

COMPARACIÓN EN EL USO DE PERÓXIDO DE HIDRÓGENO Y DE CLORHEXIDINA CONTRA SARS-COV-2 EN LA CAVIDAD BUCAL

COMPARISON IN THE USE OF HYDROGEN PEROXIDE AND CHLORHEXIDINE AGAINST SARS-COV-2 IN THE ORAL CAVITY

FABIAN GIMÉNEZ, MARIA LUZ BENVENUTTI², MARIA V. PIERGENTILI³, MIKAELA STUPNIKI⁴, RAMIRO LUNA⁴, VALERIA ASTABURUAGA⁴, JIMENA GALAVOTTI⁴, CAROLINA VERNA⁴, TAMARA GARCÍA⁴.

¹Unidad de Cirugía Buco Máxilo Facial, Hospital Interzonal General "Dr. José Penna". ²Laboratorio de Microbiología, Hospital Interzonal General "Dr. José Penna". ³Universidad Nacional del Sur, Área de Biología Molecular. ⁴Laboratorio del Hospital Interzonal General "Dr. José Penna". Bahía Blanca, Argentina.

RESUMEN

La pandemia de COVID-19 originada por el virus SARS-CoV-2 ha impactado en la atención profesional de los pacientes en la práctica odontológica. Se generan bioaerosoles por el odontólogo o por el propio paciente, que aumentan la posibilidad de diseminación del virus. Ante la urgente necesidad de establecer protocolos estrictos y efectivos de control de infecciones, decidimos investigar la efectividad de dos enjuagues bucales en la saliva de pacientes con diagnóstico positivo de SARS-CoV-2.

Palabras Clave: enjuague bucal; colutorio; odontología; SARS-CoV-2.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus has impacted on the professional care of patients. In dentistry, the generation of bioaerosols generated by the dentist or by the patient himself increases the possibility of the spread of the

virus. Given the urgent need to establish strict and effective infection control protocols, we decided to investigate the effectiveness of two mouthwashes in the saliva of positive patients.

Key Words: mouthwash; mouthrinse; Dentistry; SARS-CoV-2

INTRODUCCIÓN.

Desde la aparición del SARS-CoV-2 que originó la pandemia en 2019, se ha buscado la manera de atenuar su efecto en la atención diaria de los pacientes en los consultorios odontológicos. Con ese objetivo se han iniciado algunos protocolos sobre colutorios que puedan ser utilizados previo a la atención profesional.

La posibilidad de realizar un enjuague bucal que permita mitigar o eliminar la dispersión del virus sobre el profesional y el ambiente, es un desafío que debe ser investigado.

Tomamos un colutorio de uso habitual, el Digluconato de Clorhexidina en solución al 0,12% y, por otro lado, el Peróxido de Hidrógeno al 1%, con el fin de observar la posibilidad de su utilización en pacientes en forma previa a la atención odontológica, con el objetivo de disminuir la dispersión de la carga viral del SARS-CoV-2.

En 2020, algunos autores como Suárez Salgado et al

Correspondencia:

Dr. Fabián Giménez. Hospital Interzonal General "Dr. José Penna". Láinez 2401, Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina.
E-mail: fabiangimenezbb@yahoo.com.ar. Tel: 2914415676.

Recibido: 20 de septiembre de 2022

Aceptado: 30 de noviembre de 2022

(2020) recomendaban el uso de enjuagues bucales y gárgaras en forma previa al procedimiento odontológico, constituyendo una medida efectiva de higiene personal contra la transmisión por aire y pequeñas gotas, ya que puede reducir el recuento de microorganismos en la faringe.

