVID-19): Based on genomic structure, phylogeny, current shreds of evidence, candidate vaccines, and drug repurposing. *3 Biotech*, 11(4), 198. <https://doi.org/10.1007/s13205-021-02749-0>
 50. Kyriakidis, N. C., López-Cortés, A., González, E. V., Grimaldos, A. B., & Prado, E. O. (2021). SARS-CoV-2 vaccines strategies: A comprehensive review of phase 3 candidates. *Npj Vaccines*, 6(1), 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00292-w>
 51. Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K. S. M., Lau, E. H. Y., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., ... Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1199–1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
 52. Pan American Health Organization. (2021, marzo 26). PAHO update: 32 countries and territories in the Americas have detected infection by one of three ‘variants of concern’. PAHO News. <https://www.paho.org/en/news/26-3-2021-paho-update-32-countries-and-territories-americas-have-detected-infection-one-three>
 53. World Health Organization. (2021, abril 27). Weekly epidemiological update on COVID-19—27 April 2021. Emergency Situational Updates. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---27-april-2021>
 54. Schürmann M, Aljube M, Tiemann C, Sudhoff H. Mouthrinses against SARS-CoV-2: anti-inflammatory effectivity and a clinical pilot study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021 Dec;278(12):5059-5067. doi: 10.1007/s00405-021-06873-8. Epub 2021 May 22. PMID: 34021807; PMCID: PMC8140561.
 55. Damião Costa D, Brites C, Nunes Vaz S, Souza de Santana D, Dos Santos JN, Cury PR. Chlorhexidine mouthwash reduces the salivary viral load of SARS-CoV-2: a randomized clinical trial. *Oral Dis*. 2021 Nov 26. doi: 10.1111/odi.14086. Epub ahead of print. PMID: 34837305.
 56. Eduardo FP, Corrêa L, Heller D, Daep CA, Benitez C, Malheiros Z, Stewart B, Ryan M, Machado CM, Hamerschlag N, Rebelo Pinho JR, Bezinelli LM. Salivary SARS-CoV-2 load reduction with mouthwash use: A randomized pilot clinical trial. *Heliyon*. 2021 Jun;7(6):e07346. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07346. Epub 2021 Jun18. PMID: 34189331; PMCID: PMC8222261.
 57. Elzein R, Abdel-Sater F, Fakhreddine S, Hanna PA, Feghali R, Hamad H, Ayoub F. 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 Sep;21(3):101584. doi: 10.1016/j.jebdp.2021.101584. Epub 2021 Apr 28. PMID: 34479668; PMCID: PMC8080510.

58. Mateos-Moreno MV, Mira A, Ausina-Márquez V, Ferrer MD. Oral antiseptics against coronavirus: in-vitro and clinical evidence. J Hosp Infect. 2021 Jul;113:30-43. doi: 10.1016/j.jhin.2021.04.004. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33865974; PMCID: PMC8046704.
59. Chen MH, Chang PC. The effectiveness of mouthwash against SARS-CoV-2 infection: A review of scientific and clinical evidence. J Formos Med Assoc. 2021 Oct 8:S0929-6646(21)00469-1. doi: 10.1016/j.jfma.2021.10.001. Epub ahead of print. PMID: 34666923; PMCID: PMC8498745.

