



Antisépticos y desinfectantes: apuntando al uso racional. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud, Sociedad Chilena de Infectología

Alexis Diomedi, Eliana Chacón, Luis Delpiano, Beatrice Hervé, M. Irene Jemenao, Myriam Medel,
Marcela Quintanilla, Gisela Riedel, Javier Tinoco y Marcela Cifuentes

Hospital Clínico de la Mutual
de Seguridad C.Ch.C. (AD).
Clínica Los Coihues (ECH-AD).
Hospital San Borja
Arriarán (LD-MC).
Clínica Las Condes (BH).
Hospital Clínico Universidad
de Chile (MJ-MC).
Hospital Clínico Universidad
Católica Christus (MM-JT).
Hospital del Trabajador
ACHS (MQ).
Hospital Guillermo Grant
Benavente (GR).

Los autores declaran no tener
conflicto de interés.
Sin financiamiento externo para el
desarrollo de este documento.

Recibido: 10 de marzo de 2017

Correspondencia a:
Alexis Diomedi Pacheco
adiomedip@gmail.com

Antiseptics and disinfectants: aiming at rational use. Recommendations of the Advisory Committee on Healthcare Associated Infections. Sociedad Chilena de Infectología

Proper use of antiseptics and disinfectants, is an essential tool to prevent the spread of infectious agents and to control of healthcare-associated infections (HAI). Given the increasing importance of environmental aspects, as well as several advances and updates in the field of its proper use at local and international level, the SOCHINF HAI Advisory Committee considers that it is necessary to develop a guide for the rational use of antiseptics and disinfectants, which it will provide consistent scientific basis with that purpose.

Key words: Antiseptics, disinfectants, HAI.

Palabras clave: Antisépticos, desinfectantes, IAAS.

Introducción

Las infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS) siguen siendo un problema trascendental de salud pública y privada. El incremento de pacientes con alta susceptibilidad a las infecciones, la aparición de microorganismos resistentes a los antimicrobianos, el aumento y la complejidad en las intervenciones realizadas y la realización de multitud de procedimientos invasores, hacen muy difícil su eliminación y reducción a cero.

El adecuado conocimiento de definiciones y normas de uso de antisépticos y desinfectantes, permite al profesional sanitario contar con una herramienta esencial para evitar la diseminación de agentes infecciosos, a la vez que proporciona las bases científicas para su utilización racional.

Cada paciente está expuesto a una gran y particular variedad de agentes microbianos durante su hospitalización. El contacto entre el paciente y tales agentes, en sí, no produce necesariamente una enfermedad clínica, puesto que hay otros factores que influyen en la naturaleza y frecuencia de las infecciones nosocomiales, pero puede llevar a la colonización y permitir la diseminación de estos patógenos con relevancia epidemiológica en los centros de salud. La infección por alguno de estos microorganismos puede ser transmitida por un objeto inanimado o por sustancias recién contaminadas provenientes de otro foco

humano de infección (infección cruzada). La utilización de un máximo nivel de higiene en toda labor asistencial es fundamental para reducir tanto la transmisión cruzada de cualquier agente infeccioso, como cualquier IAAS provocada por el mismo^{1,2}.

Considerando la importancia progresiva de aspectos ambientales, los avances y actualizaciones en el ámbito de uso correcto de antisépticos y desinfectantes, se hace necesaria la estructuración de una guía de utilización racional de los mismos, siendo esto último el objetivo asumido por el Comité Consultivo de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud de la Sociedad Chilena de Infectología para la confección de la siguiente guía.

Definiciones^{1,2}

- *Limpieza:* es la eliminación por acción mecánica, con o sin uso de detergentes, de la materia orgánica y suciedad de superficies, objetos o ambiente. El agente básico para este proceso es el detergente.
- *Desinfección:* es la destrucción de microorganismos en objetos inanimados, que asegura la eliminación de las formas vegetativa pero no la eliminación de esporas bacterianas.
- *Desinfectante:* agente químico utilizado en el proceso de desinfección de objetos, superficies y ambiente.



