

Revisión de la literatura/ Literature Review

“Efectividad de Enjuagues bucales frente al SARS-Cov-2. Una revisión de la literatura”

Janet Román, Dara Fernández, Celeste Acosta, Carlos Rafael Invernizzi Mendoza

Carrera de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Asunción

Resumen: El objetivo del presente trabajo fue analizar la efectividad de distintos enjuagues bucales en la reducción de la carga viral del SARS-CoV-2 mediante una revisión exhaustiva de la literatura científica. Para ello, se realizaron búsquedas de artículos científicos publicados referentes al tema en PubMed, Cochrane, EMBASE, Scopus, Scielo, BVS y Google Scholar, en los años 2020 al 2021. Se seleccionaron los artículos relacionados con el uso de enjuagatorios de clorhexidina, peróxido de Hidrogeno, yodopovidona y cloruro de cetilpiridinio. La yodopovidona resultó ser eficaz en los 7 estudios analizados, el cual incluye un estudio *in vivo* con 25 pacientes, que, por el momento, es el que posee la población más representativa. La clorhexidina mostró ser efectiva en la disminución de la carga viral en 4 estudios *in vivo* publicados, sin embargo, en un estudio *in vitro* no tuvo efecto viricida suficiente. Con respecto al peróxido de hidrógeno existe una controversia, ya que se analizaron 4 estudios, los cuales demostraron su ineficacia, pero un estudio reciente en pacientes, demostró que hubo una disminución de la carga viral. El cloruro cetilpiridinio fue eficaz en los 4 estudios analizados, tanto *in vitro* como *in vivo*. La yodopovidona fue el enjuague bucal que demostró mayor efectividad en todos los estudios encontrados y en comparación con los demás colutorios. Se necesitan mayores estudios y ensayos clínicos aleatorizados con una población amplia y representativa para poder definir con certeza el nivel de efectividad que poseen cada uno de los enjuagues estudiados, en lo que refiere a la reducción de la carga viral del SARS-CoV-2. Las situaciones y condiciones clínicas de los participantes pueden tener relevancia en los resultados.

Palabras Clave: SARS-CoV-2, enjuagues bucales, COVID-19

“Effectiveness of mouthwashes against SARS-Cov-2. A review of the literature”

Abstract: The objective of this work was to analyze the effectiveness of different mouthwashes in reducing the viral load of SARS-CoV-2 through an exhaustive review of the scientific literature. To do this, we searched for scientific articles published on the subject in PubMed, Cochrane, EMBASE, Scopus, Scielo, BVS and Google Scholar, in the years 2020 to 2021. Articles related to the use of chlorhexidine, peroxide mouthwashes were selected of hydrogen, iodopovidone and cetylpyridinium chloride. Povidone-iodine was found to be effective in the 7 studies analyzed, which includes an *in vivo study* with 25 patients, which, for the moment, is the one with the most representative population. Chlorhexidine was shown to be effective in reducing viral load in 4 published *in vivo* studies; however, in an *in vitro* study it did not have a sufficient virucidal effect. Regarding hydrogen peroxide, there is a controversy, since 5 studies were analyzed, which demonstrated its ineffectiveness, but a recent study in patients showed that there was a decrease in viral load. Cetylpyridinium chloride was effective in the 4 studies analyzed, both *in vitro* and *in vivo*. Povidone-iodine was the mouthwash that showed greater effectiveness in all the studies found and in comparison with the other mouthwashes. Larger studies and randomized clinical trials are needed with a large and representative population to be able to define with certainty the level of effectiveness of each of the rinses studied, in terms of reducing the viral load of SARS-CoV-2. The clinical situations and conditions of the study participants may have relevance to the results.

Key Words: SARS-CoV-2, mouthwashes, COVID-19

Cómo referenciar este artículo/How to reference this article:
Román J, Fernández D, Acosta C, Invernizzi-Mendoza CR. Efectividad de Enjuagues bucales frente al SARS-Cov-2. Una revisión de la literatura. Rev. Cient. Odontol. UAA 2022; 4(1):33-39.