Autor

Diana Gonzales Zurita¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp>

NOTA: El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

ANEXOS

ANEXO 01. Estrategia de búsqueda 3 de diciembre de 2021

Base: MEDLINE/OVID		
Fecha: 3 diciembre de 2021		
1	("Coronavirus Infections"[MeSH Terms]) AND (fha[Filter])	92 649
2	("corona*" [Title/Abstract] OR "corono*" [Title/Abstract] OR "coronavirus*" [All Fields] OR "coronavirus*" [All Fields] OR "2019-nCoV" [Title/Abstract] OR "2019nCoV" [All Fields] OR "2019-CoV" [All Fields] OR "nCoV2019" [All Fields] OR "nCoV19" [All Fields] OR "nCoV-2019" [Title/Abstract] OR "COVID-19" [Title/Abstract] OR "COVID-19" [MeSH Terms] OR "COVID-19" [All Fields] OR "covid19" [All Fields] OR "HCoV-19" [Title/Abstract] OR "HCoV19" [All Fields] OR "CoV" [All Fields] OR "2019 novel*" [Title/Abstract] OR "sars cov 2" [MeSH Terms] OR "sars cov 2" [All Fields] OR "ncov" [All Fields] OR "n-cov" [Title/Abstract] OR "SARSCoV-2" [Title/Abstract] OR "SARSCoV-2" [Title/Abstract] OR "SARSCoV2" [Title/Abstract] OR "SARS-CoV2" [Title/Abstract] OR "SARSCov19" [All Fields] OR "SARS-Cov19" [Title/Abstract] OR "SARS-Cov-19" [Title/Abstract] OR "SARSr-cov" [All Fields] OR "Ncovor" [All Fields] OR "ncorona*" [All Fields]) AND (fha[Filter])	567 025
3	(1 OR 2) AND (fha[Filter])	568 813
4	("Mouthwashes"[MeSH Terms]) AND (fha[Filter])	5 462
5	("collutorium" [Title/Abstract] OR "collutory" [Title/Abstract] OR "colutory" [Title/Abstract] OR "gargling" [Title/Abstract] OR "gargle" [Title/Abstract] OR "gargle*" [Title/Abstract] OR "rinse" [Title/Abstract] OR "rinsing" [Title/Abstract] OR "mouthrinse" [Title/Abstract] OR "mouthrins*" [Title/Abstract] OR "mouthwash" [Title/Abstract] OR "mouthwash*" [Title/Abstract] OR "mouth bath" [Title/Abstract] OR "mouth baths" [Title/Abstract] OR "swish" [Title/Abstract] OR "swish*" [Title/Abstract] OR "trill" [Title/Abstract] OR "trill*" [Title/Abstract]) AND (fha[Filter])	17 803
6	("Nasal Lavage"[MeSH Terms]) AND (fha[Filter])	1 370
7	("nasal lavage" [Title/Abstract] OR "nasal lavag*" [Title/Abstract] OR "nasal irrigation" [Title/Abstract] OR "nasal irrigat*" [Title/Abstract]) AND (fha[Filter])	1 991
8	(4 OR 5 OR 6 OR 7) AND (fha[Filter])	22 471
9	(3 AND 8) AND (fha[Filter])	609
10	("chlorhexidine" [Title/Abstract] OR "hexetidine" [Title/Abstract] OR "povidone" [Title/Abstract] OR "iodine" [Title/Abstract] OR "peroxide" [Title/Abstract] OR "chlorine" [Title/Abstract] OR "hypertonic saline" [Title/Abstract] OR "bicarbonate" [Title/Abstract] OR "benzoic" [Title/Abstract] OR "fluor" [Title/Abstract] OR "fluorine" [Title/Abstract] OR "fluoride" [Title/Abstract] OR "lysozyme" [Title/Abstract] OR "salicylate" [Title/Abstract] OR "phenol" [Title/Abstract] OR "thymol" [Title/Abstract] OR "menthol" [Title/Abstract] OR "eucalyptol" [Title/Abstract] OR "lauryl" [Title/Abstract] OR "azardirachta" [Title/Abstract] OR "cetylpyridinium" [Title/Abstract] OR "sanguinaria" [Title/Abstract] OR "piper aduncum" [Title/Abstract] OR "triclosan" [Title/Abstract] OR "zinc" [Title/Abstract]) AND (fha[Filter])	431 128
11	(9 AND 10) AND (fha[Filter])	139

Base: Cochrane		
Fecha: 03 de diciembre de 2021		
1	"Coronavirus" OR "Coronavirus Infections" in Title Abstract Keyword AND "Mouthwashes" OR "Nasal Lavages" in Title Abstract Keyword	0

Anexo N° 02 Características de los estudios presentados en la SRR N° 02-2021: Eficacia de Enjuagues Naso-orofaríngeos como prevención y tratamiento de COVID-19

Tabla 1. Estudios preclínicos sobre eficacia de enjuagues/lavados nasales sobre virus SARS-CoV-2.

