

Lima, mayo de 2021

SERIE REVISIONES RÁPIDAS N° 02-2021

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



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

REVISIÓN RÁPIDA

Eficacia de Enjuagues Naso-oro-faríngeos como prevención y tratamiento de COVID-19

Ciudad de Lima / Perú / Abril 2021

Dr. Víctor Suarez Moreno
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Fernando Donaires Toscano
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Nora Reyes Puma
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de revisión rápida fue generado en respuesta a un requerimiento del Ministerio de Salud.

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.

Autores

Diana Gonzales¹
Roger Araujo¹

Revisores

Karen Human Sanchez¹
Nora Reyes¹

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/salud-publica/publicaciones-unagesp>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada solo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse y con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Eficacia de Enjuagues Naso-oro-faríngeos como prevención y tratamiento de COVID-19. *Revisión Rápida al 26 de abril 2021*. Elaborado por Diana Gonzales y Roger Araujo. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Centro Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, mayo de 2021. Serie Revisiones Rápidas N° 02-2021.

TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVES	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN.....	10
II. OBJETIVO	10
III. METODOLOGÍA.....	11
IV. RESULTADOS	13
V. CONCLUSIONES.....	19
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES	20
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	21
VIII. FINANCIAMIENTO	21
IX. REFERENCIAS	21
X. ANEXOS	30

MENSAJES CLAVES

- Si bien ya 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 identificar y sistematizar la evidencia científica disponible sobre la eficacia de los enjuagues naso-oro-faríngeos reduciendo la carga viral de SARS-CoV-2, mejorando los desenlaces de los pacientes, y/o previniendo la enfermedad COVID-19.
- Se identificaron 15 estudios in vitro, 3 ensayos no controlados, 6 ensayos clínicos aleatorizados abiertos, y 2 revisiones sistemáticas.
- Los estudios hallados evaluaron diferentes enjuagues bucales, gárgaras faríngeas, lavados nasales, y spray nasales/orales. Las sustancias más comúnmente estudiadas fueron Iodopovidona (PVP-I), Clorhexidina (CHX), y Peróxido de hidrogeno (H2O2). 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.
- No hubo evidencia concreta sobre eficacia de los enjuagues naso-oro-faríngeos previniendo COVID-19.

RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el virus SARS-CoV-2 fue inicialmente reportada en Wuhan, China en diciembre de 2019, produciendo millones de casos y muertes a nivel global hasta la fecha. Si bien ya existen vacunas eficaces para prevenir dicha enfermedad, y algunos medicamentos han mostrado tener un rol terapéutico; su disponibilidad en países en desarrollo aún es baja; por lo que es necesario estar al tanto de alternativas que sean de bajo costo y alta disponibilidad. Entre ellas, se ha propuesto el uso de gárgaras faríngeas, enjuagues orales, y/o lavados nasales. Por esta razón, se elaboró la presente Revisión Rápida con el fin de identificar y evaluar la evidencia disponible sobre este tema.

OBJETIVO

El objetivo de esta revisión es identificar y sistematizar la evidencia disponible sobre la eficacia de los enjuagues orales y/o lavados naso-oro-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.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión rápida basada en tres preguntas: i) 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? ii) 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? iii) 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? Se incluyeron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios observacionales, y estudios pre-clínicos. Para ello, se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE/PubMed, EMBASE/Ovid, LILACS, y la Biblioteca Cochrane. Luego de eliminar duplicados, los autores seleccionaron los ítems que cumplieran con alguna de las tres preguntas establecidas. No se evaluó riesgo de sesgo ni la calidad de la evidencia identificada.

RESULTADOS

- 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.
- Los estudios evaluaron diferentes preparaciones acuosas de enjuagues bucales, gárgaras faríngeas, lavados nasales, y spray 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.
- PVP-I mostró gran actividad en todos los estudios in vitro en que fue probada. La eficacia de CHX y H₂O₂ in vitro fue variable. Para las otras sustancias, hubo dos o menos estudios in vitro.
 - Hubo 7 estudios clínicos que evaluaron reducción de títulos virales en pacientes COVID-19. El ECA más grande encontró que recibir 4 días de enjuagues bucales, o enjuagues más spray orofaríngeo de CHX, se asoció significativamente a un menor porcentaje de PCR positivo en orofaringe. Los otros estudios no encontraron diferencias significativas, tuvieron pocos pacientes, o no tuvieron controles.
 - Dos ECAs, hechos en pocos pacientes, encontraron una duración menor pero no significativa, de síntomas por coronavirus en usuarios de irrigación nasal más gárgaras de salino hipertónico.
 - Un ECA no observó hospitalizaciones en usuarios de PVP-I, pero tampoco en los controles. En cambio, hubo aumento de TSH en todos los usuarios de PVP-I. No se encontraron publicaciones que evaluaran el efecto de algún enjuague sobre admisiones a UCI o fallecimientos.
 - Una serie pequeña de 15 trabajadores de salud que usaron enjuagues bucales y spray oro-faríngeo de CHX a diario durante 7 meses, no presentaron casos de COVID-19, pero no tuvieron controles.
 - Las dos revisiones sistemáticas que evaluaron efectos sobre desenlaces en pacientes con COVID-19, y efectos previniendo la infección por SARS-CoV-2 en los trabajadores de salud que los atienden, no encontraron estudios concluidos a la fecha de su búsqueda (junio 1, 2020).

CONCLUSIONES

- El PVP-I parece ser eficaz reduciendo los títulos virales en cultivos; mientras que la evidencia para CHX y H₂O₂ es variable. No hubo suficiente evidencia para otras sustancias.
- Según un único ECA, cuatro días de enjuagues de CHX son eficaces reduciendo el porcentaje de pacientes con PCR positivo en orofaringe. La evidencia para PVP-I, dióxido de cloro, peróxido de hidrogeno fue insuficiente; y no se encontraron estudios para las otras sustancias.
- El único ECA que evaluó hospitalizaciones no observó diferencias ente los controles y los usuarios de enjuagues naso-oro-faríngeos de PVP-I. No hubo estudios para las otras sustancias, ni tampoco estudios evaluando ingreso a UCI o mortalidad.
- No hubo evidencia sobre eficacia de los enjuagues naso-oro-faríngeos previniendo COVID-19 en personas aún no infectadas, excepto por una serie pequeña de casos que no se infectaron durante los meses que usaron enjuague bucal más spray orofaríngeo de CHX.

PALABRAS CLAVES: COVID-19; SARS-CoV-2; “Antisépticos Bucales”; “Lavado Nasal”; “Carga Viral”; “Prevención”.

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2 del Síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) fue inicialmente reportada en Wuhan, China en diciembre de 2019 (Li et al., 2020). El espectro de la enfermedad es amplio e incluye desde cuadros leves y autolimitados hasta neumonía atípica severa y progresiva, falla multiorgánica y muerte (Goyal et al., 2020; Guan et al., 2020). La Organización Mundial de la Salud (OMS) al 27 de abril de 2021 reportó que a nivel mundial aumentaron los nuevos casos de COVID-19 por novena semana consecutiva, con cerca de 5.7 millones de casos nuevos en la última semana, sobrepasando los picos previos; con más de 87 mil nuevas muertes reportadas (World Health Organization, 2021). Con la identificación inicial del SARS-CoV-2, hasta el 22 de marzo de 2021, se han compartido, a nivel mundial, más de 845000 secuencias genómicas completas, incluyendo múltiples variantes cuya patogenicidad podría ser preocupante (Pan American Health Organization, 2021).

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 (To et al., 2019). 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 (Wölfel et al., 2020). Dada la patogenia de la enfermedad, hacer gárgaras o enjuagues bucales con un antiséptico que tiene actividad viralicida 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 (M. M. Khan & Parab, 2021).