Autor Correspondiente: Carlos Rafael Invernizzi-Mendoza
Email: carlosinvernizzi@hotmail.com
Recibido en: 13/11/21
Aceptado en: 13/12/21
Documento sin conflicto de Intereses

Introducción

En diciembre de 2019, en Wuhan-China, aparecieron casos de pacientes con neumonía de etiología desconocida, se trataba de un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2 (1). En un corto periodo de tiempo, se ha extendido en varios países del mundo, convirtiéndose en una emergencia de Salud Pública global, en los cuales se ha visto desbordada la capacidad de los sistemas de salud de todo el mundo (2). El SARS-CoV-2 tiene una gran importancia en odontología ya que se encuentra dentro de las enfermedades infectocontagiosas que se transmiten por aerosoles, que son generados con frecuencia en la consulta odontológica.

El receptor celular del SARS-CoV-2 es la enzima convertidora de angiotensina (ACE2), por lo que las células que expresan ACE2 son susceptibles a la infección. Estos receptores se encuentran en gran cantidad en la cavidad oral, por lo que se considera una fuente potencial de infección. La identificación del SARS-CoV-2 en la saliva ha sugerido ser un reservorio potencial en la transmisión del COVID-19, por lo que los odontólogos se encuentran en alto riesgo de contagio al trabajar cerca de la boca y con alta generación de aerosoles (3). El virus puede detectarse en la saliva, incluso antes de que aparezcan los síntomas del COVID-19, con el consiguiente alto riesgo de transmisión del virus en pacientes asintomáticos / pre sintomáticos. La reducción de la carga viral oral podría conducir a un menor riesgo de transmisión a través de gotitas salivales o aerosoles y, por lo tanto, a evitar el contagio masivo del personal de la clínica odontológica durante la consulta (4).

El enjuague bucal es una solución que se usa para mantener la higiene bucal y para eliminar las bacterias. Los enjuagatorios bucales son un procedimiento necesario y efectivo para reducir la carga de microorganismos en aerosoles orales. Entre los más utilizados y conocidos se encuentran el peróxido de hidrógeno, yodopovidona, clorhexidina y cloruro de cetilpiridinio. (5)

El peróxido de hidrógeno, puede ser visto como un desinfectante natural porque después de su uso se descompone rápidamente en productos no tóxicos (agua y oxígeno). Un mecanismo de acción antibacteriano de este compuesto es la liberación de oxígeno después de ser descompuesto por acción enzimática de la catalasa o enzimas similares; esta liberación de oxígeno tiene efecto tóxico sobre microorganismos anaerobios y, por lo tanto, su viabilidad disminuye. Una característica importante del peróxido de hidrógeno es su alta inestabilidad. Se puede degradar por catálisis, exposición a la luz, el movimiento y la temperatura. Se ha comprobado la inactivación del SARS-CoV-2 en superficies inanimadas con el uso de peróxido de hidrógeno, aun cuando el efecto antiséptico no ha sido probado en mucosas, se presume su efectividad por los resultados ya mencionados sobre superficies inanimadas. (6)

La clorhexidina es el antiséptico estándar para la prevención de infecciones en la cavidad oral. Su forma más usada es el digluconato y las concentraciones varían desde 0,003 %, en algunos enjuagues orales, hasta el 4 %, en jabones quirúrgicos. La clorhexidina tiene una mayor sustantividad que otros productos. Una vez que se realiza un enjuague, aproximadamente el 30 % del compuesto se retiene en la cavidad oral. A bajas concentraciones es bacteriostática y a altas es bactericida. (7)

La povidona yodada (PVP-I) o yodopovidona es conocida como microbicida de amplio espectro contra bacterias, hongos, protozoos y virus; es un complejo soluble en agua (5). Está disponible en varias preparaciones para su uso como desinfectante para la piel, manos, superficies mucosas, así como para el tratamiento de heridas y aplicaciones oculares (8).