Datos del estudio	Población	Intervención	Comparador	Desenlaces	Resultados
(Anderson et al., 2020)	SARS-CoV-2 (hCoV-19/Singapore/2/2020) en células Vero-E6	<ul style="list-style-type: none"> PVP-I 1% a diluciones 1:1 y 1:2 (gárgara y enjuague bucal) PVP-I 0.45% (espray) 	<ul style="list-style-type: none"> Controles positivos: PVP al 10% y al 7.5% 	Reducción títulos virales a los 30 segundos de contacto	Todos tuvieron una reducción $\geq 4 \log_{10}$ de títulos virales a los 30 segundos de contacto, correspondiente a una actividad viralicida $\geq 99.99\%$
(Bansal et al., 2020)	SARS-CoV-2, USA-WA1/2020 en células Vero E6	<ul style="list-style-type: none"> Iota-carragenina 1.7 mg/mL Iota-carragenina 1.2 mg/mL Iota-carragenina 1.2 mg/mL con Xylitol 50 mg/mL 	<ul style="list-style-type: none"> P1: Cloruro de Sodio 9mg/mL P2: Cloruro de Sodio 5mg/mL P3: Xylitol 50 mg/mL 	Reducción \log_{10} de títulos virales luego de incubación por 2 días.	<p>Iota-carragenina 1.2 mg/mL con Xylitol 50 mg/mL: reducción $\geq 4.25 \log_{10}$ a diluciones de 600ug/ml, 60 ug/mL, 6 ug/mL, y 0,6 ug/mL. Xylitol solo: reducción ≥ 4.25</p> <p>Iota-carragenina 1.2 mg/mL: reducción $\geq 4.25 \log_{10}$ a diluciones de 600ug/ml, 60 ug/mL y 6 ug/mL. 0.92 a 0,6 ug/mL. Cloruro de Sodio 5mg/mL: No reducción Iota-carragenina 1.7 mg/mL: reducción $\geq 3.75 \log_{10}$ a diluciones de 600ug/ml y 60 Ug/mL. 2.50 a 6 Ug/mL. 0.17 a 0,6 Ug/mL. Cloruro de Sodio 9mg/mL: No reducción.</p>
(Bidra et al., 2020b)	SARS-CoV-2, USA-WA1/2020 en células Vero-76	<ul style="list-style-type: none"> PVP-I 3.0% PVP-I 1.5% PVP-I 1.0% 	<ul style="list-style-type: none"> Etanol 70% Agua (control) 	Títulos virales y Reducción de Titulo viral a los 15 segundos de contacto	<p>PVP-I a cualquier concentración: títulos de virus debajo del límite de detección (0.67 $\log_{10}/0.1\text{ml}$). Reducción del valor $\log 3.0$ Etanol: títulos de virus 1.5 $\log_{10}/0.1\text{ml}$. Reducción del valor $\log 2.17$ Control: títulos de virus 3.67 $\log_{10}/0.1\text{ml}$.</p>
(Bidra et al., 2020a)	SARS-CoV-2, USA-WA1/2020 en células Vero-76	<ul style="list-style-type: none"> PVP-I 1.5% PVP-I 1.25% PVP-I 0.5% H2O2 3% H2O2 1.5% 	<ul style="list-style-type: none"> Etanol 70% Agua (control) 	Títulos virales y Reducción de Titulo viral a los 15 y 30 segundos de contacto	<p>PVP-I a cualquier concentración: títulos de virus debajo del límite de detección (0.67 $\log_{10}/0.1\text{ml}$), reducción del valor $\log >4.33$</p> <p>H2O2 3%: títulos de virus $\leq 3.67 \log_{10}/0.1\text{ml}$, reducción del valor $\log 1.33$ H2O2 1.5%: títulos de virus $\leq 4.0 \log_{10}/0.1\text{ml}$, reducción del valor $\log 1.00$</p> <p>Etanol: títulos de virus debajo del límite de detección (0.67 $\log_{10}/0.1\text{ml}$), reducción del valor $\log >4.33$</p> <p>Control: títulos de virus 5.0 $\log_{10}/0.1\text{ml}$.</p>

(Frank et al., 2020)	SARS-CoV-2, USA-WA1/2020 en células Vero-76	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PVP-I 2.5% ▪ PVP-I 1.25% ▪ PVP-I 0.50% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etanol 70% ▪ Agua (control) 	Títulos virales y Reducción de Título viral a los 15 y 30 segundos de contacto	<p>PVP-I a cualquier concentración: títulos de virus debajo del límite de detección (0.67 log₁₀/0.1ml). Reducción del valor log 3.0 luego de 15 segundos. Reducción del valor log 3.33 luego de 30 segundos.</p> <p>Etanol: títulos de virus 1.5 log₁₀/0.1ml y reducción del valor log 2.17 a los 15 segundos. Títulos de virus <0.67 log₁₀/0.1ml y reducción del valor log 3.33 a los 30 segundos.</p> <p>Control: títulos de virus 3.67 log₁₀/0.1ml a los 15 segundos y 4.0 log₁₀/0.1ml a los 30 segundos.</p>
(Hassandarvish et al., 2020)	SARS-COV-2/MY/UM/6- 3 en células Vero E6	<p>BETADINE® gárgaras y enjuague bucal:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sin diluir: PVP-I 1% ▪ Al 50% dilución: PVP-I 0.5% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agua destilada 	Reducción de los log ₁₀ de títulos virales respecto al control a los 15, 30 y 60 segundos de contacto	<p>PVP-I 1% en albumina: >5.0 log₁₀ a los 15, 30, y 60 segundos. PVP-I 1% en albumina y eritrocitos: >5.0 log₁₀ a los 15, 30, y 60 segundos.</p> <p>PVP-I 0.5% en albumina: >4.0 log₁₀ a los 15 segundos. >5.0 a los 30 y 60 segundos. PVP-I 0.5% en albumina y eritrocitos: >4.0 log₁₀ a los 15 segundos. >5.0 a los 30 y 60 segundos.</p>
(Jain et al., 2021)	SARS-CoV-2 india en células Vero E6.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Clorhexidina 0,2% ▪ Clorhexidina 0,12% ▪ Povidona yodada 1% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ninguno 	<p>% de Inactivación viral a los 30 y 60 segundos</p> <p>Cambio en el umbral de ciclos de PCR a los 30 y 60 segundos</p>	<p>Clorhexidina 0,2%: >99.9% a los 30 y 60 segundos. Cambio de umbral 12.5 a los 30 segundos y 13.0 a los 60 segundos.</p> <p>Clorhexidina 0,12%: 99.9% a los 30 y 60 segundos. Cambio de umbral 10.5 a los 30 segundos y 11.0 a los 60 segundos.</p> <p>Povidona yodada 1%: 99.8% a los 30 segundos y >99.9% a los 60 segundos. Cambio de umbral 9.5 a los 30 segundos y 11.0 a los 60 segundos.</p>
(Koch-Heier et al., 2021)	SARS-CoV-2; cepa "FI-100" Muenster Institute of Virology, en células Vero E6.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cetylpyridinium chloride (CPC) al 0.05% más Clorhexidina al 0.1% ▪ CPC al 0.05% ▪ Clorhexidina (CHX) al 0.1% ▪ H2O2 al 1.5% ▪ ViruProX® (CPC al 0.05% y H2O2 al 1.5%) ▪ BacterX® pro (Clorhexidina al 0.1%, CPC al 0.05% y Fluor al 0.005%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medio de cultivo control 	Reducción de títulos virales luego de 30 segundos de contacto respecto al control (límite de detección 8 × 10 ⁴ UFP/mL)	<p>CPC al 0.05% más Clorhexidina al 0.1%: 6.7 × 10⁶ UFP/mL (1.2 log₁₀)</p> <p>CPC al 0.05%: 5.6 × 10⁶ UFP/mL (0.7 log₁₀)</p> <p>Clorhexidina al 0,1%: No reducción</p> <p>H2O2 al 1.5%: No reducción</p> <p>ViruProX®: ≥ 6.8 × 10⁶ UFP/mL (≥1.9 log₁₀)</p> <p>BacterX® pro: ≥8.4 × 10⁶ UFP/mL (≥2.0 log₁₀)</p>