- *Antiséptico*: agente químico utilizado en el control de microorganismos de la piel u otro tejido vivo, sin afectar sensiblemente a estos mismos.
- *Esterilización*: es la eliminación completa de toda forma de vida microbiana que puede obtenerse a través del uso de métodos químicos o físicos.
- *Microbiota residente*: son los microorganismos presentes permanentemente en la piel cavidades y órganos huecos de la mayoría de las personas, los cuales, en general, no pueden ser erradicados en forma definitiva.
- *Microbiota transitoria*: corresponde a microorganismos presente en algunas personas, que no se mantienen necesariamente en el tiempo, habitualmente bacterias patógenas u oportunistas del ambiente intrahospitalario.

Antisépticos de uso clínico

Alcoholes

Los alcoholes (etílico e isopropílico) son compuestos orgánicos del agua, usados históricamente en medicina como antisépticos de limpieza y desinfección de heridas^{3,4}. Además de su actividad antimicrobiana, son un buen solvente de otros productos, como muchos antisépticos y desinfectantes, que potencian tal actividad⁵. Los alcoholes habitualmente usados son alcohol etílico o etanol y alcohol isopropílico. Las concentraciones varían entre 70 y 96% para el primero y entre 70 y 100% para el segundo^{4,6}. Aunque sus aplicaciones son idénticas, se suele usar habitualmente el etanol por ser el menos irritante.

Mecanismo de acción

Los alcoholes actúan destruyendo la membrana celular, por reducción de su tensión superficial, y desnaturalizando las proteínas⁴. Su eficacia está basada en la presencia de agua, ya que así penetra mejor en las células y bacterias permitiendo el daño a la membrana y rápida desnaturalización de las proteínas, con la consiguiente interferencia con el metabolismo y lisis celular^{6,7}. Su acción es rápida, incluso desde los 15 seg, principalmente en concentraciones de 70% que permite su mejor penetración en el protoplasma bacteriano. Sus efectos biológicos de daño microbiano son mayormente breves, pero pueden permanecer por varias horas⁸.

Espectro de acción

Los alcoholes poseen una acción rápida y de amplio espectro, actuando sobre bacterias gramnegativas y grampositivas, incluyendo micobacterias, hongos y virus (virus de hepatitis B y VIH), pero no son esporicidas. Este efecto es reversible^{6,8,9}. Dado su nulo efecto esporicida, los alcoholes no se recomiendan para esterilización, pero sí son habitualmente usados para desinfección de superficies o antisepsis de la piel. Bajas concentraciones pueden ser

usadas como preservantes y para potenciar la actividad de otros biocidas⁶. En general, el alcohol isopropílico es considerado más efectivo como bactericida¹⁰, y el etílico más potente como virucida¹¹. Esto es dependiente de la concentración de ambos agentes activos. El etanol 70% destruye alrededor de 90% de las bacterias cutáneas en dos minutos, siempre que la piel se mantenga en contacto con el alcohol sin secarlo. Los alcoholes se inactivan en presencia de materia orgánica⁷.

Indicaciones

El alcohol se utiliza muy frecuentemente para la desinfección o limpieza de la piel, limpieza antes de la aplicación de inyecciones o de un procedimiento quirúrgico menor, y resulta muy eficaz para este fin cuando a continuación se aplica un yodóforo. Su aplicación está también indicada en la desinfección de material no crítico como termómetros y fonendoscopios. No debe usarse para desinfección del instrumental^{7,12-15}. No se recomienda usarlo sobre heridas pues produce fuerte irritación, precipita las proteínas y forma coágulos que favorecen el crecimiento bacteriano.

• *Higiene de manos*

El alcohol previene la transferencia de agentes bacterianos asociados a IAAS¹⁶⁻¹⁸. Ehrenkranz, demostró que la transferencia de bacilos gramnegativos de la piel de un paciente colonizado a un catéter a través de las manos de enfermeras fue de sólo 17% después de un enjuague manual a base de alcohol versus 92% cuando la higiene de manos se realizó con agua y jabón¹⁶. Esto indica que cuando las manos del personal sanitarios están muy contaminadas, la higiene de manos con base de alcohol puede prevenir más eficazmente la transmisión de agentes bacterianos que el lavado de manos con jabón y agua. En la Tabla 1 se listan estudios que muestran la eficacia de los productos en base de alcohol para el lavado de manos estándar o antisepsia del personal sanitarios versus el jabón o los jabones antimicrobianos¹⁹.