Si bien ahora existen vacunas eficaces para prevenir dicha enfermedad (Kyriakidis et al., 2021) y algunos medicamentos han mostrado tener un rol combatiendo la enfermedad (Kumar et al., 2021), la disponibilidad de estos en países en desarrollo, aún puede tardar; por lo que es necesario estar al tanto de alternativas de prevención y tratamiento que sean de bajo costo y alta disponibilidad (Ebrahim et al., 2021). Entre estas alternativas figuran el uso de colutorios o enjuagues orales, gárgaras faríngeas y lavados nasales (Jefferson et al., 2020). Por esta razón, se elaboró la presente Revisión Rápida con el fin de identificar y evaluar la evidencia disponible sobre este tema.

II. OBJETIVO

El objetivo de esta revisión es identificar y sistematizar la evidencia disponible sobre la eficacia de los enjuagues orales y/o lavados naso-oro-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

3.1. Formulación de pregunta PICO

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

PREGUNTA PICO #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

PREGUNTA PICO #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

3.2. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- El estudio incluye la población, intervención, comparador y desenlaces de acuerdo a cualquiera de las tres preguntas PICO.
- Tipo de estudio: 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.

Criterios de exclusión

- 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.

3.3. Estrategia de búsqueda

Se confeccionó la estrategia de búsqueda para 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. La búsqueda sistemática se efectuó el día 26 de abril de 2021. 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. Las estrategias de búsqueda para cada base bibliográfica se muestran en el **Anexo 01**.

3.4. Selección de evidencia y extracción de datos

Luego de la búsqueda, las referencias de los artículos hallados fueron transferidas al gestor de referencias Zotero®, donde se eliminaron los ítems duplicados. La selección de estudios en las diferentes fuentes de información consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, la cual fue desarrollada por un solo revisor; seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. Para esta segunda fase hubo dos revisores; sin embargo la revisión no fue pareada, sino que se dividió el número de artículos entre ambos revisores.

Finalmente se extrajo los datos de los artículos seleccionados que tuvieran textos completos disponibles en los idiomas inglés, español, o portugués. A diferencia de una revisión sistemática, no se trató de contactar a los autores en caso no se tuviera el texto completo disponible. Los datos extraídos se presentaron de manera narrativa y en tablas cuando fue posible.

3.5. Evaluación de calidad de la evidencia

Para esta revisión rápida, no se hizo evaluación de calidad individual de los estudios seleccionados; ni tampoco se evaluó sesgo de publicación. Tampoco se evaluó la calidad de la evidencia en conjunto según la metodología GRADE.

IV. RESULTADOS

La búsqueda sistemática identificó 345 citaciones. A estas se les sumó dos pre-prints y una publicación encontradas en las referencias de las revisiones sistemáticas halladas, y otro pre-print sugerido por los solicitantes. Luego de la eliminación de duplicados, y tamizaje de títulos y resúmenes, se seleccionaron 80 estudios para lectura a texto completo como se aprecia en el **Anexo 02** (Diagrama de flujo). De ellos, fueron excluidos 54, cuyas razones de exclusión se detallan en el **Anexo 03**. Los 26 artículos restantes fueron incluidos en esta revisión rápida, cuya lista se detalla en las tablas mostradas en el **Anexo 04**. Se incluyeron 15 estudios in vitro, 3 ensayos no controlados, 6 ensayos clínicos aleatorizado (ECA) abiertos, y 2 revisiones sistemáticas. Todas se publicaron entre el 2020 y 2021 en idioma inglés. Los principales hallazgos se detallan a continuación:

4.1. 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 **Tabla 4.1**). En estos estudios se probaron diferentes preparaciones de enjuagues bucales, gárgaras faríngeas, lavados nasales, y spray nasales y orales. Estas soluciones acuosas contienen diferentes concentraciones de Iodo-povidona (PVP-I), Clorhexidina (CHX), Peróxido de hidrogeno (H₂O₂), los amonios cuaternarios Cloruro de cetilpiridinio (CPC) y Decualinio, Iota y Kappa-carragenina, Octenidina, Polihexanida, Xylometazolina, Tramazolina, Oxymetazolina, Metilcelulosa, Xylitol, Delmopinol, Timol, Mentol, Eucaliptol, y combinaciones comerciales de estas sustancias que además pueden incluir Etanol, Bicarbonato, y Cloruro de Sodio. Los controles negativos fueron usualmente agua, agua destilada, el buffer PBS, el medio de cultivo usado, o nada.

Los resultados de cada estudio se detallan en la **Tabla 4.1**. En general, 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. En general los resultados se expresan como títulos virales absolutos luego de la exposición como log₁₀ del número de unidades formadora de placas (UFP por mL) o de la dosis infectiva media de cultivos celulares (CCID₅₀ por ml); o como la reducción en el log₁₀ de dichos parámetros comparado con un control, o con los valores previos a la exposición. Algunos estudios presentan esta reducción como % respecto al número absoluto. Además de la reducción de títulos, un estudio (Jain et al., 2021) reporta el cambio en el umbral de ciclos del RT-PCR necesarios para la detección del virus, y otro estudio (Schütz et al., 2021) reporta la concentración inhibidora media de las soluciones usadas. Un solo estudio (Xu et al., 2021) no reportó la reducción en títulos virales, y en cambio reportó % de reducción de intensidad de fluorescencia de los virus marcados con la proteína mNeonGreen luego de exposición a las sustancias.

En general, se encontraron 11 estudios que evaluaron soluciones conteniendo PVP-I (Anderson et al., 2020; Bidra et al., 2020a, 2020b; Frank et al., 2020; Hassandarvish et al., 2020; Jain et al., 2021; Liang et al., 2020; Meister et al., 2020; Meyers, Robison, et al., 2021; Pelletier, Tessema, Frank, Brown, et al., 2021; Xu et al., 2021). De ellos, 10 reportaron muy alta eficacia reduciendo la presencia del virus. El estudio restante (Liang et al., 2020) encontró gran actividad en casi todas las preparaciones y concentraciones de PVP-I gel, excepto de la formulación al 1% disuelto al 9% que produjo una reducción relativamente baja a los 30 segundos (1.2 log₁₀).

Respecto a las soluciones de CHX, se encontraron 05 estudios (Jain et al., 2021; Koch-Heier et al., 2021; Komine et al., 2021; Meister et al., 2020; Xu et al., 2021). Un estudio encontró inactivación viral de 99.9% a más (Jain et al., 2021), mientras que otro (Xu et al., 2021) reportó 70% de reducción

a una dilución del 1.5%, e inactivación completa al 50% de concentración. Por otro lado, dos estudios encontraron una reducción baja (Komine et al., 2021; Meister et al., 2020), y otro (Koch-Heier et al., 2021) ningún efecto.

El peróxido de hidrogeno fue evaluado en 05 estudios (Bidra et al., 2020a; Koch-Heier et al., 2021; Meister et al., 2020; Meyers, Robison, et al., 2021; Xu et al., 2021). Dos estudios encontraron gran actividad de las soluciones (Bidra et al., 2020a; Xu et al., 2021); otros dos estudios encontraron una reducción moderada de los títulos virales (Meister et al., 2020; Meyers, Robison, et al., 2021), y un estudio reportó no actividad (Koch-Heier et al., 2021).

El amonio cuaternario Cloruro de cetilpiridinio fue evaluado por dos estudios que encontraron gran actividad reduciendo los títulos virales (Koch-Heier et al., 2021; Komine et al., 2021). Las carrageninas también fueron evaluadas en dos estudios: uno encontró gran actividad (Bansal et al., 2020); y el otro estudio no encontró un efecto viralicida diferente al de buffer control, en cambio sí encontró efecto evitando que el cultivo se infectara (Schütz et al., 2021). Los resultados para las otras sustancias evaluadas o preparaciones comerciales se aprecian en la **Tabla 4.1**.