Junto con el lavado de manos y el uso de barbijos, los enjuagues y gárgaras han sido recomendados como una de las tres medidas principales de protección de la higiene personal contra las infecciones comunes transmitidas por el aire y por bioaerosoles (1). Al respecto, otros autores como Tuñas ITC et al (2020) refieren que los bioaerosoles suelen estar contaminados con bacterias, hongos y virus, y tienen el potencial de flotar en el aire durante un tiempo considerable y ser inhalados por el personal de salud y pacientes, por lo que sugieren enjuagues previos con Clorhexidina o Peróxido de Hidrógeno (2,3).

MATERIALES Y MÉTODOS.

Se reclutaron 50 pacientes entre el 1 de junio y el 30 de agosto de 2021 que concurrieron a la toma de muestra para diagnóstico de infección por SARS CoV-2 al Hospital Interzonal General “Dr. José Penna” de Bahía Blanca, previo turno generado en su consulta clínica. De esa población sólo se incluyeron en el estudio aquellos que resultaron con diagnóstico positivo en la muestra de hisopado nasofaríngeo (HNF) y/o saliva. Con el fin de no recitarlos, ya que deberían permanecer en aislamiento, se realizó el estudio en forma ciega.

Criterios de inclusión: personas mayores de 18 años.
Criterios de exclusión: se excluyeron menores y personas que estuviesen cursando infección bucal con medicación de antibióticos.

PROCEDIMIENTO

Se contactó por vía telefónica a cada paciente el día previo a la cita, se le explicó el procedimiento y se le brindaron las siguientes indicaciones: Ayuno de por lo menos 3 horas, no higienizarse la cavidad bucal y no consumir bebidas con colorantes, sólo agua. Estas medidas se solicitaron con el fin de que no exista la posibilidad de modificar la muestra con alimentos, dentífricos o colutorios previamente a la recolección.

El personal técnico de laboratorio fue el encargado de tomar la muestra de HNF al caso sospechoso de coronavirus, en búsqueda del agente viral.

La muestra de saliva es la indicada para evaluar la eficiencia de los enjuagues bucales en cuanto a la eliminación de material viral. Para ello, los pacientes que hubieran aceptado participar

en el estudio y firmado el consentimiento al momento de la toma, recogieron una primera muestra de saliva.

Se les solicitó relajar la musculatura de la boca y masajear el cuello para estimular las glándulas salivales, y acumular 2 ml de saliva, sin escupir, ni toser, ni forzar su precipitación. La saliva debía verse como un líquido viscoso, transparente, sin contener productos de expectoraciones.

Posteriormente, el odontólogo indicó al paciente realizar un enjuague con 15 ml de Diguconato de Clorhexidina en solución al 0,12%, o con 15 ml de Peróxido de Hidrógeno al 1% durante 30 segundos, en forma alternada al reclutamiento. Al finalizar este procedimiento el paciente recogió una nueva muestra de saliva en otro recipiente.

De los 30 pacientes, 15 fueron con enjuagues de Clorhexidina, y 15 con Peróxido de Hidrógeno. Con el material obtenido se procedió a realizar la búsqueda de SARS-CoV-2 en las tres muestras (HNF, saliva pre-enjuague y saliva post-enjuague) por idéntico procedimiento en el Área de Microbiología del Laboratorio.

Detección Viral. Con las muestras obtenidas se realizó la extracción y purificación del ARN viral a partir del uso de columnas de afinidad de la marca comercial GenAid según el protocolo provisto por el kit. Se efectuaron las reacciones de RT y PCR a partir del ARN purificado siguiendo las indicaciones del kit GeneFinder para la detección específica de SARS CoV2 por medio de la detección de los genes RdRp, N y E del virus, además de un control interno, RNAsaP. La reacción de qPCR y su detección se llevaron a cabo en un equipo de la marca BIONEER y se realizó la interpretación de resultados siguiendo los puntos de corte provistos por el fabricante.