• *Alcohol, higiene de manos y Clostridium difficile*

Aun cuando está bien establecida la eficacia de soluciones alcohólicas para higiene de manos en comparación con el uso estándar de agua y jabón (Tabla 1), actualmente, respecto del manejo de la enfermedad diarreica por *C. difficile* existen múltiples recomendaciones de guías clínicas privilegiando el uso de agua y jabón por sobre las soluciones alcohólicas²⁰⁻²².

El sustento racional de tales recomendaciones nace en la pobre actividad lítica de los alcoholes contra las esporas de *C. difficile*, que llevaría a temer que el reemplazo del lavado de manos estándar por higiene en base a alcohol pudiese significar un aumento de las tasas de infección por *C. difficile*.

**Tabla 1. Estudios que comparan la eficacia relativa (reducción logarítmica de ufc lograda) de jabón natural o jabones antimicrobianos frente a antisépticos basados en alcohol para reducir el recuento de bacterias viables en las manos (Modificada de referencia 19)**

Autores (Año)	Contaminación de piel	Método de ensayo	Tiempo (seg)	Eficacia relativa
Dinen (1965)	Flora cutánea manos	Cultivo punta de dedos	60	Barra jabón < HCP < esponja AE 50%
Ayliffe (1975)	Flora cutánea manos	Cultivo frotación de manos	—	Barra jabón < 95% AE
Ayliffe (1978)	Contaminación artificial	Cultivo punta de dedos	30	Barra jabón < 4% CHG < P-I < 70% AE = alc.CHG
Lilly (1978)	Contaminación artificial	Cultivo punta de dedos	30	Barra jabón < 4% CHG < 70% AE
Lilly (1979)	Flora cutánea manos	Cultivo frotación de manos	120	Barra jabón < 0,5% aq.CHG < 70% AE < 4% CHG < alc.CHG
Rotter (1980)	Contaminación artificial	Cultivo punta de dedos	60-120	4% CHG < P-I < 60% IPA
Ojarvi (1980)	Contaminación artificial	Cultivo punta de dedos	15	Barra jabón < 3% HCP < P-I < 4% CHG < 70% AE
Ulrich (1982)	Contaminación artificial	Test de Jugo de Guantes	15	P-I < alc.CHG
Bartzokas (1983)	Contaminación artificial	Cultivo punta de dedos	120	0,3-2% triclosán = 60% IPA = alc.CHG < alc. Triclosán
Rotter (1984)	Contaminación artificial	Cultivo punta de dedos	60	Fenólico < 4% CHG < P-I < AE < IPA < n-P
Blech (1985)	Flora cutánea manos	Cultivo punta de dedos	60	Barra jabón < 70% EA < 95% AE
Rotter (1986)	Contaminación artificial	Cultivo punta de dedos	60	Fenólica = P-I < alc.CHG < n-P
Larson (1986)	Flora cutánea manos	Bolsa de caldo estéril	15	Barra jabón < IPA < 4% CHG = IPA-E = alc.CHG
Ayliffe (1988)	Contaminación artificial	Cultivo punta de dedos	30	Barra jabón < Triclosán < P-I < IPA < alc.CHG < n-P
Erhenkrantz (1991)	Contacto con paciente	Test de Jugo de Guantes	15	Barra jabón < IPA-E
Leyden (1991)	Flora cutánea manos	Análisis de imagen placa de agar	30	Barra jabón < 1% Triclosán < P-I < 4% CHG < IPA
Kjrlen (1992)	Contaminación artificial	Cultivo punta de dedos	60	Barra jabón < IPA < AE < alc.CHG
Rotter (1992)	Contaminación artificial	Cultivo punta de dedos	60	Barra jabón < 60% n-P
Namura (1994)	Flora cutánea manos	Análisis de imagen placa de agar	30	Barra jabón < alc.CHG
Zaragoza (1999)	Flora cutánea manos	Cultivo placa de agar	NS	Barra jabón < Mezcla comercial alcohol
Paulson (1999)	Contaminación artificial	Test de Jugo de Guantes	20	Barra jabón < 0,6% PCMX < 65% AE
Cardoso (1999)	Contaminación artificial	Cultivo punta de dedos	30	4% CHG < Barra jabón < P-I < 70% AE