4.2. Eficacia de Enjuagues naso-oro-faríngeos mejorando los desenlaces clínicos y laboratoriales de pacientes con COVID-19

Se incluyeron 3 ensayos no controlados (Gottsauner et al., 2020; Martinez Lamas et al., 2020; Yoon et al., 2020), 6 ensayos clínicos aleatorizado (ECA) abiertos (Avhad et al., 2020; Guenezan et al., 2021; Huang & Huang, 2021; Kimura et al., 2020; Nurul Azmawati Mohamed et al., 2020; Ramalingam et al., 2020) (ver **Tabla 4.2**), y 2 revisiones sistemáticas (Burton, Clarkson, Goulao, Glenny, McBain, Schilder, et al., 2020; Burton, Clarkson, Goulao, Glenny, McBain, Webster, et al., 2020) (ver **Tabla 4.3**). 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; por lo que también serán mencionadas en la siguiente sección (IV.3). La primera revisión sistemática citada (Burton, Clarkson, Goulao, Glenny, McBain, Schilder, et al., 2020) se enfocó específicamente en pacientes con COVID-19 sometidos a procedimientos generadores de aerosoles; mientras que la siguiente citada (Burton, Clarkson, Goulao, Glenny, McBain, Webster, et al., 2020) evaluó pacientes con COVID-19 en general. La primera revisión citada no encontró estudios concluidos a la fecha de su búsqueda (junio 1, 2020); solamente 3

estudios en progreso, de los cuales 2 eran ECAs. La segunda revisión citada tampoco encontró estudios concluidos a la fecha de su búsqueda (junio 1, 2020); solamente 16 estudios en progreso, de los cuales 14 eran ECAs.

4.2.1. Eficacia en la Reducción de la carga viral y/o títulos virales en pacientes con COVID-19

Se encontraron 07 publicaciones que tuvieron como desenlace la negativización del RT-PCR o la reducción de la carga viral. De estos 04 fueron ECAs abiertos (Avhad et al., 2020; Guenezan et al., 2021; Huang & Huang, 2021; Nurul Azmawati Mohamed et al., 2020), y 03 ensayos no controlados (Gottsauer et al., 2020; Martinez Lamas et al., 2020; Yoon et al., 2020). En estos estudios se evaluó el uso de PVP-I, CHX, H₂O₂, Dióxido de Cloro, una combinación comercial, y agua corriente.

En los ensayos no controlados: Un estudio (Gottsauer et al., 2020) evaluó 12 pacientes hospitalizados no severos con COVID-19 y encontró que no hubo reducción de la carga viral en cavidad oral luego de 30 minutos de realizar gárgaras con peróxido de hidrogeno. Otro (Martinez Lamas et al., 2020) evaluó 4 pacientes con PCR persistente para SARS-CoV-2; luego de enjuague bucal con PVP-I al 1%, la carga viral cayó significativamente en la saliva de 2 pacientes. Finalmente Yoon (Yoon et al., 2020) encontró en dos pacientes hospitalizados, que luego de gárgaras con CHX al 0.12%, la carga viral bajó transitoriamente en ambos por dos horas, pero luego subió a las 4 horas.

En los ECAs: El estudio de Avhad (Avhad et al., 2020) comparó 20 pacientes con COVID-19 usando enjuagues bucales de dióxido de cloro, contra 20 pacientes usando enjuagues bucales de clorhexidina al 0.2%. A la semana 60% había negativizado en el primer grupo y 40% en el segundo, sin ser estadísticamente significativo. El estudio de Guenezan (Guenezan et al., 2021) comparó 12 pacientes ambulatorios con COVID-19 que recibieron gárgaras, enjuagues bucales, pulverización nasal y ungüento nasal de PVP-I por 5 días contra 12 controles que recibieron manejo usual. La diferencia relativa de medias de reducción de carga viral al día 1 fue 75% para la intervención y 32% para el grupo control; sin embargo sus intervalos de confianza se cruzan, por lo que esta diferencia no fue significativa. Mohamed et al (Nurul Azmawati Mohamed et al., 2020) comparó cuatro grupos de 5 pacientes recibiendo PVP-I, una combinación comercial, agua corriente, y no intervención. El porcentaje de pacientes con RT-PCR positivo en naso-oro-faringe fue 0% en el grupo de PVP-I a los 4, 6 y 12 días luego de iniciada la intervención; siendo las diferencias estadísticamente significativas comparadas al control. No reportó significancia estadística para las otras intervenciones.

El ECA más grande (Huang & Huang, 2021) incluyó una muestra importante de 294 pacientes hospitalizados con COVID-19 no severo. En un análisis comparó 66 pacientes usando enjuague bucal de CHX al 0.12% por 4 días versus manejo usual, encontrando que finalizada la intervención, el 37.9% eran positivos para RT-PCR en la orofaringe comparado con 94.5% en el grupo control. En

otro análisis comparó 93 pacientes usando el mismo enjuague bucal más spray de CHX en la orofaringe 3 veces/día por 4 días versus manejo usual, encontrando que al final de la intervención solo 14.0% eran positivos para RT-PCR en orofaringe comparado con 93.8% en el grupo control. Ambas diferencias fueron estadísticamente significativas.

De estos 07 estudios, 05 no mencionan si hubo o no eventos adversos. El estudio de Huang (Huang & Huang, 2021) reportó que no hubo eventos adversos con el uso de CHX. Por otro lado Guenezan (Guenezan et al., 2021) reportó que todos los 12 pacientes que recibieron la intervención con PVP-I tuvieron alza de TSH, y 5 de ellos sobre el límite normal; sin embargo todos volvieron a la normalidad 7-12 días después de la intervención.

4.2.2. Eficacia en la Reducción de síntomas en pacientes con COVID-19

Se encontraron 02 publicaciones al respecto (Kimura et al., 2020; Ramalingam et al., 2020), ambos ECAs y probando solución salina hipertónica. El primero (Kimura et al., 2020) enroló 45 pacientes ambulatorios con COVID-19 confirmado. Comparó 14 pacientes que recibieron irrigación nasal con solución salina hipertónica (HTS), 14 pacientes con solución hipertónica más surfactante (HTSS), y 17 personas sin intervención. Encontró que la duración de síntomas fue menor en ambos grupos intervención, pero sin ser la diferencia significativa (HTS 10 días, HTSS 10 días, control 14 días; $p=0.16$). El otro estudio (Ramalingam et al., 2020) fue un análisis post-hoc de un ECA previamente realizado en pacientes con infección respiratoria alta. Incluyó 15 pacientes que tuvieron infección por coronavirus en el ECA original, aunque ninguno había sido SARS-CoV-2. De ellos, 7 pacientes recibieron la intervención consistente en irrigación nasal más gárgaras con salino hipertónico, y 8 tuvieron cuidado usual. Encontró que la duración de enfermedad fue menor en el grupo intervención, siendo la diferencia casi significativa (5.6 días vs 8.1 días; $p=0.054$). Ninguno de estos estudios menciona si hubo o no eventos adversos.

4.2.3. Eficacia en la Reducción de hospitalizaciones en pacientes con COVID-19

Se encontró una publicación ya mencionada en el acápite IV.2.1 (Guenezan et al., 2021). Este estudio comparó 12 pacientes ambulatorios con COVID-19 que recibieron gárgaras, enjuagues bucales, pulverización nasal y ungüento nasal de PVP-I por 5 días contra 12 controles que recibieron manejo usual. Además de la reducción en carga viral, el autor reporta que no hubo hospitalizaciones en ninguno de los dos grupos.

4.2.4. Eficacia en la Reducción de admisiones a UCI en pacientes con COVID-19

No se encontró publicaciones al respecto.

4.2.5. Eficacia en la Reducción de fallecimientos en pacientes con COVID-19

No se encontró publicaciones al respecto.

4.3. 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 **Tabla 4.4**). Además se identificaron dos revisiones sistemáticas ya mencionadas (Burton, Clarkson, Goulao, Glenny, McBain, Schilder, et al., 2020; Burton, Clarkson, Goulao, Glenny, McBain, Webster, et al., 2020), las cuales evaluaron estudios sobre el uso de enjuagues naso-oro-faríngeos en pacientes como prevención para los trabajadores de salud (ver **Tabla 4.3**).

4.3.1. Población general

No se encontró publicaciones al respecto.