<p>(Komine et al., 2021)</p>	<p>SARS-CoV-2 (JPN/TY/WK-521) en células VeroE6/TMPRSS2 (JCRB1819)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pasta dental CPC 0.0125% ▪ Enjuague bucal: CPC al 0,05% ▪ Espray: CPC al 0,30% ▪ Enjuague bucal CHX al 0,06% + CPC al 0,05% ▪ Enjuague bucal CHX al 0,12% + CPC al 0,05% ▪ Enjuague bucal: CPC al 0.075% ▪ Enjuague bucal: CHX al 0.12% ▪ Enjuague bucal: Delmopinol al 0.20% ▪ Enjuague bucal: CPC al 0,04% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Control Negativo: Solución PBS ▪ Control positivo: Etanol 	<p>Reducción del log10 de títulos virales en UFP/ml respecto al control negativo</p> <p>% Reducción del título viral</p>	<p>Pasta dental CPC 0.0125%: 3.3 log10 (99.94%)</p> <p>Enjuague bucal: CPC al 0,05%: 4.2 log10 (99.994%)</p> <p>Espray: CPC al 0,30%: >3.4 log10 (>99.96%)</p> <p>Enjuague bucal CHX al 0,06% + CPC al 0,05%: >4.3 log10 (>99.995%)</p> <p>Enjuague bucal CHX al 0,12% + CPC al 0,05%: >4.3 log10 (>99.995%)</p> <p>Enjuague bucal: CPC al 0.075%: >4.3 log10 (>99.995%)</p> <p>Enjuague bucal: CHX al 0.12%: 0.2 log10 (42.5%)</p> <p>Enjuague bucal: Delmopinol al 0.20%: >5.3 log10 (>99.9995%)</p> <p>Enjuague bucal: CPC al 0,04%: >4.4 log10 (>99.996%)</p>
<p>(Liang et al., 2020)</p>	<p>SARS-CoV-2, USA-WA1/2020 en células Vero-76</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Povidona Gel 1% (IVIEW-1201) ▪ Povidona Gel 0.6% (IVIEW-1503) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etanol 45% ▪ Agua (control) 	<p>Títulos virales y Reducción de Título viral a los 30 segundos de contacto</p>	<p>IVIEW-1201 90%: <0.67 log10/ml, reducción 3.5 log10 a los 30 segundos</p> <p>IVIEW-1201 50%: 1.0 log10/ml, reducción 3.2 log10 a los 30 segundos</p> <p>IVIEW-1201 28%: 2.0 log10/ml, reducción 2.2 log10 a los 30 segundos</p> <p>IVIEW-1201 9%: 3.0 log10/ml, reducción 1.2 log10 a los 30 segundos</p> <p>IVIEW-1503 90%: 1.1 log10/ml, reducción 3.1 log10 a los 30 segundos</p> <p>IVIEW-1503 50%: 1.1 log10/ml, reducción 3.1 log10 a los 30 segundos</p> <p>IVIEW-1503 28%: 1.2 log10/ml, reducción 2.9 log10 a los 30 segundos</p> <p>IVIEW-1503 9%: 1.9 log10/ml, reducción 2.3 log10 a los 30 segundos</p> <p>Etanol 70%: <1.7 log10/ml, reducción 3.5 log10 a los 30 segundos</p> <p>Control: 4.2 log10/ml a los 30 segundos</p>
<p>(Meister et al., 2020)</p>	<p>Tres cepas en células Vero E6: 1: SARS-CoV-2 cepa UKEssen 2: BetaCoV/Germany/Ulm/01/2020</p>	<p>Enjuagues Bucales:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Peróxido de hidrógeno ▪ Clorhexidina digluconato / Clorhexidina 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medio de cultivo control 	<p>Reducción del log10 de títulos virales a los 30 segundos (se lista reducción para las cepas 1, 2, y 3 en ese orden)</p>	<p>Peróxido de hidrógeno: 0.78, 0.61, y 0.33 log10</p> <p>CHX digluconato / CHX: 1.00, 0.78, y 1.17 log10</p> <p>Decualinio: ≥3.11, ≥2.78, y ≥2.61 log10</p>