Notas: Flora cutánea de manos = sin contaminar artificialmente las manos con bacterias; alc.CHG = gluconato de clorhexidina alcohólico; aq.CHG = gluconato de clorhexidina acuoso; 4% CHG = detergente de gluconato de clorhexidina; AE = etanol, HCP = jabón/detergente de hexaclorofeno; IPA = isopropanol; IPA-E = isopropanol + emolientes; nP = n-propanol; PCMX = Povidona yodada, NS = No declarado, y ufc = unidades formadoras de colonias.

En efecto, Oughton y cols.²³, demostraron que, en voluntarios sanos cuyas manos se contaminaron con *C. difficile* no toxigénico, el uso de soluciones de alcohol no sería eficiente en su remoción al compararlo con uso de agua y jabón con una reducción media de log ufc/ml de 0,06 vs 2,14 respectivamente. Kudrapu y cols.²⁴, realizaron otra experiencia en 44 pacientes portadores de *C. difficile* toxigénico (28 con diarrea y 16 asintomáticos); 13 pacientes tenía cultivos positivos previo a la higiene de manos (9 y 6, respectivamente). La mitad de los cultivos tomados (60/121) fueron positivos; de los 62 tomados en pacientes sometidos a lavado con jabón, 48% fueron positivos antes y sólo 10% después. En el grupo sometido a alcohol (n: 59) fueron positivo 50% antes y 47% después. El lavado con jabón y agua fue efectivo para reducir la frecuencia de cultivos positivos y la carga de esporas en las manos, mientras que la higiene con alcohol, no lo sería.

Sin embargo, ninguno de estos estudios evaluó resultados clínicos, como la evolución de tasas de infección frente a las distintas estrategias de higiene de manos. Cuando se analiza este punto específico, no hay indicios de que se modifiquen las tasas de infección clostridial. Así, en un estudio realizado poco después de la introducción de higiene en base alcohólica, Boyce y cols.²⁵, informaron un aumento de 10 veces en el uso de higiene con alcohol entre 2000 y 2003 y con un gran aumento proporcional en la higiene de las manos del personal que usaba base de alcohol (desde 10 a 85% de la higiene total). A pesar de esto, no notaron aumento alguno en la infección por *C. difficile* durante este el mismo período. Gopal Rao y cols.²⁶, muestran una reducción de 17,4% de la tasa de incidencia de diarrea asociada a *C. difficile* desde 11,5/100 mil (año 1999-2000) a 9,5/100 mil (año 2000-2001) al introducir alcohol gel como higiene de manos, si bien esta



baja no se consideró estadísticamente significativa. Otros investigadores tampoco han demostrado una correlación entre el uso de alcohol y la infección por *C. difficile*^{27,28}.

Efectos adversos

Aplicado brevemente a la piel no causa daño, pero irrita si se deja mucho tiempo. En superficies lesionadas empeora el daño y causa un coágulo bajo el cual pueden crecer bacterias, por lo que no se utiliza como antiséptico para heridas abiertas. Su utilización puede provocar irritación y sequedad de la piel. Al volatilizarse puede causar irritación de la mucosa nasal y lagrimal. La toxicidad del alcohol isopropílico es dos veces superior a la del etanol. Se absorbe a través de la piel y no debe utilizarse en superficies corporales muy extensas^{7,8}.

Precauciones

Los alcoholes son volátiles e inflamables, por lo que deben ser almacenados en condiciones apropiadas. Así mismo, deben dejarse evaporar completamente si se van a usar en electrocirugía o cirugía con láser⁸.