4.3.2. Personal de Salud

Se encontró un estudio (Huang & Huang, 2021) ya mencionado en la sección anterior (IV.2). Además de evaluar pacientes, el estudio incluyó 14 enfermeras y un médico que atendían pacientes COVID-19, pero que aún no tenían la enfermedad. Para este componente del estudio, no se tuvo un brazo control. Durante los siete meses que duró el estudio, realizaron enjuagues bucales con CHX al 0.12% mas 3 spray de CHX en la orofaringe dos veces al día. Los autores reportan que ninguno desarrolló infección por SARS-CoV-2 ni presentaron eventos adversos; mientras que la incidencia acumulada de infecciones en personal de salud de sus hospitales durante el mismo periodo fue casi 50%.

Las dos revisiones sistemáticas encontradas (**Tabla 3.3**) 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. La primera revisión sistemática citada (Burton, Clarkson, Goulao, Glenny, McBain, Schilder, et al., 2020) se enfocó específicamente en trabajadores de salud que atienden a pacientes con COVID-19 sometidos a procedimientos generadores de aerosoles; mientras que la otra (Burton, Clarkson, Goulao, Glenny, McBain, Webster, et al., 2020) evaluó trabajadores de salud que atienden pacientes con COVID-19 en general. La primera revisión citada no encontró estudios concluidos a la fecha de su búsqueda (junio 1, 2020); solamente 3 estudios en progreso, de los cuales 2 eran ECAs. La segunda revisión citada tampoco encontró estudios concluidos a la fecha de su búsqueda (junio 1, 2020); solamente 16 estudios en progreso, de los cuales 14 eran ECAs.

V. CONCLUSIONES

- 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.
- Los estudios evaluaron diferentes preparaciones acuosas de enjuagues bucales, gárgaras faríngeas, lavados nasales, y espray nasales/orales. Los componentes incluyeron Iodo-povidona (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, y combinaciones comerciales que además pueden incluir Etanol, Bicarbonato, y Cloruro de Sodio.
- Quince estudios in vitro evaluaron eficacia para reducir títulos virales en cultivos celulares. 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 moderada actividad, y uno ningún efecto. Para las otras sustancias, hubo dos o menos estudios in vitro.
- Hubo siete estudios clínicos que evaluaron reducción de títulos virales en pacientes COVID-19. Tres fueron no controlados con muy pocos pacientes.
- De los cuatro ECAs, uno encontró 60% reducción del virus en orofaringe a la semana de usar enjuagues de dióxido de cloro, y 40% con CHX, sin ser la diferencia significativa. Otro ECA en pacientes ambulatorios, encontró mayor reducción luego de un día usando enjuagues naso-orofaríngeos de PVP-I; pero la diferencia no fue significativa y hubo incremento de TSH en todo el grupo intervención. Un ECA encontró que PVP-I tuvo menos porcentaje de PCR positivos que los controles a los 4, 6 y 12 días en pacientes asintomáticos. El ECA más grande encontró un menor porcentaje de pacientes con PCR positivo luego de recibir 4 días de enjuagues bucales, o de enjuagues más espray orofaríngeo de CHX, sin observar eventos adversos.
- Dos ECAs hechos en pocos pacientes sobre la duración de síntomas por coronavirus, evaluaron el efecto de irrigación nasal más gárgaras de salino hipertónico. Si bien ambos encontraron una duración menor en el grupo intervención, estas diferencias no fueron significativas.
- Uno solo de los ECAs evaluó número de hospitalizaciones en pacientes ambulatorios, siendo cero tanto en los que recibieron intervención con PVP-I como los que no. No se encontraron

publicaciones que evaluaran el efecto de enjuagues naso-oro-faríngeos sobre el número de admisiones a UCI o fallecimientos en pacientes con COVID-19.

- El ECA ya mencionado que encontró eficacia de CHX reduciendo positividad en pacientes; también incluyó a 15 trabajadores de salud. Ellos usaron enjuagues bucales más spray oro-faríngeo de CHX en forma diaria durante los 7 meses del estudio. Encontraron que ninguno desarrolló COVID-19, pero no hubo un brazo control para hacer una comparación adecuada.
- Las dos revisiones sistemáticas buscaron efectos sobre desenlaces en pacientes con COVID-19, y efectos previniendo la infección por SARS-CoV-2 en los trabajadores de salud que los atienden. Una revisión se enfocó solo en pacientes sometidos a procedimientos generadores de aerosoles; mientras que la otra evaluó pacientes en general. Ninguna encontró estudios concluidos a la fecha de su búsqueda (junio 1, 2020).
- En conclusión, PVP-I parece ser eficaz reduciendo los títulos virales en cultivos; mientras que la evidencia para CHX y H₂O₂ es variable. No hubo suficiente evidencia para las otras sustancias estudiadas.
- Según un único ECA con número adecuado de participantes, cuatro días usando enjuagues de CHX o enjuagues más spray de CHX es eficaz reduciendo el porcentaje de pacientes con PCR positivo en orofaringe. La evidencia para PVP-I, dióxido de cloro, peróxido de hidrogeno fue insuficiente; y no se encontraron estudios para las otras sustancias.
- Un ECA no encontró diferencias en número de hospitalizaciones ente los usuarios de enjuagues naso-oro-faríngeos de PVP-I y controles. No hubo estudios para las otras sustancias, ni tampoco estudios evaluando ingreso a UCI o mortalidad.
- No hubo evidencia sobre eficacia de los enjuagues naso-oro-faríngeos previniendo COVID-19 en personas aún no infectadas, excepto por una serie pequeña de casos que no se infectaron durante los siete meses que usaron enjuague bucal más spray orofaríngeo de CHX.

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

RA realizó la estrategia de búsqueda, y la selección de estudios según títulos y resúmenes. DG y RA realizaron la selección de estudios a texto completo, extracción de datos, lectura crítica y redactaron la primera versión del documento. KH y NR revisaron la versión final de la revisión.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión sistemática fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

IX. REFERENCIAS

IX.1. Estudios Incluidos

1. 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>
2. 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>
3. 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>
4. 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>
5. 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>
6. 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>
7. 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>

8. 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>
9. Gottsauner, M. J., Michaelides, I., Schmidt, B., Scholz, K. J., Buchalla, W., Widbiller, M., Hitzenbichler, F., Ettl, T., Reichert, T. E., Bohr, C., Vielsmeier, V., & Cieplik, F. (2020). A prospective clinical pilot study on the effects of a hydrogen peroxide mouthrinse on the intraoral viral load of SARS-CoV-2. *Clinical Oral Investigations*, 24(10), 3707–3713. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03549-1>
10. Guenezan, J., Garcia, M., Strasters, D., Jousselin, 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>
11. 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>
12. 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>
13. 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
14. 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>
15. 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>
16. Komine, 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>
17. 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>
18. 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*

19. 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>
20. 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>
21. 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>
22. 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>
23. 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>
24. 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>
25. 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>
26. 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>

IX.2. Estudios Excluidos

27. Abdelhadi, S., Ruszczak, Z., & Schwartz, R. A. (2021). COVID-19: Topical agents and therapeutic prevention of nasal viral acquisition. *Dermatologic Therapy*, 34(1), e14454. <https://doi.org/10.1111/dth.14454>
28. Abdulrab, S., Geerts, G., Alkadasi, B., Al-maweri, S., Halboub, E., & Alhadainy, H. (2020). Statins-based prophylactic mouthwash and nasal spray may protect against coronavirus disease 2019. *New Microbes and New Infections*, 37((Abdulrab) Madinat Khalifa Health Centre, Primary Health Care Corporation, Doha, Qatar), 100751. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100751>

29. Baker, N., Williams, A. J., Tropsha, A., & Ekins, S. (2020). Repurposing Quaternary Ammonium Compounds as Potential Treatments for COVID-19. *Pharmaceutical Research*, 37(6), 104. <https://doi.org/10.1007/s11095-020-02842-8>
30. Baruah, B. (2021). Could Simultaneous Nasal and Oral Irrigation Be a Nontherapeutic Tool against SARS-CoV-2? *ACS Chemical Neuroscience*, 12(1), 2–4. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00740>
31. 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>
32. 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>.
33. 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>
34. 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>
35. 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>
36. 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>
37. 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>
38. 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>
39. 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
40. 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>