RESULTADOS

De los 50 pacientes que aceptaron participar del estudio, 30 de ellos tuvieron resultado positivo para SARS-Cov-2 por hisopado nasofaríngeo (Tabla 1). Los 3 genes del virus: N, E y RdRp tienen lecturas en los canales VIC, FAM y Texas Red, respectivamente, resultando detectable aquellas con valores de ct menores o iguales a 38. A los fines estadísticos se tomaron como positivas las muestras con valores de ct menores a 38,5 en cualquiera de los 3 canales.

En primer lugar, en las muestras de saliva se detectó la presencia del virus en 24 de los 30 pacientes diagnosticados positivos en el HNF; el gen N, con señal en el canal VIC, es el que mayoritariamente está presente en las muestras de saliva. De las 24 muestras positivas, 10 tuvieron detección

para los genes N, E y RdRP, 1 para genes N y Rd, 3 para N y E, y 10 sólo para gen N.

Se comprobó también que la cantidad de partículas virales es mucho menor en la saliva, dado que los valores de Ct detectados en la totalidad de este tipo de muestra son más grandes que en los HNF para el mismo paciente; de hasta 10 puntos, o más. Es decir, hay pérdida de la sensibilidad diagnóstica al utilizar la saliva como muestra.

Dado que la detección de gen N resultó ser el parámetro con mayor sensibilidad para el diagnóstico clínico, se realizó el análisis de la efectividad del enjuague en esos 30 pacientes comparando la detección del gen N en las muestras de saliva pre y post enjuague.

Se intentó probar la eficacia del colutorio, observando si en la muestra postenjuague se comprobara la detección del gen, con un valor de Ct más grande que en la muestra pre enjuague, o resultara indetectable. Es decir, se espera que la carga viral se haga más baja por acción del colutorio.

El análisis de los datos demuestra:

1) Sólo el 80% (24 de 30) de los pacientes diagnosticados con infección para SARS CoV- 2 en HNF, pudieron ser diagnosticados también a partir de sus muestras de saliva.

2) No existieron diferencias significativas en los valores de Ct para la señal del gen N en canal VIC en las muestras de saliva posteriores al enjuague bucal en relación a aquellas previas a dicho enjuague. Se puede concluir que tanto el Peróxido de Hidrógeno como la clorhexidina no lograron disminuir la carga de partículas virales en la cavidad bucal de los pacientes estudiados a través de sus muestras de saliva.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se verificaron los supuestos de normalidad y homocedasticidad de la variable “Ct en VIC, FAM y Texas Red”, para realizar un ANOVA de un factor donde se somete a prueba la hipótesis de que el valor Ct promedio es el mismo para los tres fluoróforos. Para verificar la normalidad se procede a realizar un histograma, un qq plot y la prueba de normalidad de Shapiro Wilk.

En el Análisis de normalidad para gen N, E, RdRp, con lecturas en VIC, FAM, TR respectivamente, se obtuvo un p-valor=0.1563 para VIC, p-valor=0.2368 para FAM, p-valor=0.1013 pudiendo concluirse que hay evidencias suficientes para suponer la normalidad de los datos para VIC, FAM y TR en el hisopado nasofaríngeo.

En el Análisis de homocedasticidad, la prueba arroja un p-valor=0.2095, lo cual permite concluir la igualdad de varianzas.

Luego, los test de hipótesis no muestran evidencias de falta de normalidad y, verificado el supuesto de homocedasticidad con un nivel de significación de la prueba del 5%, es posible realizar un Análisis de la Varianza, obteniendo un

p-valor=0.106, por lo que se concluye que las medias para los distintos métodos son iguales.

Esperaríamos que en media, los valores sean más chicos para VIC, pero no es posible dar sustento a esto estadísticamente. Una causa podría ser el tamaño de muestra tan pequeño. Otro recurso, mucho más sencillo, pero que permite observar cómo se comportan los datos son los box plot, pudiendo detectar que los valores para VIC no son notablemente inferiores a los de los canales FAM o TR.