Yodóforos

Estos antisépticos se clasifican dentro de los compuestos halogenados⁶. El yodo elemental penetra la pared celular y actúa como oxidante generando precipitación de proteínas en los microorganismos y muerte celular. Actualmente ha sido reemplazado en gran medida por el uso de yodóforos como componente activo en las soluciones antisépticas. Los yodóforos se componen de un polímero de alto peso molecular que actúa como molécula transportadora y liberadora del yodo elemental. La cantidad de yodo presente en el compuesto determina la actividad antiséptica y el polímero aporta solubilidad, liberación prolongada y disminuye la irritación de la piel. El polímero más frecuentemente usado es la povidona (polivinilpirrolidona). Povidona yodada 10% contiene 1% de yodo disponible o libre, y es soluble tanto en agua como en alcohol. Las presentaciones disponibles en el mercado son povidona yodada en base acuosa, en concentraciones de 0,005% a 10%, alcohol yodado (alcohol 70% más povidona yodada 0,5 y 1%) y solución jabonosa de povidona yodada en concentración de 5 a 10% (lavador quirúrgico). Además, existen los campos de incisión yodados, que consisten en películas de poliéster con adhesivo acrílico que contienen el yodóforos, a concentración de 0,092 mg/cm²^{29,30}.

Espectro de acción

Antiséptico de acción intermedia con espectro que abarca formas vegetativas de bacterias, hongos, virus, con y sin envoltura lipídica y micobacterias. La acción sobre

esporas (por ejemplo, *Clostridium* y *Bacillus*) de povidona yodada es menor que la acción del yodo elemental, y los yodóforos en concentraciones usadas habitualmente como antisépticos no deben ser consideradas esporicidas^{29,30}. Su latencia de inicio de acción, en ausencia de base alcohólica, es entre las 1,5 y 2 h. En cuanto a la duración, se ha descrito clásicamente acción residual de 2 a 3 h. Estudios más actuales describen efecto residual de 30 a 60 min en un escenario de higiene de manos.

Indicaciones

- *Preparación del sitio quirúrgico previo a una cirugía para la prevención de infección de sitio quirúrgico (ISQ)*

Clorhexidina gluconato y povidona yodada son los principales antisépticos utilizados para la preparación quirúrgica de la piel. Sistla y cols.³¹, en un estudio con asignación aleatoria, llevado a cabo en India, en 556 pacientes sometidos a hernioplastia inguinal electiva, no encontraron diferencias significativas en el resultado primario (ISQ a 30 días) entre la preparación de la piel con tintura de povidona yodada 10% en base acuosa y tintura de clorhexidina 2,5% en base alcohólica (6,7 vs 6,3%; RR 1,06, IC 95% 0,56 a 2,0). En otro estudio con asignación aleatoria, multicéntrico, en Estados Unidos de América (E.U.A.), Darouiche y cols.³², compararon en 849 cirugías limpias-contaminadas la preparación de piel mediante aplicador de clorhexidina 2% en base alcohólica versus aplicación de solución jabonosa y luego tintura de povidona yodada 10%. Se encontró una diferencia significativa a favor de clorhexidina en el riesgo de infección superficial (4,2 vs 8,6%, $p = 0,008$ RR 0,48 IC 95% 0,28-0,84) y profunda de sitio quirúrgico (1 vs 3%, $p = 0,05$, RR 0,33 IC 95% 0,11-1,01) a 30 días.

En una revisión sistemática publicada por Maiwald y cols.³³, al realizar meta-análisis de cinco estudios con asignación aleatoria, controlados, de clorhexidina alcohólica vs povidona yodada acuosa, se aprecia superioridad de la preparación de piel con clorhexidina en disminución de ISQ (81/1.287 vs 127/1.299, RR 0,65 95% IC 0,5-0,85, $p = 0,002$). Los autores comentan que la ventaja de clorhexidina sobre povidona yodada no se observa en estudios que la comparan contra soluciones alcohólicas de povidona, pero dada la heterogeneidad de los estudios y variabilidad en tipo y concentración de alcohol utilizados, no fue posible realizar un meta-análisis. En relación a este punto, en un meta-análisis de la base Cochrane, efectuado por Dumville y cols.³⁴, se observó tendencia a disminución del riesgo de ISQ al comparar soluciones alcohólicas versus no alcohólicas (RR 0,77, 95% IC 0,51-1,17, $p = 0,22$). Las guías para prevención de ISQ de SHEA/IDSA, actualizadas el 2014³⁵, recomiendan el uso de antisépticos de base alcohólica, salvo contraindicación, con calidad de evidencia I.