	3:BetaCoV/Germany/Ulm/02/2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Decualinio ▪ Clorhexidina digluconato ▪ PVP-I ▪ Listerine ▪ Octenidina ▪ Polihexanida 			<p>CHX digluconato: 0.2%: 0.50, 0.56, y 0.50 log10</p> <p>PVP-I: ≥ 3.11, ≥ 2.78, y ≥ 2.61 log10</p> <p>Listerine: ≥ 3.11, ≥ 2.78, y ≥ 2.61 log10</p> <p>Octenidina: 1.11, 0.78, y 0.61 log10</p> <p>Polihexanida: 0.61, ≥ 1.78, y ≥ 1.61 log10</p>
(Meyers, Milici, et al., 2021)	Human Coronavirus 229e (HCoV 229e) como subrogado de SARS-CoV-2 en células Huh7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1% Baby Shampoo J&J ▪ Peroxide Sore Mouth ▪ Orajel Antiseptic Rinse ▪ 1.5% H2O2 ▪ Crest ProHealth ▪ Listerine Antiseptic ▪ Listerine Ultra ▪ Equate Antiseptic ▪ CVS Antiseptic Mouth Wash ▪ Betadine 5% ▪ Neti Pot: Bicarbonato Sodio (700 mg/L) con Cloruro de Sodio (2300 mg/L) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ninguno 	<p>Reducción de los Títulos Virales a los 30 segundos, al minuto y a los 2 minutos de contacto</p>	<p>1% Baby Shampoo J&J: 1-3 log10 a los 30 segundos; 2-3 log10 al minuto; 3->4 log10 a los 2 minutos.</p> <p>Peroxide Sore Mouth: 1-2 log10 a los 30 segundos; 1-3 log10 al minuto; 1-2 log10 a los 2 minutos.</p> <p>Orajel Antiseptic Rinse: 1-2 log10 a los 30 segundos; 1-2 log10 al minuto; 1-2 log10 a los 2 minutos.</p> <p>1.5% H2O2: 1-2 log10 a los 30 segundos; 1-3 log10 al minuto; <1 log10 a los 2 minutos.</p> <p>Crest ProHealth: 3-4 log10 a los 30 segundos; >4 log10 al minuto; 3->4 log10 a los 2 minutos.</p> <p>Listerine Antiseptic: >4 log10 a los 30 segundos; >4 log10 al minuto; >4 log10 a los 2 minutos.</p> <p>Listerine Ultra: 3-4 log10 a los 30 segundos; ≥ 4 log10 al minuto; ≥ 4 log10 a los 2 minutos.</p> <p>Equate Antiseptic: 2-4 log10 a los 30 segundos; 2-4 log10 al minuto; 3-≥ 4 log10 a los 2 minutos.</p> <p>CVS Antiseptic Mouth Wash: 3-4 log10 a los 30 segundos; 3-≥ 4 log10 al minuto; 3-≥ 4 log10 a los 2 minutos.</p> <p>Betadine 5%: 3-4 log10 a los 30 segundos; 3->4 log10 al minuto; >4 log10 a los 2 minutos.</p> <p>Neti Pot: No cambio en concentración del virus</p>
(Pelletier, Tessema, Frank, Westover, et al., 2021)	SARS-CoV-2, USA-WA1/2020 en células Vero76.	<p>Diluciones 1:1 (a la mitad) de:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PVP-I 5.0% nasal antiséptico ▪ PVP-I 2.5% nasal antiséptico ▪ PVP-I 1.0% nasal antiséptico 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etanol 70% ▪ Medio viral control 	<p>Títulos virales como log10 del CCID50/mL y Reducción del log10 de títulos virales a los 60 segundos de contacto</p>	<p>PVP-I 5% 1:1 nasal: <0.67 log10 CCID50/ml, reducción 4.63 log10</p> <p>PVP-I 2.5% 1:1 y 1.0% 1:1 nasales: 0.67 log10 CCID50/ml, reducción 4.63 log10</p> <p>PVP 3.0% 1:1, 1.5% 1:1, y 1.0% 1:1 enjuague bucal: <0.67 log10 CCID50/ml, reducción 4.63 log10</p>