41. 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>
42. Chorney, S. R., Rizzi, M. D., & Dedhia, K. (2020). Considerations for povidone-iodine antiseptics in pediatric nasal and pharyngeal surgery during the COVID-19 pandemic. *American Journal of Otolaryngology*, 41(6), 102737. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102737>
43. Ciprandi, G., & Aragona, S. E. (2020). Non-pharmacological remedies for upper respiratory diseases in the pandemic covid-19 era. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 34(6 Supplement 1), 41–49.
44. Costa, J. C. R. da, Martins, M. A. T. S., & Rodrigues, L. V. (2020). O cuidado no atendimento às crianças no consultório odontológico frente à pandemia da COVID-19. *Arq. odontol*, 56, 1–9. LILACS.
45. Davidson, B. L., Tapson, V. F., Irwin, R. S., French, C. L., Elliott, C. G., & Levi, M. (2021). Pharyngeal Antisepsis to Reduce COVID-19 Pneumonia. *American Journal of Medicine*, 134(3), 297–298. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.12.001>
46. de Toledo Telles-Araujo, G., Caminha, R. D. G., da Silva Santos, P. S., Kallas, M. S., & Sipahi, A. M. (2020). Potential mouth rinses and nasal sprays that reduce SARS-CoV-2 viral load: What we know so far? *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 75((de Toledo Telles-Araujo, Caminha, da Silva Santos) Departamento de Cirurgia Estomatologia, Patologia e Radiologia, Escola de Odontologia de Bauru (FOB-USP), Universidade de Sao Paulo, BR, Bauru, Brazil), e2328. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e2328>
47. Filho, J. M. P., Spanemberg, J. C., & Cardoso, J. A. (2020). Coronavirus pandemic: Is H2O2 mouthwash going to overcome the chlorhexidine in dental practices? *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, (Filho) Postgraduate Program in Health and Dentistry, School of Dentistry, Federal University of Bahia, BA. Periodontics training in Metropolitan Union of Education and Culture of Lauro de Freitas, Bahia. Department of Periodontics of UNIME in Salvador, Salvador, Bahia, Brazil. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2020.11.001>
48. Gercina, A. C., de Souza Amorim, K., Pagaduan, R., de Almeida Souza, L. M., & Groppo, F. C. (2020). What is the best mouthrinse against Coronaviruses? *Oral Surgery*. <https://doi.org/10.1111/ors.12549>
49. Guo, J., Xie, H., & Wu, H. (2020). Preventive Measures for COVID-19 in Dental Treatments. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, (Guo) Changsha Stomatological Hospital, No. 389 Youyi Road, Tianxin District, Changsha, Hunan Province, China. Email:540009728@qq.com, 1–13. <https://doi.org/10.1017/dmp.2020.409>
50. Haschke, D., & Stahlmann, R. (2020). Mouthwashes against COVID-19: What is known about effectiveness and toxicology of aseptic mouthwashes. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 160(50). <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2020/daz-50-2020/mundspuelungen-gegen-covid-19>

51. Huijghebaert, S., Hoste, L., & Vanham, G. (2021). Essentials in saline pharmacology for nasal or respiratory hygiene in times of COVID-19. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1–19. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03102-3>
52. 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>
53. Jungmayr, P. (2020). Gargling for the prevention of COVID-19?: Mouthwash solutions reduce viral load. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 160(34), 28.
54. Kelly, N., Nic Iomhair, A., & McKenna, G. (2020). Can oral rinses play a role in preventing transmission of Covid 19 infection? *Evidence-Based Dentistry*, 21(2), 42–43. <https://doi.org/10.1038/s41432-020-0099-1>
55. Khan, F. R., Kazmi, S. M. R., Iqbal, N. T., Iqbal, J., Ali, S. T., & Abbas, S. A. (2020). A quadruple blind, randomised controlled trial of gargling agents in reducing intraoral viral load among hospitalised COVID-19 patients: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 21(1), 785. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04634-2>
56. 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>
57. 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>
58. Kircher, W. (2020). Gargling against corona infections?: Spraying antiseptic solutions seems to be more successful. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 160(41), 52.
59. Maurya, R. K., Singh, H., Kapoor, P., Sharma, P., & Srivastava, D. (2021). Povidone-Iodine preprocedural rinse—An evidence-based second line defence against SARS-CoV-2 in dental healthcare. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, (Maurya) Central Government Dental Unit, Nagaland, India, 1–8. <https://doi.org/10.1017/ice.2021.90>
60. Mendez, J., & Villasanti, U. (2020). Use of povidone as a mouthrinse to decrease the viral load of Covid-19 before dental care: Review of the literature. *American Journal of Dentistry*, 33(5), 248–250.
61. Mohamed, N.A., Ahmad Zainol Hady, A., Isahak, I., & Abdul Aziz, A. H. (2020). Could antiseptic gargling prevent COVID-19? *Tropical Biomedicine*, 37(4), 1141–1145. <https://doi.org/10.47665/tb.37.4.1141>
62. Momeni, G. (2020). Prevention of COVID-19 infection with emphasizing on abluion. *Journal of Isfahan Medical School*, 38(573), 286–288. <https://doi.org/10.22122/jims.v38i573.13083>
63. Moosavi, M.-S., Aminishakib, P., & Ansari, M. (2020). Antiviral mouthwashes: Possible benefit for COVID-19 with evidence-based approach. *Journal of Oral Microbiology*, 12(1), 1794363. <https://doi.org/10.1080/20002297.2020.1794363>

64. O'Donnell, V. B., Thomas, D., Stanton, R., Maillard, J.-Y., Murphy, R. C., Jones, S. A., Humphreys, I., Wakelam, M. J. O., Fegan, C., Wise, M. P., Bosch, A., & Sattar, S. A. (2020). Potential Role of Oral Rinses Targeting the Viral Lipid Envelope in SARS-CoV-2 Infection. *Function* (Oxford, England), 1(1), zqaa002. <https://doi.org/10.1093/function/zqaa002>
65. Ortega, K. L., Rech, B. O., El Haje, G. L. C., Gallo, C. B., Pérez-Sayáns, M., & Braz-Silva, P. H. (2020). Do hydrogen peroxide mouthwashes have a virucidal effect? A systematic review. *The Journal of Hospital Infection*, 106(4), 657–662. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.10.003>
66. Panta, P., Chatti, K., & Andhavarapu, A. (2021). Do saline water gargling and nasal irrigation confer protection against COVID-19? *Explore*, 17(2), 127–129. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2020.09.010>
67. Pattanshetty, S., Narayana, A., & Radhakrishnan, R. (2021). Povidone-iodine gargle as a prophylactic intervention to interrupt the transmission of SARS-CoV-2. *Oral Diseases*, 27(S3), 752–753. <https://doi.org/10.1111/odi.13378>
68. Proctor, P. (2020). Tempol Treatment of Covid-19. *Free Radical Biology and Medicine*, 159(Supplement 1), S95. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.245>
69. Radulesco, T., Michel, J., & Lechien, J. R. (2021). Nasal Saline Irrigations in the COVID-19 Pandemic. *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 147(2), 218. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.4326>
70. Radulesco, T., Michel, J., Saussez, S., Lechien, J. R., & Hopkins, C. (2021). Safety and Impact of Nasal Lavages During Viral Infections Such as SARS-CoV-2. *Ear, Nose and Throat Journal*, 100(2_suppl), 188S-191S. <https://doi.org/10.1177/0145561320950491>
71. Singh, S., Sharma, N., Singh, U., Singh, T., Mangal, D. K., & Singh, V. (2020). Nasopharyngeal wash in preventing and treating upper respiratory tract infections: Could it prevent COVID-19? *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society*, 37(3), 246–251. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_241_20
72. Stathis, C., Victoria, N., Loomis, K., Nguyen, S. A., Eggers, M., Septimus, E., & Safdar, N. (2021). Review of the use of nasal and oral antiseptics during a global pandemic. *Future Microbiology*, 16(2), 119–130. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0286>
73. Suchitra, M. R., & Parthasarathy, S. (2020). Partha's new techniques to counter corona virus—The usefulness of camphor vapour and mandl's paint. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 11(Special Issue 1), 472–474. <https://doi.org/10.26452/ijrps.v11iSPL1.2822>
74. Tovani-Palone, M. R., & Shamsoddin, E. (2021). Use of mouthwashes in the management of COVID-19 patients in intensive care units: Recommendations and current evidence. *Einstein* (Sao Paulo, Brazil), 19((Tovani-Palone) Faculdade de Medicina de Ribeirao Preto, Universidade de Sao Paulo, Ribeirao Preto, Brazil), eCE6419. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2021CE6419
75. Tsai, C.-L., & Wu, P.-C. (2020). Possible beneficial role of throat gargling in the coronavirus disease pandemic. *Public Health*, 185((Tsai) Department of Dentistry, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung, Taiwan (Republic of China)), 45–46. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.05.055>