Por último, Tuuli y cols.³⁶, reportaron en un estudio con asignación aleatoria, controlado, de un solo centro (Universidad de Washington, E.U.A.) que incluyó a 1.147 pacientes, una menor tasa de infecciones de herida operatoria a 30 días en parto cesárea utilizando preparación de piel con clorhexidina 2% en alcohol isopropílico 70% versus povidona iodada 8,5% en alcohol isopropílico 72,5%. En un análisis por intención de tratar, la ISQ fue diagnosticada en 23 pacientes (4,0%) en el grupo de clorhexidina y en 42 (7,3%) en el grupo de iodo (RR 0,55, IC 95% 0,34-0,90; $p = 0,02$). La tasa de ISQ superficial fue 3,0% en el grupo de clorhexidina y 4,9% en el grupo iodo (RR 0,61, IC 95% 0,34-1,10, $p = 0,10$); la tasa de ISQ profunda fue de 1,0% y 2,4%, respectivamente (RR 0,43, IC 95% 0,17-1,11, $p = 0,07$).

En base a estos antecedentes, povidona iodada es una buena alternativa para preparación de piel previo a la cirugía, pero existe evidencia de superioridad utilización de clorhexidina, especialmente cuando se utiliza base alcohólica sobre acuosa. Povidona iodada está indicada en caso de alergia a clorhexidina y es de elección en cirugías que involucren mucosas como ojo y oído.

- *Lavado quirúrgico de manos*

Soluciones jabonosas de gluconato de clorhexidina, povidona iodada y alcohol/clorhexidina son los principales productos disponibles como lavador quirúrgico, y se consideran antisépticos apropiados para el lavado quirúrgico de manos³⁷. Si bien la disminución inicial de los recuentos bacterianos es similar (70-80%, que aumenta a 99% con aplicaciones repetidas), povidona iodada exhibe menor efecto residual que clorhexidina, ocurriendo un recrecimiento más rápido de bacterias. Sin embargo, no existe evidencia de buena calidad que compare los distintos antisépticos en base a resultados clínicos³⁸. En una reciente revisión sistemática por Tanner y cols.³⁹, publicada en la base de datos Cochrane, se reporta ventaja de clorhexidina sobre povidona iodada sólo en base a disminución de recuentos de ufc en las manos y no en tasa de ISQ, con evidencia de mala calidad. Son necesarios estudios con buen diseño que comparen antisépticos en la higiene de manos quirúrgica, en base a resultados clínicos.

- *Preparación de la piel para la inserción de catéter venoso central y curación del sitio de inserción*

En las guías CDC/HICPAC del año 2011⁴⁰ se recomienda el uso de solución alcohólica de clorhexidina para esta indicación, reservando la povidona iodada como alternativa ante alergia a clorhexidina, salvo en lactantes bajo 2 meses de edad (recomendación categoría IA), pero dejando como ítem no resuelto la comparación de clorhexidina sobre povidona iodada en solución alcohólica. Las guías SHEA/IDSA⁴¹ también recomiendan solución alcohólica de clorhexidina 0,5% en la inserción del ca-

téter central (calidad de evidencia I). Los estudios en los cuales se basan las recomendaciones antes mencionadas se resumen en el meta-análisis de Chaiyakunapruk y cols.⁴², que demostró reducción del riesgo de bacteriemia asociada al catéter al comparar el uso de soluciones de clorhexidina versus povidona iodada en un total de 3.899 catéteres (RR 0,49, IC 95% 0,28-0,88, $p > 0,2$). La significancia estadística se alcanzó sólo cuando se analizó el subgrupo de cinco estudios que utilizaron base alcohólica de clorhexidina.

Recientemente publicado, el estudio llevado a cabo en Francia por Mimoz y cols.⁴³, se abocó a este tema antes no resuelto. Se trató de un estudio multicéntrico, con asignación aleatoria, que comparó el uso de clorhexidina 2%-alcohol isopropílico 70% y povidona iodada 5%-alcohol etílico 69% en 2.546 pacientes adultos con catéteres centrales, arteriales y de hemodiálisis. El grupo clorhexidina-alcohol presentó significativamente menos eventos de bacteriemia asociada al catéter (0,28 vs 1,32 por 1.000 días catéter, $p = 0,003$) y menos catéteres con evidencia de colonización (3,34 vs 18,74 por 1.000 días catéter, $p < 0,0001$).