El cloruro de cetilpiridinio (CPC) es una molécula simple, barata, segura, clínicamente aprobada, ampliamente accesible, también utilizado en odontología (5). Se usa en una amplia gama de antisépticos, sin embargo su sustantividad dura de 3-5 horas, debido a su pérdida de actividad una vez absorbidos (6).

Hasta la fecha, los protocolos que se han publicado, en su mayoría, incluyen soluciones o enjuagues antisépticos, con la finalidad de disminuir la carga viral en la cavidad oral previo al tratamiento odontológico. Sin embargo, estos estudios

científicos se sustentan en recomendaciones anecdóticas o en aquellas realizados con virus de características muy diferentes o similares, sin llegar a evidencias científicas directas y concluyentes. El objetivo del presente trabajo fue analizar la efectividad de distintos enjuagues bucales en la reducción de la carga viral del SARS-CoV-2 mediante una revisión exhaustiva de la literatura científica.

Materiales y Métodos

Se realizaron búsquedas de artículos científicos publicados referentes al tema en PubMed, Cochrane, EMBASE, Scopus, Scielo, BVS y Google Scholar, en los años 2020 al 2021, solo se incluyeron artículos de revistas arbitradas e indexadas. Se seleccionaron los artículos relacionados con el uso de enjuagatorios de clorhexidina, peróxido de hidrógeno, yodopovidona y cloruro de cetilpiridinio (CPC) en contra del SARS-CoV-2, ya sean *in vitro* o *in vivo*. Se seleccionaron un total de 13 artículos que cumplieran los criterios y que hablaban sobre uno o más enjuagatorios contra el SARS-CoV-2, de los mismos 4 se referían a la clorhexidina (3 *in vivo* y 1 *in vitro*), 4 al peróxido de hidrógeno (2 son *in vivo*, 2 *in vitro*), 6 a la yodopovidona (4 *in vivo* y 3 *in vitro*) y 3 al cloruro del cetilpiridinio (1 *in vivo* y 2 *in vitro*).

Resultados

Yodopovidona:

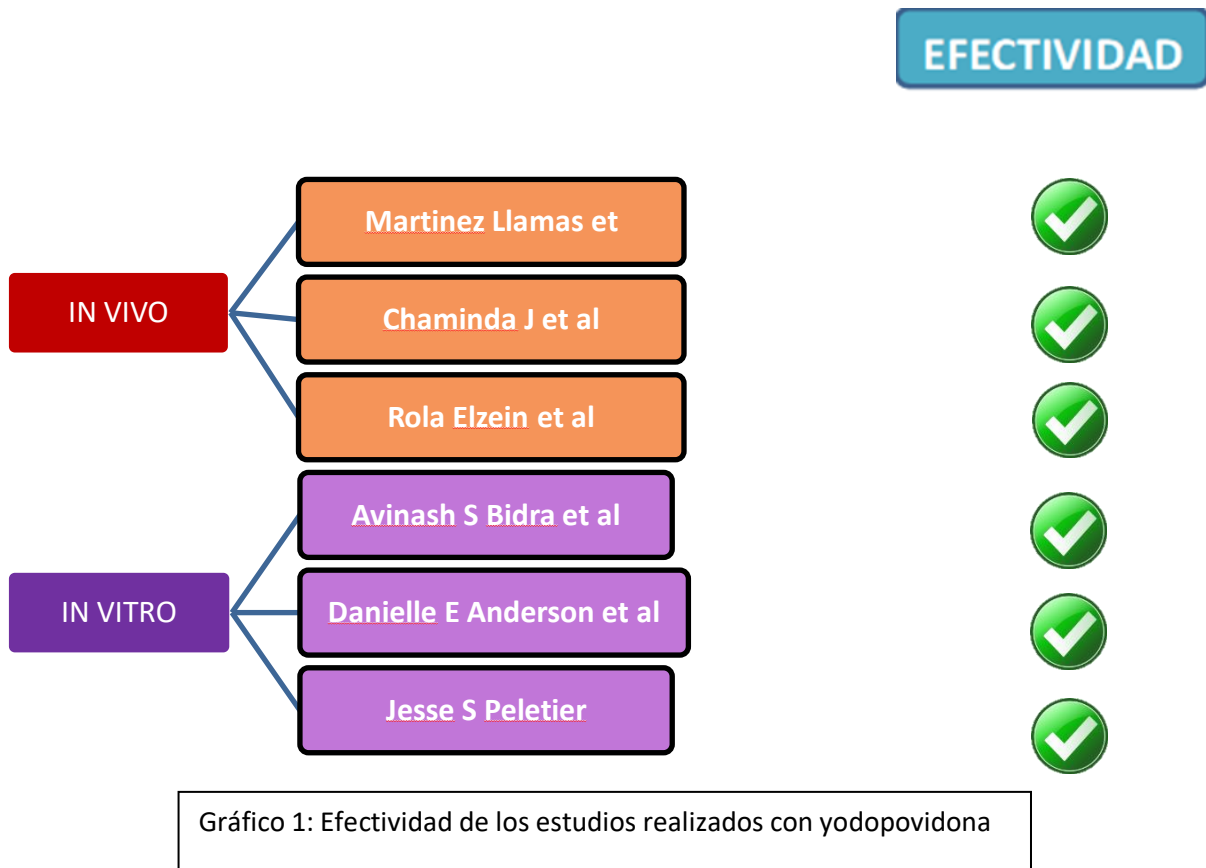
En el estudio más reciente hasta la fecha, Rola Elzein y colaboradores demostraron la eficacia de la yodopovidona al 1% durante 30 segundos en un estudio *in vivo*, con 25 personas Covid-19 positivo confirmados por laboratorio, en donde se pudo observar una disminución de la carga viral del SARS-CoV-2. Se excluyeron los casos indicados para intubación o ventilación mecánica y los pacientes que declinaron el consentimiento. La toma de muestras fue realizada por los propios pacientes a primera hora de la mañana con el estómago vacío y antes de cepillarse los dientes. El resultado principal en este ensayo es el cambio en los valores del umbral del ciclo (Ct) del SARS-CoV-2 salival (delta Ct) que se mide a través de una prueba de PCR (9). El Ct es un valor semicuantitativo inversamente relacionado con la cantidad de ARN de la muestra, de manera que un número bajo de Ct está relacionado con mayor carga viral y viceversa (10).

Coincidiendo con el primer estudio *in vivo*, Martínez Llamas y colaboradores, en el año 2020, realizaron la prueba con 4 pacientes que presentaban alta carga viral de SARS-CoV-2 en la saliva. Se tomó una muestra de saliva de referencia a primera hora de la mañana, los pacientes luego realizaron un enjuague con 15 ml de povidona yodada al 1% durante 1 min. Luego se tomaron muestras seriadas de saliva a las 5 min, 1 h, 2 h y 3 h después del enjuague y se llevó al análisis donde se pudo observar una disminución de la carga viral con yodopovidona incluso hasta después de un tiempo de 3 horas (11).

Chaminda J Seneviratne y colaboradores, realizaron un estudio *in vivo* en pacientes Covid-19 positivos para evaluar la eficacia de los enjuagues bucales. Hubo un total de 16 participantes de los cuales 4 utilizaron la yodopovidona (PVP-I) y el resto lo hicieron con clorhexidina, cloruro de cetilpiridinio y agua. Los pacientes del grupo PVP-I se enjuagaron la boca con 5 ml de enjuague bucal PVP-I diluido con 5 ml de agua durante 30 segundos. Se recogieron nuevamente tres mililitros de saliva de todos los sujetos 5 minutos, 3 horas y 6 horas posteriores al enjuague. Para evaluar la eficacia de los tres enjuagues, se estimó el cambio en el valor de Ct en cada uno de los tiempos y se lo comparó con su valor base, y posteriormente se los comparó con el cambio de Ct del grupo agua. Como resultado, la yodopovidona resultó ser la más eficaz para reducir la carga viral en comparación con otros enjuagues, y mostro su mayor eficacia a las 3 horas (12).