76. Vergara-Buenaventura, A., & Castro-Ruiz, C. (2020). Use of mouthwashes against COVID-19 in dentistry. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 58(8), 924–927. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.08.016>
77. Vofo, G., Gross, M., & Brodie, R. (2020). Nasal lavage containing Angiotensin-Converting Enzyme-2 agonist can prevent and reduce viral load in COVID-19. *Medical Hypotheses*, 144((Vofo, Gross) Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Hadassah Hebrew-University Medical Center, Jerusalem, Israel), 110207. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110207>
78. Warabi, Y., Tobisawa, S., Kawazoe, T., Murayama, A., Norioka, R., Morishima, R., Inoue, T., Shimizu, T., & Takahashi, K. (2020). Effects of oral care on prolonged viral shedding in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Special Care in Dentistry: Official Publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*, (Warabi, Tobisawa, Kawazoe, Murayama, Norioka, Morishima, Inoue, Shimizu, Takahashi) Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Tokyo, Japan. <https://doi.org/10.1111/scd.12498>
79. Zastrow, K. (2020a). Gargling against COVID-19: It depends on the mixing ratio. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 160(45), 92.
80. Zastrow, K. (2020b). “Gargling and rinsing every third day!”: Prophylactic mucosal disinfection is supposed to help against COVID-19. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 160(44). <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2020/daz-44-2020/gurgeln-und-spuelen-jeden-dritten-tag>

IX.3. Otros Estudios Citados

81. Ebrahim, S. H., Gozzer, E., Ahmed, Y., Imtiaz, R., Ditekemena, J., Rahman, N. M. M., Schlagenhaut, 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>
82. 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>
83. 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>
84. 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>

85. 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>
86. 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>
87. 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>
88. 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>
89. 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>
90. 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>
91. 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>
92. 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>

X. ANEXOS

ANEXO 01. Estrategia de búsqueda

Base: MEDLINE/OVID		
Fecha: 26 de abril de 2021		
1	("Coronavirus Infections"[MeSH Terms]) AND (fha[Filter])	54 682
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])	493 234
3	(1 OR 2) AND (fha[Filter])	495 010
4	("Mouthwashes"[MeSH Terms]) AND (fha[Filter])	5 327
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])	17 084
6	("Nasal Lavage"[MeSH Terms]) AND (fha[Filter])	1 322
7	("nasal lavage" [Title/Abstract] OR "nasal lavag*" [Title/Abstract] OR "nasal irrigation" [Title/Abstract] OR "nasal irrigat*" [Title/Abstract]) AND (fha[Filter])	1 933
8	(4 OR 5 OR 6 OR 7) AND (fha[Filter])	21 662
9	(3 AND 8) AND (fha[Filter])	485
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 "azadirachta" [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])	415 917
11	(9 AND 10) AND (fha[Filter])	104

Base: EMBASE/OVID		
Fecha: 26 de abril de 2021		
1	"Coronavirus Infections"/ or "Coronavirus Infection"/	7223
2	Coronavirinae/ or Coronavirus/ or exp Betacoronavirus/	36479
3	((corona* or coron*) adj1 (virus* or viral* or virinae*)).kw,tw.	2639
4	(coronavirus* or coronovirus* or coron?virinae* or "2019-nCoV" or 2019nCoV or 2019-CoV or nCoV2019 or "nCoV-2019" or "COVID-19" or COVID19 or "CORVID-19" or CORVID19 or "WN-CoV" or WNCov or "HCoV-19" or HCoV19 or CoV or "2019 novel*" or Ncov or "n-cov" or "SARSCoV- 2" or "SARSCoV-2" or "SARSCoV2" or "SARS-CoV2" or SARSCov19 or "SARS-Cov19" or "SARSCov-19" or "SARS-Cov-19" or SARSr-cov or Ncover or Ncorona* or Ncorono* or NcovWuhan* or NcovHubei* or NcovChina* or NcovChinese* or Wuhan virus* or novel CoV or CoV 2 or CoV2 or betacoron?vir*).kw,tw.	137327
5	1 or 2 or 3 or 4	142656
6	mouthwashes.mp. or mouthwash/	5452
7	collutorium.mp.	4
8	collutory.mp.	11
9	colutory.mp.	4
10	gargling.mp.	344
11	gargle.mp. or gargle/	709
12	gargle*.mp.	833
13	rinse.mp.	7483
14	rinsing.mp.	6542
15	mouthrinse.mp. or mouthwash/	5660
16	"mouth bath".mp.	1
17	"mouth baths".mp.	5
18	swish.mp.	176
19	swish*.mp.	345
20	trill.mp.	193
21	trill*.mp.	3883
22	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	22611
23	"nasal lavage".mp.	3103
24	"nasal lavag* ".mp.	3249
25	"nasal irrigation".mp. or nasal lavage/	1737
26	"nasal irrigat* ".mp.	533
27	22 or 23 or 24 or 25 or 26	25997
28	5 and 27	235

Base: LILACS		
Fecha: 26 de marzo de 2021		
1	Title, abstract, subject: (coronavirus OR "coronavirus infection") AND (mouthwash OR "nasal lavage")	2

Base: Cochrane		
Fecha: 26 de marzo de 2021		
1	"Coronavirus" OR "Coronavirus Infections" in Title Abstract Keyword AND "Mouthwashes" OR "Nasal Lavages" in Title Abstract Keyword	4