En base a la evidencia actual, povidona iodada se recomienda como alternativa, cuando existe contraindicación o intolerancia a clorhexidina, para la inserción y mantención del catéter venoso central.

Contraindicaciones

Contraíndicado en caso de alergia a iodo. Se plantea una contraindicación relativa, en base a evaluación costo/beneficio, en recién nacidos (RN) prematuros. En mujeres embarazadas y en la lactancia debe evitarse el uso prolongado, ya que el iodo absorbido puede atravesar la placenta y ser excretado a través de la leche materna.

Efectos adversos

Principalmente se describe dermatitis de contacto y quemaduras químicas (estas últimas al quedar aposado). En combinación con alcohol existe riesgo de quemaduras, ya que el alcohol es inflamable. Povidona iodada, a diferencia del iodo elemental, no produce mayor irritación de la piel. Existe la posibilidad de absorción sistémica de iodo a través de la piel y se ha descrito generación de hipotiroidismo en neonatos. Los RNs de pretérmino son especialmente vulnerables, por la mayor permeabilidad de la piel, inmadurez de la glándula tiroidea y efecto Wolf-Chaikof, y disminución del aclaramiento renal⁴⁴. En una revisión sistemática publicada por Aitken y cols.⁴⁵, se encuentra evidencia de disfunción tiroidea transitoria en RNs de pretérmino expuestos a antisépticos iodados con incidencia entre 12 y 33 casos cada 100 expuestos, y cero casos descritos entre los no expuestos. Ninguno de los 15 estudios seleccionados evaluó el neurodesarrollo a largo plazo.



Como limitantes, presenta inactivación ante la materia orgánica (menor con povidona yodada que iodo elemental), coloración de la piel (la mancha de povidona yodada se limpia fácilmente con agua, a diferencia del iodo elemental) y de instrumentos plásticos o de goma, y la acción corrosiva sobre instrumentos metálicos. Existe el potencial de contaminación durante el proceso de manufactura o en forma posterior, con reporte de brotes y pseudobrotes asociados. Debe ser almacenado en envases plásticos o de vidrio color ámbar para proteger de la luz.

Clorhexidina

Clorhexidina pertenece al grupo químico de las biguanidas, correspondiendo a una molécula catiónica desarrollada en Inglaterra en 1954 accidentalmente, cuando se buscaba un agente antimalárico; los estudios *in vitro* revelaron una alta actividad antibacteriana y una posterior evaluación reportó su baja toxicidad en mamíferos, buena afinidad con la piel, membranas y mucosas. Todas estas propiedades llevaron al posterior desarrollo y aplicación de clorhexidina como un recomendado antiséptico para piel y mucosas, en heridas leves y para uso odontológico⁴⁶.

Características químicas

Clorhexidina es una molécula simétrica que consiste en dos anillos, cuatro clorofenil y dos grupos biguanidas, conectados por una cadena central de decametileno (clorofenil biguanida), cuya estructura química se muestra en la Figura 1.

Clorhexidina es una base fuerte y sus distintas sales (diacetato, diclorhidrato, digluconato) son más solubles en alcohol que en agua. La sal más soluble en agua es digluconato, la que no puede ser aislada como un sólido por la alta solubilidad y se debe comercializar como materia prima en solución acuosa 20%. Es incolora, inodora y de sabor amargo. Estable a temperatura ambiente y a pH entre 5 y 8, necesitando estar protegido de la luz y reconociendo que con el calor se descompone en cloroanilina. Otra característica relevante, es que, en presencia de materia orgánica, se inactiva fácilmente⁴⁷.

Es compatible además con derivados catiónicos como los amonios cuaternarios, pero incompatible con tensioactivos aniónicos y variable compatibilidad con colorantes. Forma sales solubles con nitratos, sulfatos, carbonatos y fosfatos.

Respecto de su mecanismo de acción, se ha demostrado que su absorción ocurre por difusión pasiva a través de las membranas celulares, la que es muy rápida tanto en bacterias como en levaduras⁴⁸, consiguiéndose importante efecto ya a los 20 seg. A bajas concentraciones produce una alteración de la permeabilidad osmótica de la membrana y una inhibición de enzimas del espacio

periplásmico. A concentraciones elevadas origina la precipitación de proteínas y ácidos nucleicos.