Avinash S Bidra, realizó un estudio *in vitro*, encontró que después de los tiempos de contacto de 15 y 30 segundos, en las 3 concentraciones 0,5%, 1,25% y 1,5%, se pudo inactivar completamente el SARS-CoV-2. (13) Coincidiendo con otros estudios también *in vitro*, Jesse S Peletier, demostró la eficacia de la yodopovidona en un tiempo de 60 segundos en concentraciones del 1% al 5% (14) como así también Danielle E Anderson que proporciona evidencia de una actividad viricida rápida y eficaz de PVP-I contra el SARS-CoV-2 en todas las presentaciones, usando en enjuague bucal yodopovidona al 1% durante 30 segundos (15)

Todos los estudios encontrados, tanto *in vivo* como *in vitro*, prueban que la yodopovidona es altamente efectiva como enjuague bucal para disminuir la carga viral de pacientes con SARS-CoV-2.



Peróxido de hidrogeno:

Avinash S. Bidra realizó un estudio mediante el cultivo de virus de la cepa SARS-CoV-2, USA-WA1/2020 en células Vero 76, el medio de cultivo fue medio mínimo esencial (MEM) con 2% de suero bovino fetal (FBS) y 50 µg/mL de gentamicina. Los compuestos de prueba que consta el peróxido de hidrógeno solución acuosa se mezclan directamente con la solución de virus de manera que la concentración final fue de 50% del compuesto de ensayo y 50% de la solución. Probó que el peróxido de hidrogeno en concentraciones de 1.5% y 3%, fue mínimamente eficaz como agente viricida después de tiempos de contacto de hasta 30 segundos (13).

Maximilian J. Gottsauner, en un estudio con 10 sujetos SARS-CoV-2 positivos y hospitalizados, los cuales realizaron enjuagues bucales y gárgaras con peróxido de hidrógeno al 1% durante 30 segundos encontró que no hubo una reducción significativa en la carga viral intraoral (16).

Katherine Davies, en su estudio *in vitro* realizado con peróxido de hidrógeno al 1.5%, el cual se mezcló con un volumen de preparación de virus cepa SARS-CoV-2 England 2 concluyó en una ineficacia del peróxido de hidrogeno contra el SARS-CoV-2 (17).

Fernanda de Paula, en un estudio con 12 personas SARS-CoV-2 positivo, encontró que el peróxido de hidrogeno tuvo mayor efectividad inmediatamente luego del enjuague y luego de 30 minutos del mismo. Los pacientes realizaron un enjuague con 10 ml de la solución durante 1 min. (18).

Los dos estudios *in vitro* demostraron una mínima eficacia del peróxido de hidrógeno. Solo en uno de los dos estudios *in vivo* encontrados existió una reducción significativa de la carga viral del SARS-CoV-2.