Con el fin de probar la suposición de que el valor promedio de VIC es inferior en hisopados respecto al valor de VIC en saliva pre enjuague se realizó un test de hipótesis involucrando el valor registrado de VIC tanto en hisopado nasofaríngeo como en saliva previa al enjuague bucal.

Para elegir el test más apropiado es necesario estudiar si la distribución de los datos VIC puede suponerse normal en la saliva pre enjuague, como ya se ha probado en el caso de los valores VIC del hisopado nasofaríngeo.

Resta estudiar la normalidad para los datos VIC obtenidos a partir de la saliva pre enjuague. El Análisis de Normalidad para el gen N, lectura en VIC en saliva pre enjuague, arroja un p-valor=0.06833 para la prueba de Shapiro Wilk, por lo que hay evidencias suficientes para suponer la normalidad de los datos para VIC en la saliva pre enjuague.

Para probar el hecho de que el valor promedio de VIC es inferior en hisopado respecto al VIC en saliva pre enjuague, bajo los supuestos, se realizó una prueba t para comparación de medias en una muestra apareada.

La hipótesis que se pone a prueba es que, en promedio, el valor de VIC en hisopado nasofaríngeo es inferior al valor de VIC en saliva pre enjuague.

Arrojado un p-valor=0.000000002239, se cuenta con evidencias estadísticas para concluir que, en promedio, el valor para VIC obtenido por hisopado nasofaríngeo es menor al valor obtenido por saliva previa al enjuague. Para probar que el HNF es una muestra con mayor sensibilidad diagnóstica que la saliva se realiza un test donde se compara la proporción de resultados positivos por HNF y la proporción de positivos en saliva pre enjuague.

Considerando un nivel de significación del 5%, y obtenido un p-valor= 0.03085, se puede concluir que la proporción de resultados positivos obtenidos por hisopado nasofaríngeo es superior a la proporción obtenida por saliva pre enjuague.

Se desea también saber si hay relación entre el resultado obtenido previo y posterior al enjuague y al colutorio utilizado. Para probar esto, en primer lugar, se realizaron pruebas de independencia.

Se construyeron tablas de contingencia en la que se registró el número de pacientes previo y post enjuague.

Se probó si existe relación para cada colutorio utilizado y la situación frente al enjuague, es decir, entre los valores

de Ct en saliva previos y posteriores al uso del enjuagatorio.

Obtenido un p -valor=0.7579 es posible suponer que no existe relación entre los colutorios utilizados en resultados positivos y un p -valor=0.7327 en resultados negativos, lo cual, puede suponerse que no existe relación entre el colutorio utilizado y el método de obtención en el resultado negativo.

Luego, se realizó un test que permitiera probar la sospecha de que la proporción de resultados positivos obtenidos por saliva previa al enjuague es superior a la proporción de resultados positivos obtenidos por saliva posterior al enjuague. Obtenido un p -valor=0.2654 se concluyó que no existen evidencias estadísticas suficientes para poder afirmar