Anexo 02. Flujograma de selección de estudios

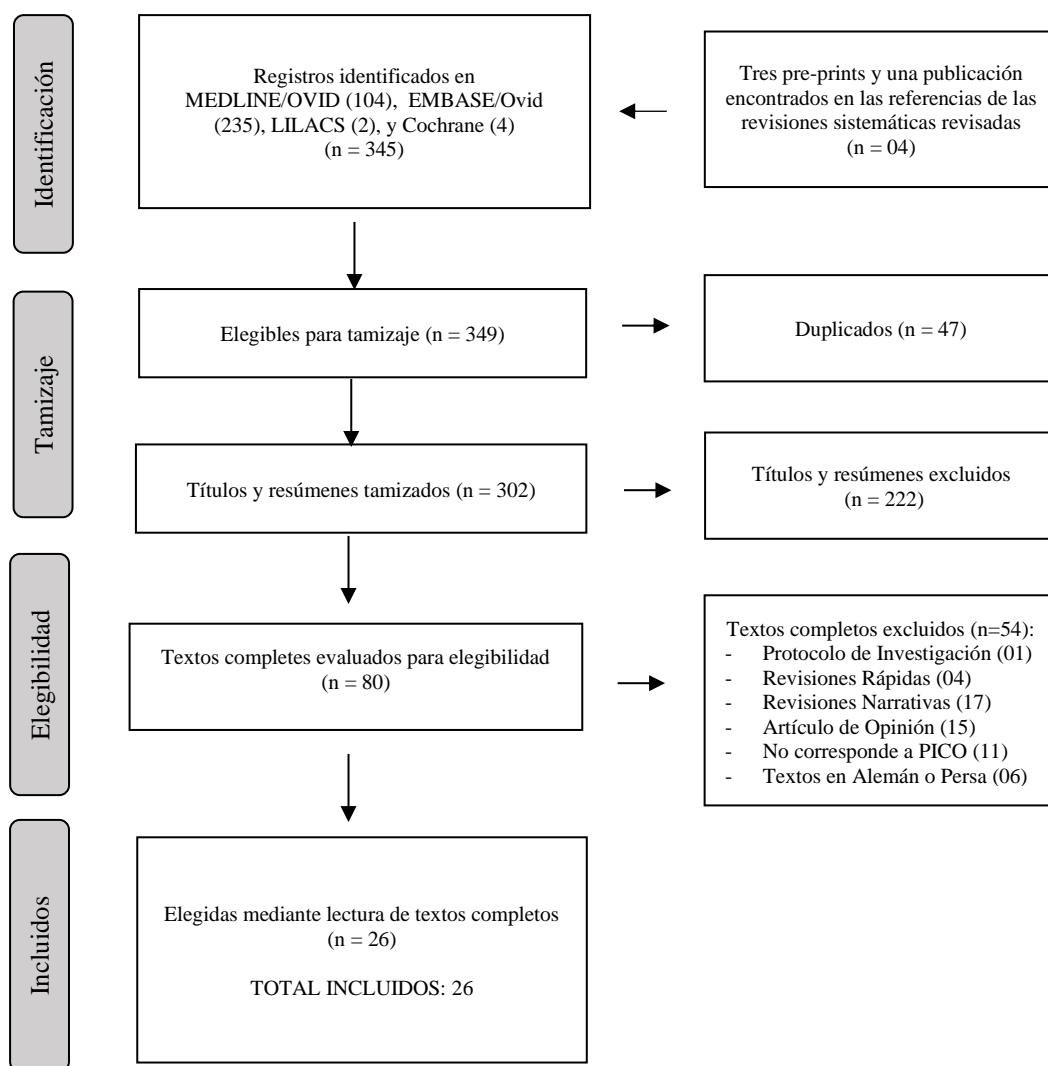


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios. Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Medicine. 21 de julio de 2009;6(7):e1000097.

Anexo 03. Lista de Estudios Excluidos

N°	Estudio	Año	Tipo de Artículo	Razón de EXCLUSION
01	(Abdelhadi et al., 2021)	2021	Revisión Narrativa	Solo contiene datos preclínicos en forma narrativa
02	(Abdulrab et al., 2020)	2020	Carta al editor	Artículo de Opinión
03	(Baker et al., 2020)	2020	Perspectiva	Artículo de Opinión
04	(Baruah, 2021)	2021	Perspectiva	Artículo de Opinión
05	(Benegiamo et al., 2021)	2021	Carta al editor	Artículo de Opinión
06	(Benson et al., 2021)	2021	Revisión Narrativa	Solo contiene datos preclínicos en forma narrativa
07	(Blasi, 2020)	2020	Carta al editor	Artículo de Opinión
08	(Buchanan et al., 2020)	2020	Estudio de factibilidad	Analiza solo factibilidad. Publicado como resumen de congreso
09	(Carrouel et al., 2020)	2020	Revisión Narrativa	Solo contiene datos preclínicos en forma narrativa para diferentes virus
10	(Carrouel et al., 2021)	2021	Revisión Narrativa	Solo contiene datos preclínicos en forma narrativa para diferentes virus
11	(Caruso et al., 2020)	2020	Revisión Rápida	Establece que solo encontró estudios preclínicos
12	(Casale et al., 2020)	2020	Carta al editor	Artículo de Opinión
13	(Castro-Ruiz & Vergara-Buenaventura, 2020)	2020	Revisión Narrativa	Solo contiene datos preclínicos en forma narrativa
14	(Cavalcante-Leão et al., 2021)	2021	Revisión Sistemática	Encontró dos estudios, uno sobre MERS-CoV y el otro sobre SARS-CoV-1, los cuales son criterios de exclusión
15	(Chopra et al., 2021)	2021	Revisión Rápida	Encontró 4 estudios preclínicos incluidos en esta revisión
16	(Chorney et al., 2020)	2020	Revisión Narrativa	Solo contiene datos preclínicos en forma narrativa y características de los antisépticos
17	(Ciprandi & Aragona, 2020)	2020	Revisión Narrativa	Revisa características de los posibles enjuagues
18	(Costa et al., 2020)	2020	Revisión Narrativa	Revisa medidas de bioseguridad en niños atendidos en odontología
19	(Davidson et al., 2021)	2021	Comunicación breve	Artículo de Opinión
20	(de Toledo Telles-Araujo et al., 2020)	2020	Revisión Rápida	Encontró 6 estudios preclínicos incluidos en esta revisión
21	(Filho et al., 2020)	2020	Carta al editor	Artículo de Opinión
22	(Gercina et al., 2020)	2020	Carta al editor	Artículo de Opinión
23	(Guo et al., 2020)	2020	Comunicación breve	Describe las medidas de bioseguridad de su institución
24	(Haschke & Stahlmann, 2020)	2020	NA	Texto en alemán
25	(Huijghebaert et al., 2021)	2021	Revisión Narrativa	Revisa propiedades de solución salina como antiviral pero en forma inespecífica.
26	(Jefferson et al., 2020)	2020	Revisión Sistemática	No es específico para SARS-CoV-2, sino para virus respiratorios en general
27	(Jungmayr, 2020)	2020	NA	Texto en alemán
28	(Kelly et al., 2020)	2020	Revisión Narrativa	No corresponde a ninguna pregunta PICO. Revisa características de los enjuagues.

29	(F. R. Khan et al., 2020)	2020	Protocolo de Ensayo Clínico	Estudio aun no concluido sin resultados.
30	(M. M. Khan et al., 2020)	2020	Estudio de tolerabilidad	Analiza tolerabilidad de gárgaras de Iodo-povidona a diferentes concentraciones.
31	(M. M. Khan & Parab, 2021)	2021	Estudio de factibilidad	Analiza solo factibilidad y tolerabilidad de gárgaras y gotas nasales de Iodo-povidona
32	(Kircher, 2020)	2020	NA	Texto en alemán.
33	(Maurya et al., 2021)	2021	Carta al editor	Artículo de opinión.
34	(Mendez & Villasanti, 2020)	2020	Revisión Narrativa	Solo incluye protocolos de investigación.
35	(N.A. Mohamed et al., 2020)	2020	Revisión Narrativa	Contiene en forma narrativa sobre los efectos antimicrobianos de los enjuagues.
36	(Momeni, 2020)	2020	NA	Texto en persa.
37	(Moosavi et al., 2020)	2020	Revisión Sistemática	No es específico para SARS-CoV-2, sino para virus que se encuentran en saliva.
38	(O'Donnell et al., 2020)	2020	Revisión Narrativa	Revisa las características de los enjuagues.
39	(Ortega et al., 2020)	2020	Revisión Sistemática	No es específico para SARS-CoV-2, sino para virus que se encuentran en saliva.
40	(Panta et al., 2021)	2021	Revisión Narrativa	Revisa las características del SARS-CoV-2 y la solución salina.
41	(Pattanshetty et al., 2021)	2021	Carta al editor	Artículo de opinión
42	(Proctor, 2020)	2020	Revisión Narrativa	No hay relación con ninguna de las preguntas PICO.
43	(Radulesco, Michel, & Lechien, 2021)	2021	Carta al editor	Artículo de opinión
44	(Radulesco, Michel, Saussez, et al., 2021)	2021	Revisión Narrativa	Revisa las características de los lavados nasales en las infecciones virales.
45	(Singh et al., 2020)	2020	Revisión sistemática incompleta	Población incluye toda persona con infecciones respiratorias alta, no específico para SARS-CoV-2.
46	(Stathis et al., 2021)	2021	Revisión Rápida	No es una revisión sistemática. Incluye los estudios in vitro hasta la fecha de revisión.
47	(Suchitra & Parthasarathy, 2020)	2020	Estudio Observacional	Evalúa tolerabilidad de iodo-povidona nasal, y no presenta valores numéricos.
48	(Tovani-Palone & Shamsoddin, 2021)	2021	Carta al editor	Artículo de opinión.
49	(Tsai & Wu, 2020)	2020	Carta al editor	Artículo de opinión.
50	(Vergara-Buenaventura & Castro-Ruiz, 2020)	2020	Revisión Narrativa	Revisa las características de los enjuagues, y algunos datos clínicos y preclínicos.
51	(Vofo et al., 2020)	2020	Carta al editor	Artículo de opinión.
52	(Warabi et al., 2020)	2020	Estudio Observacional	No corresponde a ninguna de las preguntas PICO. Reportan persistencia viral en dos pacientes con mala higiene oral.
53	(Zastrow, 2020a)	2020	NA	Texto en alemán.
54	(Zastrow, 2020b)	2020	NA	Texto en alemán.