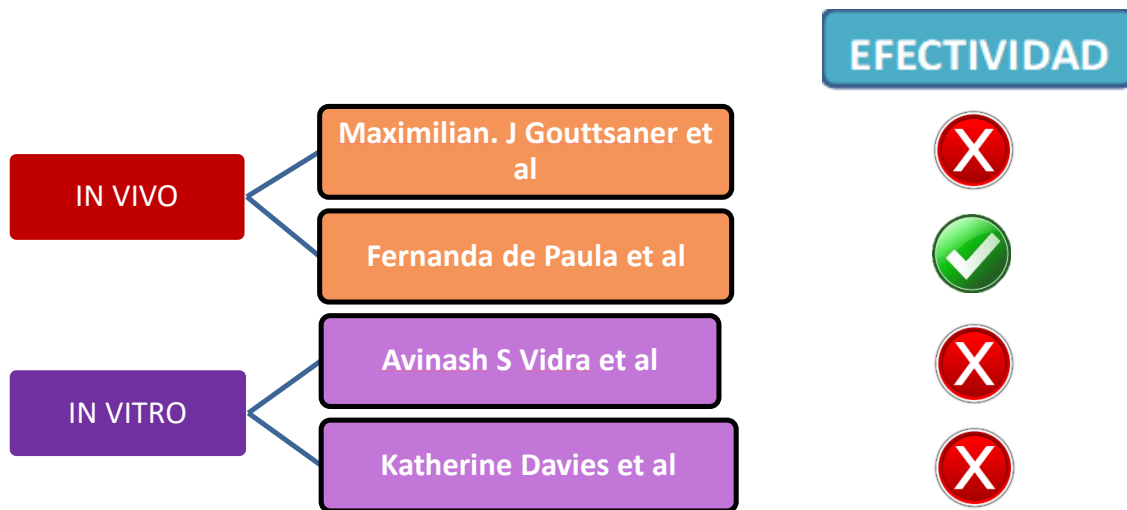


Gráfico 2: Efectividad de los estudios realizados con peróxido de hidrógeno

Clorhexidina

Jing Gu Yoon y colaboradores realizaron un estudio con dos pacientes covid-19 positivo. Tomaron muestras de saliva en 1 hora, 2 horas y 4 horas después de usar un enjuague bucal de clorhexidina. La carga viral del SARS-CoV-2 se determinó mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR). Encontraron una disminución transitoria durante 2 horas después de usar el enjuague bucal, pero volvió a aumentar luego de las 2 y 4 horas posteriores al enjuague bucal (19).

Fernanda de Paula, en otro estudio *in vivo*, también confirma la eficacia del enjuague bucal con clorhexidina luego de 30 a 60 minutos de haber realizado el enjuague. Este estudio abarcó un total de 8 pacientes los cuales realizaron enjuague con clorhexidina al 0,12% durante 30 segundos (18).

Chaminda J. Seneviratne, abarcó un total de 16 sujetos de los cuales el grupo de la clorhexidina fueron 6 pacientes, y los demás realizaron enjuagues con yodopovidona, cloruro de cetilpiridinio y agua. Señala una disminución de la carga viral con enjuague de clorhexidina demostrando mayor eficacia a las 3 horas, pero menos que la yodopovidona y que el cloruro de cetilpiridinio (12). Por el contrario en un estudio *in vitro*, Akihiko Komine, indica que el enjuague no tuvo efecto viricida contra el SARS-COV-2 en una solución de 0,12% durante 30 segundos (20). Entre los estudios observables, la mayor parte de estos confirman la eficacia del enjuague bucal de clorhexidina previo a la atención odontológica.