		<ul style="list-style-type: none"> ▪ PVP-I 3.0% Enjuague bucal ▪ PVP-I 1.5% Enjuague bucal ▪ PVP-I 1.0% Enjuague bucal 			<p>Etanol: <0.67 log₁₀ CCID₅₀/ml, reducción 4.63 log₁₀</p> <p>Control: 5.3 log₁₀ CCID₅₀/ml, no reducción</p>
(Schütz et al., 2021)	Human Coronavirus BetaCoV/France/IDF0 372/2020 como SARS-CoV-2 en células Caco-2 (human epithelial colorectal adenocarcinoma) y luego en células Vero E6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ κ-Carragenina (1.2/0.4 mg/mL) ▪ i-Carragenina (1.2 mg/mL) ▪ Xylometazoline ▪ Tramazoline ▪ Metilcelulosa ▪ Oxymetazolina 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PBS 	<p>Reducción de títulos virales luego de incubación por 30 minutos</p> <p>Infección viral medida como concentración inhibitoria media (IC50) luego de 2.5 días de incubación</p>	<p>Xylometazoline y Tramazoline afectaron viabilidad celular, pero redujeron los títulos al menos 99.5%</p> <p>Carragenina, Metilcelulosa y Oxymetazolina no fueron diferentes a PBS</p> <p>i- and κ-Carragenina (1.2/0.4 mg/mL): 1.3 de IC50</p> <p>i-Carragenina (1.2 mg/mL): 3.1 de IC50</p>
(Xu et al., 2021)	SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) que expresan la proteína mNeonGreen en células HEK293T y Vero E6.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Listerine (etanol, timol, mentol, eucaliptol, metilsalicilato) ▪ PVP-I al 10% ▪ Colgate Peroxyl (1.5% peróxido de hidrogeno) ▪ Clorhexidina al 0.12% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medio de cultivo control 	<p>% reducción de intensidad de fluorescencia comparado con control luego de 24 horas.</p>	<p>Listerine diluido al 3%: 40% reducción sin citotoxicidad. Listerine inactivó el virus al 50% de concentración pero no al 5%.</p> <p>Clorhexidina 0.12% diluido al 1.5%: 70% reducción sin citotoxicidad. Clorhexidina inactivó el virus al 50% de concentración pero no al 5%.</p> <p>PVP-I 10% diluido al 0.1%: >99% reducción con citotoxicidad. PVP-I inactivó el virus al 5% de concentración.</p> <p>Colgate Peroxyl diluido al 0.05%: >99% reducción con citotoxicidad. Inactivó el virus al 5% de concentración.</p>

PVP-I: Iodo-povidona. CHX: Clorhexidina. CPC: Cetylpyridinium chloride. H2O2: Peróxido de Hidrogeno.

UFP: Unidades formadoras de placas. IC50: Concentración Inhibitoria Media. CCID50: Dosis infectiva media de cultivos celulares.

Tabla 2. Estudios sobre Eficacia de Enjuagues naso-oro-faríngeos mejorando los desenlaces clínicos y laboratoriales de pacientes con COVID-19

Datos del estudio	Tipo de Estudio	Características de la población	Intervención	Comparador	Desenlaces	Resultados
(Avhad et al., 2020)	Ensayo Clínico Aleatorizado Abierto	40 pacientes confirmados para COVID-19 vía PCR, edades 19-49 años, sin enfermedad severa	I: Dióxido de Cloro (0.1%) enjuague oral	C: Gluconato de Clorhexidina (0.2%) enjuague oral	PCR positivo en orofaringe luego de una semana	20 pacientes en cada grupo. I: 40% PCR positivo después de una semana C: 60% PCR positivo después de una semana No reporta si hubo eventos adversos
(Gottsauer et al., 2020)	Ensayo de un solo brazo	12 pacientes hospitalizados no severos con SARS-CoV-2 por PCR. Se incluyeron 10 que tenían carga viral detectable en saliva	I: Gárgaras de Peróxido de Hidrogeno (20ml al 1%) por 30 segundos una sola vez	No Hubo	Carga viral intra-oral a los 30 minutos de intervención	No hubo reducción significativa de la carga viral: 1800 copias/ml al basal, y 1500 copias/ml 30 minutos después. (Pruebas de signos de Wilcoxon, p=0.96) No reporta si hubo eventos adversos
(Guenezan et al., 2021)	Ensayo Clínico Aleatorizado Abierto	24 pacientes ambulatorios no severos con SARS-CoV-2 por PCR. Se excluyeron pacientes con problemas tiroideos.	I: Gárgaras y enjuagatorio con 25ml de solución acuosa al 1% de PVP-I cuatro veces en forma sucesiva, seguido por una pulverización nasal de 2.5ml de la misma solución en cada narina, y aplicación de ungüento de PVP-I al 10% en cada narina. Esto se repitió 4 veces durante 5 días.	C: No intervención	Hospitalización PCR positivo en orofaringe al día 3 luego de la intervención Reducción relativa de carga viral en orofaringe al día 1	12 pacientes en cada grupo. No hubo hospitalizaciones en ningún grupo. Todos los pacientes menos uno tuvieron títulos negativos para el virus al día 3 (no especifica en que grupo) Diferencias de medias relativas de reducción de carga viral al día 1: I: 75% (IC95% 43-95%) C: 32% (IC95% 10-65%) Todos los pacientes en el grupo intervención tuvieron incremento en la hormona TSH luego de los cinco días, siendo mayor al límite normal en 5/12 pacientes, los cuales retornaron a la normalidad 7-12 días después.
(Huang & Huang, 2021)	Ensayo Clínico Aleatorizado Abierto	Pacientes admitidos en 4 hospitales comunitarios de Los Ángeles, EEUU entre mayo 20, 2020, y Diciembre 15, 2020 con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 vía PCR y enfermedad <7 días. Se excluyeron pacientes críticos	I1: Enjuague bucal con 15ml de Gluconato de Clorhexidina al 0.12% durante 30 segundos una vez al día durante 4 días I2: Enjuague bucal descrito arriba más 1.5 ml spray por 3 veces en la orofaringe posterior dos veces al día durante 4 días.	C: No intervención	Presencia de virus por RT-PCR en orofaringe luego de 4 días con la intervención.	294 Incluidos: Comparación 1: 66 en I1, y 55 en grupo Control. Comparación 2: 93 en I2, y 80 en grupo Control. Comparación 1: 37.9% positivos en I1 vs 94.5% en Control (chi2 p<0.01) Comparación 2: 14.0% positivos en I2 vs 93.8% en Control (chi2 p<0.01) No eventos adversos fueron observados en los pacientes participantes.