	HNF				SALIVA PRE-ENJUAGUE				SALIVA POST-ENJUAGUE				Colutorio
	FAM	VIC	TR	CYS	FAM	VIC	TR	CYS	FAM	VIC	TR	CYS	
1	23,73	20,72	20,93	22,68	33,97	30,29	31,11	23,74	35,11	30,24	30,99	24,11	Peróxido
2	28,67	28,08	26,05	26,48		32,29	31,91	23,94		33,59	34,87	23,69	Peróxido
3	33,12	29,58	28,04	26,6		32,74		26,14		34,56		27,54	Peróxido
4	28,13	25,7	25,65	27,9		31,25		24,05		33,93		25,44	Peróxido
5	25,64	24,35	23,1	25,72		35,82		26,23		33,11		24,02	CLORHEX
6	24,9	23,83	22,61	24,08		34,09		22,58		35,03		23,52	Peróxido
7		34,24		25,77				21,35				24,11	CLORHEX
8	19,84	19,05	16,71	25,64	29,04	26,04	29,43	23,5	26,93	25,18	24,65	23,21	CLORHEX
9	19,57	18,42	15,68	24,47	32,24	30,05	28,44	24,43		31,8	33,18	24,5	Peróxido
10	27,65	24,8	23,68	26,17		30,73		22,86		30,97	30,96	24,19	Peróxido
11	25,74	20,85	19,8	30,48		37,8		21,55	32,2	30,95	34,68	20,25	Peróxido
12	22,22	19,74	18,81	25,97		33,65		22,6	35,81	30,69	31,77	21,49	CLORHEX
13		32,52		25,52				23,06				22,5	CLORHEX
14	36,45	29,48	28,38	29,62				19,7				21,4	CLORHEX
15	29,51	25,4	24,16	30,54	30,2	28,3	27,6	23	33,8	30,9	31,7	23,2	CLORHEX
16	33,6	29,5	28,7	29,7	35,96	35,65	32	25,46	31,27	30,77	28,19	24,83	Peróxido
17	36,6	30,9	29,8	34,28	34,37	31,44	32,01	26,04	31,19	30,08	27,77	25,81	CLORHEX
18	19,8	18,38	17,1	19,45	27,51	25,68	24,32	21,16	27,35	26,77	26,59	21,91	CLORHEX
19	17,77	17,12	15,27	29,73	32,89	29,44	29,13	25,53	32,58	30,16	29,7	26,76	Peróxido
20	18,24	17,48	15,74	26,64	31,47	28,81	28,16	24,49	31,34	28,73	25,5	24,31	CLORHEX
21	30,06	27,97	25,59	25,1		37,3		26,43				26,06	CLORHEX
22	28,69	26,96	26,23	27,52		32,33		27,36				21,48	CLORHEX
23	20,4	19,09	17,58	25,08	28,72	26,79	26,27	20,74		32,94		20,72	Peróxido
24	21,09	17,71	15,85	24,31		35,2		21,24		34,1		23,41	Peróxido
25	26,62	37,47	22,14	23,42				21,66	32,28		29	24,72	Peróxido
26	15,81	15,28		26,62	37,47	36,11		25,51	32,97	31,61		24,71	CLORHEX
27	15,21	14,5		24,03	28,25	27,1		23,41	26,44	25,61		23,46	CLORHEX
28	34,51	33,72		28,38				21,84				21,27	Peróxido
29	19,93	17,71		29,77	23,77	20,57		22,33	24,09	20,85		23,01	Peróxido
30	35,03	32,44		26,73				23,33				25,01	CLORHEX

Tabla 1: Resultado de los hisopados nasofaríngeos y de los enjuagues. HNF: Hisopado Naso Nasofaríngeo; FAM: gen RdRp; VIC: gen N; TR: gen E; CyS: RNAsP; CLORHEX: Clorhexidina; Peróxido: Peróxido de Hidrógeno.

la suposición, con un nivel de significación del 5%. Esto demuestra que los colutorios no cumplieron la expectativa de bajar la carga viral.

DISCUSIÓN

La posibilidad de diseminación del virus de SARS-CoV-2 fue analizada desde el principio de la pandemia por diversas instituciones, algunas de las cuales propusieron protocolos (4). El Ministerio de Salud de Nación de Argentina recomendó

varias sustancias para gargarismos como iodo-Povidona o agua oxigenada (10 volúmenes) al 50% con agua tibia (5).

El Colegio de Odontólogos de la Provincia de Buenos Aires refiere que la evidencia indica un efecto in vitro contra virus envueltos en lípidos tales como influenza A, virus del herpes 1, citomegalovirus y hepatitis B.

Sugiere que el gluconato de Clorhexidina tiene poco o ningún efecto contra coronavirus en comparación con otros enjuagues bucales, aunque su combinación con el xylitol lo hace un poco más efectivo.