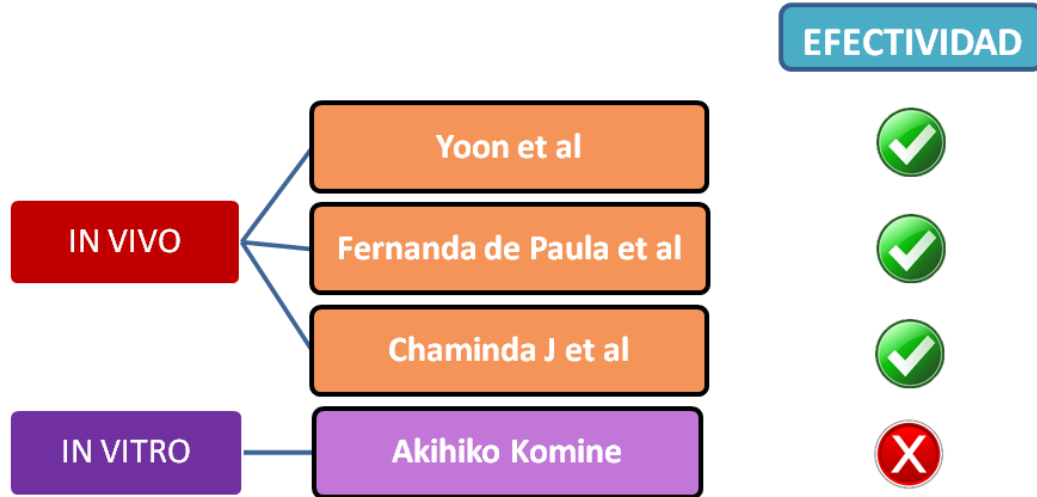


Gráfico 3: Efectividad de los estudios realizados con clorhexidina

Cloruro de cetilpiridinio

Akihiko Komine, según su estudio *in vitro*, afirma que el producto a base de CPC al 0,05% y 0.075% tiene eficacia antiviral contra el SARS-CoV-2 durante 30 segundos (20), con el mismo enjuague, la autora Alison Green concluyó que el producto al 0.07% proporcionó una reducción viricida importante (21).

Chaminda J. Seneviratne en otro estudio *in vivo*, observo que el CPC puede tener un efecto sostenido en la reducción de la carga viral salival de SARS-CoV-2, con mayor eficacia a las 3 horas en su estudio con 4 pacientes. Los pacientes se enjuagaron la boca con 20 ml de CPC al 0,075% (disponible comercialmente como enjuague bucal Colgate Plax) y 15 ml de agua estéril, respectivamente. Se recogieron antes del enjuague y después tres mililitros de saliva de todos los sujetos. Para evaluar la duración de la eficacia de los enjuagues bucales, se recolectaron muestras de saliva a los 5min, 3 h y 6 h posteriores al enjuague (12). Con estos estudios podemos señalar la efectividad del cloruro cetilpiridinio, pudiendo reducir la carga viral del SARS-CoV-2.



Gráfico 4: Efectividad de los estudios realizados con cloruro de cetilpiridinio

Conclusión

La yodopovidona fue el enjuague bucal que demostró mayor efectividad en todos los estudios encontrados y en comparación con los demás colutorios. Se puede concluir que, en base a lo revisado, el peróxido de hidrógeno podría ser el menos eficaz contra este virus.

Se necesitan mayores estudios y ensayos clínicos aleatorizados con una población amplia y representativa para poder definir con certeza el nivel de efectividad que poseen cada uno de los enjuagues estudiados, en lo que refiere a la reducción de la carga viral del SARS-CoV-2. Las situaciones y condiciones clínicas de los participantes de los estudios pueden tener relevancia en los resultados por lo que es importante establecer poblaciones objetivas y definir al máximo posible todas las características clínicas de los sujetos de estudio, así como también estandarizar las pruebas *in vitro* e *in vivo*.

Referencias bibliográficas.