(Kimura et al., 2020)	Ensayo Clínico Aleatorizado Abierto	45 pacientes confirmados para COVID-19 vía RT-PCR para SARS-Cov-2, mayores de 18 años no hospitalizados.	Grupo 1 (HTS): irrigación con 250ml solución salina hipertónica dos veces/día. Grupo2 (HTSS): irrigación con 250ml solución salina hipertónica y surfactante al 1% dos veces/día.	Grupo3 (NI): No intervención.	Síntomas durante 21 días luego de aleatorización. PCR positivo en cornetes nasales en visitas durante los 21 días de estudio.	17 pacientes en el grupo NI, y 14 en cada uno de los grupos HTS y HTSS. Duración de síntomas fue menor para los grupos intervención: mediana de 10 días para HTS y HTSS, y 14 días para NI; sin ser significativo (p=0.16). Hubo diferencias significativas para congestión nasal: HTS 5 días, HTSS 7 días, y NI 14 días (p=0.04); y para dolor de cabeza: HTS 3 días, HTSS 5 días, y NI 12 días (p=0.02). Aun no analiza cargas virales. No reporta si hubo eventos adversos
(Martinez Lamas et al., 2020)	Ensayo de un solo brazo	4 pacientes con PCR para SARS-CoV2 que persisten positivos, entre 28-41 días post diagnóstico	Enjuague bucal con 15ml de PVP-I al 1% por 60 segundos	No Hubo	RT-PCR positivo para genes de proteína E, RNA polimerasa, y nucleocápside de SARS-CoV en saliva a los 5 minutos, 1 hora, 2 horas, y 3 horas luego de enjuague	A los 5 minutos, todos los pacientes fueron positivos para todos los genes evaluados. A la hora y dos horas, un solo paciente fue negativo solo para RNA polimerasa. A las 3 horas, un paciente fue negativo para RNA polimerasa y nucleocápside, y otro paciente para proteína E y RNA polimerasa. En 2 de 4 participantes, la carga viral cayó significativamente a partir de la hora y se mantuvo al menos por 3 horas post enjuague. No reporta si hubo eventos adversos.
(Nurul Azmawati Mohamed et al., 2020)	Ensayo Clínico Aleatorizado Abierto (piloto)	20 pacientes 18 años a más, con diagnóstico confirmado de COVID-19, asintomáticos, sin alteraciones radiológicas, y menos de 5 días desde el diagnóstico	Gárgaras por 30 segundos, 3 al día, por 7 días con: A: 10 ml de Enjuague bucal PVP-I al 1% (Betadine) B: 20 ml de Listerine C: 100 ml de Agua corriente	D: No intervención	RT-PCR positive en hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo en los días 4,6 and 12 de iniciada la intervención	5 pacientes aleatorizados a cada grupo: PVP-I: 100% negativos a los días 4,6, y 12. Diferencias significativas versus control a los días 4, 6, y 12. Listerine: 80% negativos a los días 4,6, y 12 Agua Corriente: 40% negativos a los días 4,6, y 12 No intervención: 20% negativos a los días 4, y 12. Ningún negativo al día 6. No reporta si hubo eventos adversos.
(Ramalingam et al., 2020)	Análisis post-hoc del piloto de un Ensayo Clínico Aleatorizado Abierto	15 pacientes con infección respiratoria alta por Coronavirus humanos que no son SARS-CoV-2: 6 alphacoronavirus:	En las 48 horas luego de inicio de síntomas, empezar irrigación nasal y gárgaras con suero salino hipertónico (entre 2% a 3% de	Cuidado usual	Duración de síntomas	7 pacientes en intervención (4 alphacoronavirus y 3 betacoronavirus); y 8 en grupo control (2 alphacoronavirus y 6 betacoronavirus)