Anexo 04. Características de los Estudios Incluidos

Tabla 04.1. 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 ≥ 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 ≥ 4.25 log₁₀ 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 ≥ 4.25 log₁₀ 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</p> <p>Iota-carragenina 1.7 mg/mL: reducción ≥ 3.75 log₁₀ 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 log₁₀/0.1ml). Reducción del valor log 3.0</p> <p>Etanol: títulos de virus 1.5 log₁₀/0.1ml. Reducción del valor log 2.17</p> <p>Control: títulos de virus 3.67 log₁₀/0.1ml.</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 log10/0.1ml), reducción del valor log >4.33</p> <p>H2O2 3%: títulos de virus ≤3.67 log10/0.1ml, reducción del valor log 1.33</p> <p>H2O2 1.5%: títulos de virus ≤4.0 log10/0.1ml, reducción del valor log 1.00</p> <p>Etanol: títulos de virus debajo del límite de detección (0.67 log10/0.1ml), reducción del valor log >4.33</p> <p>Control: títulos de virus 5.0 log10/0.1ml.</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 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 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 log10 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% CPC y Fluor al 0.005% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medio de cultivo control 	<p>Reducción de títulos virales luego de 30 segundos de contacto respecto al control (límite de detección 8×10^4 UFP/mL)</p>	<p>CPC al 0.05% más Clorhexidina al 0.1%: 6.7×10^6 UFP/mL (1.2 log10)</p> <p>CPC al 0.05%: 5.6×10^6 UFP/mL (0.7 log10)</p> <p>Clorhexidina al 0,1%: No reducción</p> <p>H2O2 al 1.5%: No reducción</p> <p>ViruProX®: $\geq 6.8 \times 10^6$ UFP/mL (≥ 1.9 log10)</p> <p>BacterX® pro: $\geq 8.4 \times 10^6$ UFP/mL (≥ 2.0 log10)</p>
(Komine et al., 2021)	SARS-CoV-2 (JPN/TY/WK-521) en células VeroE6/TMPRSS2 (JCRB1819)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pasta dental CPC 0.0125% ▪ Enjuague bucal: CPC al 0,05% ▪ Spray: CPC al 0,30% ▪ Enjuague bucal CHX al 0,06% + CPC al 0,05% 	<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>Spray: 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>

		<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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% 			<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>
(Liang et al., 2020)	SARS-CoV-2, USA-WA1/2020 en células Vero-76	<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) 	Títulos virales y Reducción de Título viral a los 30 segundos de contacto	<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>

					Etanol 70%: <1.7 log ₁₀ /ml, reducción 3.5 log ₁₀ a los 30 segundos Control: 4.2 log ₁₀ /ml a los 30 segundos
(Meister et al., 2020)	Tres cepas en células Vero E6: 1:SARS-CoV-2 cepa UKEssen 2:BetaCoV/Germany/Ulm/01/2020 3:BetaCoV/Germany/Ulm/02/2020	Enjuagues Bucales: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Peróxido de hidrógeno ▪ Clorhexidina digluconato / Clorhexidina ▪ Decualinio ▪ Clorhexidina digluconato ▪ PVP-I ▪ Listerine ▪ Octenidina ▪ Polihexanida 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medio de cultivo control 	Reducción del log ₁₀ de títulos virales a los 30 segundos (se lista reducción para las cepas 1,2, y 3 en ese orden)	Peróxido de hidrógeno: 0.78, 0.61, y 0.33 log ₁₀ CHX digluconato / CHX: 1.00, 0.78, y 1.17 log ₁₀ Decualinio: ≥3.11, ≥2.78, y ≥2.61 log ₁₀ CHX digluconato: 0.2%: 0.50, 0.56, y 0.50 log ₁₀ PVP-I: ≥3.11, ≥2.78, y ≥2.61 log ₁₀ Listerine: ≥3.11, ≥2.78, y ≥2.61 log ₁₀ Octenidina: 1.11, 0.78, y 0.61 log ₁₀ Polihexanida: 0.61, ≥1.78, y ≥1.61 log ₁₀
(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 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ninguno 	Reducción de los Títulos Virales a los 30 segundos, al minuto y a los 2 minutos de contacto	1% Baby Shampoo J&J: 1-3 log ₁₀ a los 30 segundos; 2-3 log ₁₀ al minuto; 3->4 log ₁₀ a los 2 minutos. Peroxide Sore Mouth: 1-2 log ₁₀ a los 30 segundos; 1-3 log ₁₀ al minuto; 1-2 log ₁₀ a los 2 minutos. Orajel Antiseptic Rinse: 1-2 log ₁₀ a los 30 segundos; 1-2 log ₁₀ al minuto; 1-2 log ₁₀ a los 2 minutos. 1.5% H2O2: 1-2 log ₁₀ a los 30 segundos; 1-3 log ₁₀ al minuto; <1 log ₁₀ a los 2 minutos. Crest ProHealth: 3-4 log ₁₀ a los 30 segundos; >4 log ₁₀ al minuto; 3->4 log ₁₀ a los 2 minutos.

		Sodio (700 mg/L) con Cloruro de Sodio (2300 mg/L)			<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 ▪ PVP-I 3.0% Enjuague bucal ▪ PVP-I 1.5% Enjuague bucal ▪ PVP-I 1.0% Enjuague bucal 	<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> <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)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ κ-Carragenina (1.2/0.4 mg/mL) ▪ i-Carragenina (1.2 mg/mL) ▪ Xylometazoline ▪ Tramazoline ▪ Metilcelulosa 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PBS 	<p>Reducción de títulos virales luego de incubación por 30 minutos</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>

	adenocarcinoma) y luego en células Vero E6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oxymetazolina 		Infección viral medida como concentración inhibitoria media (IC50) luego de 2.5 días de incubación	i- and κ-Carragenina (1.2/0.4 mg/mL): 1.3 de IC50 i-Carragenina (1.2 mg/mL): 3.1 de IC50
(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 	% reducción de intensidad de fluorescencia comparado con control luego de 24 horas.	<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 04.2. 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	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

					minutos, 1 hora, 2 horas, y 3 horas luego de enjuague	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: HCoV 229E (03) HCoV NL63 (03) 9 betacoronavirus: HCoV OC43 (01) HCoV HKU1 (08)	En las 48 horas luego de inicio de síntomas, empezar irrigación nasal y gárgaras con suero salino hipertónico (entre 2% a 3% de concentración) tantas veces como se requiera hasta 12/día mientras duren los síntomas	Cuidado usual	Duración de síntomas	7 pacientes en intervención (4 alphacoronavirus y 3 betacoronavirus); y 8 en grupo control (2 alphacoronavirus y 6 betacoronavirus) 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 04.3. 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:	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.

					<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 nasoro-faringe. <p>Otros Eventos adversos como alergia; ardor/ irritación de mucosa nasal, oral u oro faríngea; tinción prolongada de mucosas/dientes; ingestión accidental.</p>	
--	--	--	--	--	---	--

Tabla 04.4. 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	<p>14 enfermeras y un médico fueron enrolados.</p> <p>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%</p> <p>No eventos adversos fueron observados</p>