Respecto al Peróxido de Hidrógeno, menciona que el uso del enjuague bucal preoperatorio con peróxido de hidrógeno al 1,0-1,5% tiene poco efecto inhibitor, aunque sugiere una revisión (6).

Se revisó la base de datos de PubMed, Cochrane y Elsevier. A junio de 2020 no halló datos clínicos terminados (7). Burton et al (2020) presentó una database de revisión sistemática de enjuagues bucales en forma de gargarismos, donde no se identificaron estudios concluidos.

Otros autores han sugerido la utilización de enjuagues bucales preoperatorios para prevenir la diseminación del SARS-CoV-2 desde la cavidad bucal (9-12).

Si bien no se conoce aún la dosis infecciosa mínima, la alta tasa de transmisión indica que es probable que sea relativamente bajo. Si este concepto es correcto, buscar estrategias para reducir el número de partículas infecciosas del virus en la mucosa bucal, promoviendo su remoción, eliminación o inactivación, podría contribuir a reducir el riesgo de transmisión. Por lo tanto, asumiendo que la garganta es un sitio importante de replicación en las primeras etapas (incluso antes de que los síntomas sean evidentes), el enjuague bucal con agentes que podrían dañar o destruir la envoltura lipídica del virus, tiene el potencial de reducir la carga viral en la oro faringe (13).

Otros estudios refieren la importancia de las medidas sanitarias de cuidado bucal, y presentan la hipótesis sobre una ruta vascular de transferencia de SARS-CoV-2 de la cavidad oral a los pulmones. La saliva es un reservorio de SARS-CoV-2, por lo que cualquier incumplimiento en las defensas inmunitarias de la boca puede facilitar la entrada del virus al sistema vascular a través del surco gingival o bolsa periodontal (14).

Nuestros hallazgos mostraron que tanto el Peróxido de Hidrógeno como la clorhexidina no lograron disminuir la carga de partículas virales en la cavidad bucal de los pacientes estudiados a través de sus muestras de saliva.

Si bien HNF es considerado el gold standard para la detección viral, hay estudios que indican que la cantidad de virus es similar en saliva y en HNF (15-19). En este sentido se decidió estudiar la acción del colutorio haciendo un análisis de la detección viral en las salivas de los pacientes con diagnóstico de SARS CoV-2.

CONCLUSIONES

El hisopado nasofaríngeo continúa siendo la muestra de elección para la detección del virus SARS CoV 2. La saliva podría utilizarse para el diagnóstico viral en los casos de tamizaje de grandes poblaciones en los que, independizarnos del operador para la toma de muestra implicaría un beneficio.

Un análisis de posible inactivación de SARS CoV 2 por acción de agentes químicos debería realizarse por cultivo viral en medios apropiados de las muestras de saliva pre y post tratamiento con dichos agentes.

Agradecimientos. A todo el Capital Humano del Laboratorio del HIG “Dr. José Penna”. Bahía Blanca, Argentina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sandra Suárez Salgado, Roberto Campuzano, Marina Antonia Dona Vidale et al. Recomendaciones para prevención y control de infecciones por SARS-CoV-2. *Odontología*, ISSN-e 1390-9967, ISSN 1390-7468. 2020; Vol. 22, (2): 5-32.
2. Ge Zy, Yang Lm, Xia Jj, Fu Xh, Zhang Yz. Possible aerosol transmission of COVID-19 and special precautions in dentistry. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology)*. 2020;1-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7089481/>.
3. Tuñas ITC, da Silva ET, Santiago SBS, Maia KD, Silva-Júnior GO. Doença pelo Coronavírus 2019 (COVID-19): Uma abordagem preventiva para Odontologia. *Brazilian Journal of Dentistry*. 2020; 77: p. e1766. <http://revista.aborj.org.br/index.php/rbo/article/view/1776>.
4. Academia Nacional de Odontología. Revista on line. Nro. 5. pág. 26. 2020. <http://www.academianacionaldeodontologia.org/Revista-ANDO-N5-2020.pdf>
5. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Covid-19. Recomendaciones en Odontología. 10 de junio de 2021. <https://bancos.salud.gov.ar/sites/default/files/2020-07/covid19-recomendaciones-en-odontologia.pdf>
6. Consejo Superior de Odontólogos de la Provincia de Buenos Aires. Recomendaciones orientadas a la práctica odontológica en situación de emergencia sanitaria por COVID-19. 60-65. 03 de Feb. 2021.
7. Méndez, J. & VILLASANTI, U. Uso de peróxido de hidrógeno como enjuague bucal previo a la consulta dental para disminuir la carga viral de Covid-19. *Revisión de la Literatura. Int. J. Odontostomat.*, 14(4):544-547, 2020.
8. Burton MJ, Clarkson JE, Goulao B, et al. 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 Syst Rev*. 2020 Sep 16;9(9):CD013627. doi: 10.1002/14651858.CD013627.pub2. PMID: 32936948; PMCID: PMC8187985. <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.google.com/32936948/>