		HCoV 229E (03) HCoV NL63 (03) 9 betacoronavirus: HCoV OC43 (01) HCoV HKU1 (08)	concentración) tantas veces como se requiera hasta 12/día mientras duren los síntomas			Duración de enfermedad fue menor en grupo intervención: 5.6 días (1.4) vs 8.1 días (2.9), dando una diferencia de medias de -2.6 días (T test, p= 0.054) En grupo intervención se redujo duración de congestión nasal (-3.1, p=0.0362), tos (-3.3, p=0.0179), y ronquera (-2.9, p=0.0325)
(Yoon et al., 2020)	Ensayo de un solo brazo	Dos pacientes hospitalizados entre los días 1 y 9 de hospitalización con confirmación de SARS-CoV-2 por PCR	I: Gárgaras de Clorhexidina (15ml al 0.12%) en los días 3 y 6	No Hubo	Cambio en la carga viral en saliva a la hora, dos horas, y 4 horas luego de intervención	La carga viral bajo transitoriamente por 2 horas luego de las gárgaras (de 4-7 log10 de copias/ml a 0-5 log10 de copias/ml), pero se incrementó de nuevo a las 4 horas. No reporta si hubo eventos adversos

PVP-I: Iodo-povidona. CHX: Clorhexidina. H2O2: Peróxido de Hidrogeno.

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

Tabla 3. Revisiones Sistemáticas sobre Efecto de Enjuagues naso-oro-faríngeos en pacientes con COVID-19 o en sujetos en riesgo de Exposición al SARS-CoV-2.

Datos del estudio	Tipo de Estudio	Características de la población	Intervención	Comparador	Desenlaces	Resultados
(Burton, Clarkson, Goulao, Glenny, McBain, Schilder, et al., 2020)	Revisión sistemática Incluyó ensayos clínicos, estudios observacionales, y estudios antes vs después.	Pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 sometidos a procedimientos generadores de aerosoles (AGPs) Trabajadores de la salud (TS) tratando a dichos pacientes sometidos a AGPs	Cualquier enjuague bucal y/o spray nasal antiséptico (solo o en combinación) a cualquier concentración, administrado a los pacientes o TS, antes y/o después de un AGP	No tratamiento, o solución salina, o agua.	Primarios: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Incidencia de COVID-19 sintomático o test positivo en pacientes o TS. ▪ Evento adverso anosmia o alteración del olfato Secundarios: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Contenido viral del aerosol. ▪ Cambio en la carga viral de COVID-19 ▪ Cambios en el microbioma de cavidad oral, nasal, o naso-orofaríngea. ▪ Otros Eventos adversos como alergia; ardor/ irritación de mucosa nasal, oral u oro faríngea; tinción prolongada de mucosas/dientes; ingestión accidental. 	No encontró estudios concluidos a la fecha de la revisión (junio 1, 2020) Encontró 3 estudios en progreso, 2 de los cuales eran ensayos clínicos.
(Burton, Clarkson, Goulao, Glenny, McBain, Webster, et al., 2020)	Revisión Sistemática Incluyó ensayos clínicos, estudios observacionales, y estudios antes vs después.	Pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 Trabajadores de la salud (TS) tratando a dichos pacientes	Cualquier enjuague bucal y/o spray nasal antiséptico (solo o en combinación) a cualquier concentración, administrados con cualquier frecuencia o dosis	No tratamiento, o solución salina, o agua.	Primarios: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalidad, hospitalización, uso ventilador, diálisis. ▪ Incidencia de COVID-19 sintomático o test positivo en TS. ▪ Evento adverso anosmia o alteración del olfato Secundarios: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cambio en la carga viral de COVID-19 ▪ Contenido viral del aerosol. ▪ Cambios en el microbioma de cavidad oral, nasal, o naso-orofaríngea. ▪ Otros Eventos adversos como alergia; ardor/ irritación de mucosa nasal, oral u oro faríngea; tinción prolongada de mucosas/dientes; ingestión accidental. 	No encontró estudios concluidos a la fecha de la revisión (junio 1, 2020) Encontró 16 estudios en progreso, 14 de los cuales eran ensayos clínicos.

Tabla 4. Estudios sobre Eficacia de Enjuagues naso-oro-faríngeos previniendo el desarrollo de COVID-19 en sujetos en riesgo de Exposición al SARS-CoV-2

Datos del estudio	Tipo de Estudio	Características de la población	Intervención	Comparador	Desenlaces	Resultados
(Huang & Huang, 2021)	Ensayo de un solo brazo	Personal de salud en 4 hospitales comunitarios de Los Angeles, EEUU entre mayo 20, 2020, y Diciembre 15, 2020	Enjague bucal con 15ml de Gluconato de Clorhexidina al 0.12% durante 30 segundos más 1.5 ml spray por 3 veces en la orofaringe posterior dos veces al día durante duración del estudio; en adición a distanciamiento social, uso de máscaras, y lavado de manos.	No hubo	Infección por SARS-CoV-2	14 enfermeras y un médico fueron enrolados. Ninguno desarrollo infección por SARS-CoV-2. En contraste, la tasa de COVID-19 en personal de salud en los hospitales participantes durante el periodo de estudio fue casi 50% No eventos adversos fueron observados