- Pedraza-Maquera KI, Lévano-Villanueva CJ. Efectividad de enjuagues bucales en el tratamiento dental durante la pandemia COVID-19. *Revista Odontológica Basadrina*, Vol.4(1) 48-53 (2020)
- Salgado S, Campuzano R, Vidale M, Garrido E, Gimenez T. Recomendaciones para prevención y control de infecciones por SARS-CoV-2 en odontología. Volumen 22, número 2(2020), Ecuador.
- Vergara Buenaventura S, Castro-Ruiz C. Use of mouthwashes against COVID19 in dentistry. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020 Oct; 58(8): 924–927.
- Moreno M Mateos, A Mira, Márquez, V. Ausina, Ferrer M. D. Oral antiseptics against coronavirus: in-vitro and clinical evidence. *J Hosp Infect*. 2021 Jul; 113: 30–43.
- Pedraza K, Uberlinda C. Efectividad de enjuagues bucales en el tratamiento dental durante la pandemia COVID-19. *Revista Odontológica Basadrina*, Vol. 4 (1) 48-53 (2020)
- Leyva S, Badillo G. Efectividad antimicrobiana de cuatro enjuagues bucales. *Tlamati Sabiduría Volumen 7 Número Especial 1, Septiembre 2016*.
- Suárez L, M Cecilia, Arce M, Rodríguez A. Antisépticos orales para la disminución del riesgo de transmisión del COVID-19. *Editorial Pontificia Universidad Javeriana 2020*.
- Bascones A, Morante S. Antisépticos orales. Revisión de la literatura y perspectiva actual. *Avances en Periodoncia vol.18 no.1 Madrid abr. 2006*.
- Elzein R, Abdel-Sater F, Fakhreddine S, Pierre Abi H, Feghali R. In vivo evaluation of the virucidal efficacy of chlorhexidine and povidone-iodine mouthwashes against salivary SARS-CoV-2. A randomized-controlled clinical trial. *J Evid Based Dent Pract* 2021.
- Serrano-Cumplido A, Ruiz Garcia A, Segura Fragoso A, Olmo-Quintana A. Aplicación del valor umbral del número de ciclos (Ct) de PCR en la COVID-19. *Semergen*. 2021 July-August; 47(5): 337–34.
- Martínez Lamas L, Diz Dios P, Pérez Rodríguez MT, Del Campo P, Cabrera Alvar JJ. Is povidone-iodine mouthwash effective against SARS-CoV-2? First in vivo tests. *Oral Diseases* 2020,00:1-4.
- Chaminda S, Preethi B, Kwan K, Nadeeka S. Efficacy of commercial mouth-rinses on SARS-CoV-2 viral load in saliva: randomized control trial in Singapore. *Infection*. 2020 Dec 14 : 1–7.
- Bidra A, Pelletier J, Westover J, Frank S, Brown S. Comparison of In Vitro Inactivation of SARS CoV-2 with Hydrogen Peroxide and Povidone-Iodine Oral Antiseptic Rinses. *J Prosthodont*. 2020 Jun 30 : 10.1111/jopr.13220.
- Pelletier J, Tessema B, Frank S, Westover J, Brown S. Efficacy of Povidone-Iodine Nasal and Oral Antiseptic Preparations Against Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Ear Nose Throat J*. 2021 Apr; 100(2_suppl):192S-196S.
- Anderson D, Sivalingam V, Eng Zheng A, Ananthanarayanan A, Arumugam H. Povidone-Iodine Demonstrates Rapid In Vitro Virucidal Activity Against SARS-CoV2, The Virus Causing COVID-19 Disease. *Infect Dis Ther*. 2020 Sep; 9(3): 669–675.
- Gottsauner M, Michaelides I, Schmidt B, Scholz K, Buchalla W. A prospective clinical pilot study on the effects of a hydrogen peroxide mouthrinse on the intraoral viral load of SARS-CoV-2. *Clin Oral Investig*. 2020 Sep 2 : 1–7.
- Davies K, H Buczkowski, Welch S, Green N, Mawer D. Effective in vitro inactivation of SARS-CoV-2 by commercially available mouthwashes. *Journal of General Virology Volume 102, Issue 4*.
- De Paula F, Correa L, Heller D, Amorin C, Benitez C, Malheiros Z. Salivary SARS-CoV-2 load reduction with mouthwash use: A randomized pilot clinical trial. *Heliyon*. 2021 Jun; 7(6): e07346.
- Yoon G, Yoon J, Song Yung J, Yoon S, Chae L. Clinical Significance of a High SARS-CoV-2 Viral Load in the Saliva. *J Korean Med Sci*. 2020 May 25; 35(20):e195.
- Komine A, Yamaguchi E, Okamoto N, Yamamoto K. Virucidal activity of oral care products against SARS-CoV-2 in vitro. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology Volume 33, Issue 4, July 2021, Pages 475-477*.
- Green A, Roberts G, Tobery T, Vincent C, Barili M. In vitro assessment of the virucidal activity of four mouthwashes containing Cetylpyridinium Chloride, ethanol, zinc and a mix of enzyme and proteins against a human coronavirus. *bioRxiv preprint doi*, October 28, 2020.