9. A Mini Review. ResearchGate; 2020. DOI: 10.5423/pngas.v13i1s. https://www.researchgate.net/publication/346357057_The_Potential_Benefit_of_Mouthwashes_in_Reducing_COVID-19_Viral_Load_A_Mini_Review.
10. Yoon JG, Yoon J, Song JY et al. Clinical Significance of a High SARS-CoV-2 Viral Load in the Saliva. *J Korean Med Sci*. 2020 May 25;35(20):e195. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e195. PMID: 32449329; PMCID: PMC7246183.
11. Chitguppi R. Mouth Rinses with Substantivity Can Prevent COVID-19 Spread and Protect the Healthcare Workers (June 30, 2020). <https://ssrn.com/abstract=3638601> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3638601>.
12. Xian Peng et al. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *International Journal of Oral Science*. 03 de marzo 2020. <https://www.nature.com/articles/s41368-020-0075-9>
13. O'Donnel VO et al. Potential role of oral rinses targeting the viral lipid envelope in SARS-CoV-2 infection. https://www.cardiff.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0006/2393970/Potential-role-of-oral-rinses-targeting-the-viral-lipid-envelope-in-SARS-CoV-2-infection.pdf.
14. Lloyd-Jones G, Molayem S, Pontes CC, Chapple I. (2021) The COVID-19 Pathway: A Proposed Oral-Vascular-Pulmonary Route of SARS-CoV-2 Infection and the Importance of Oral Healthcare Measures. *J Oral Med and Dent Res*. 2(1):1-25.
15. Callahan C, Ditelberg S, Dutta S, et al. Saliva is comparable to nasopharyngeal swabs for molecular detection of SARS-CoV-2. *Microbiol Spectr*; 2021 9:e00162-21. <https://journals.asm.org/doi/10.1128/Spectrum.00162-21>.
16. Fan G, Qin X, Streblov DN, Hoyos CM, Hansel DE. 2021. Comparison of SARS-CoV-2 PCR-based detection using saliva or nasopharyngeal swab specimens in asymptomatic populations. *Microbiol Spectr* 9:e00062-21. <https://doi.org/10.1128/Spectrum.00062-21>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32047895/>.
17. Lee RA, Herigon JC, Benedetti A, Pollock NR, Denkinge CM. Performance of Saliva, Oropharyngeal Swabs, and Nasal Swabs for SARS-CoV-2 Molecular Detection: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol*; 2021 Apr 20;59(5):e02881-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33504593/>.
18. Tsang NNY, So HC, Ng KY, Cowling BJ, Leung GM, Ip DKM. Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021 Sep;21(9):1233-1245. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00146-8. Epub; 2021 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33857405/>.
19. To KK, Tsang OT, Yip CC et al. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):841-843. doi: 10.1093/cid/ciaa149. PMID: 32047895; PMCID: PMC7108139. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32047895/>.