Concentraciones

Las soluciones de clorhexidina varían de acuerdo a diferentes concentraciones, vehículo de dilución o tinte. En la Tabla 2 se describen las diferentes soluciones disponibles en el comercio.

Espectro de acción

Clorhexidina tiene un efecto bactericida intermedio, ampliamente activa contra bacterias grampositivas (son las más sensibles), gramnegativas, anaerobias facultativas y aerobias y en menor medida, contra hongos y levaduras. Tiene escasa actividad contra *Mycobacterium tuberculosis* (bacteriostático) y no es esporicida. Una de sus caracte-

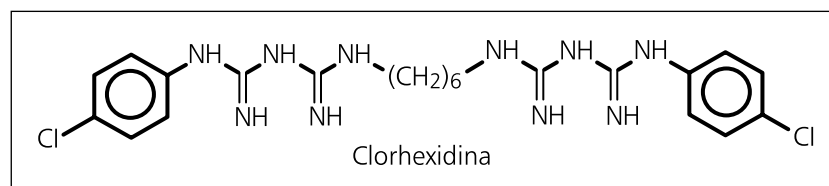


Figura 1. Estructura química molécula clorhexidina.

Tabla 2. Diferentes presentaciones de soluciones de clorhexidina disponibles como antisépticos

Presentaciones	Nombre (s) comercial (es)
Solución jabonosa 2% o 4%	Dichlorexan 2% Dichlorexan 4% Clorhexidina gluconato 2% Clorhexidina gluconato 4%
Clorhexidina en base alcohólica al 0,5% o 2%	Chloraprep one step solución tópica Chloraprep coloreado solución tópica Soluprep coloreado solución tópica Soluprep solución tópica
Clorhexidina 1% y alcohol 61%	Clorhexidina gluconato 1%-alcohol etílico 61% solución tópica
Clorhexidina tinturada en base acuosa 2%	Dichlorexan 2%
Clorhexidina en base acuosa 2%	Chlorohex 2% Antisep Dichlorexan 2%
Solución oral 0,12% o gel 0,2%	Perio-Aid Oralgene Periogard
Apósito con gel o esponja con clorhexidina 2%	Biopatch Apósito CHG



rísticas más sobresalientes es su actividad *in vitro* contra virus con envoltura, tales como herpes simplex, VIH, citomegalovirus, influenza y virus respiratorio sincicial, presentando menor actividad contra virus sin manto, como rotavirus, poliovirus y adenovirus⁶.

Las ventajas que justifican el empleo de clorhexidina son la rápida acción germicida y su duración prolongada o efecto residual, gracias a que esta sustancia tiene gran adhesividad a la piel y buen índice terapéutico. Su uso es seguro incluso en la piel de los RNs (se discute más abajo) y la absorción a través de la piel es mínima.

Tabla 3. Factores que influyen acción de clorhexidina	
Disminuyen su acción	<ul style="list-style-type: none"> • pH alcalino • Presencia de materia orgánica • Agua dura • Detergentes aniónicos • Taninos • Numerosos colorantes
Aumentan su acción	<ul style="list-style-type: none"> • Elevación de la temperatura • pH neutro • Detergentes no iónicos • Alcohol • Derivados catiónicos

Tiempo de acción

El tiempo de inicio de acción de clorhexidina es nivel intermedio, en base alcohólica se inicia a los 30 seg, si es una zona con vello pudiera llegar hasta una hora. Las recomendaciones de los diferentes fabricantes es esperar tres minutos previos al inicio del procedimiento invasor⁴⁹.

Sin embargo, una de las fortalezas de la solución de clorhexidina es que presenta actividad residual de hasta seis horas, a diferencia de povidona yodada cuya actividad es menor de cuatro horas y su actividad antimicrobiana se ve mínimamente afectada por material orgánico como la sangre o sueros⁵⁰.

La asociación de clorhexidina y alcohol ha demostrado mejor eficacia al complementar la rapidez de inicio de acción del alcohol con la acción residual de clorhexidina. Las características químicas del alcohol juegan un papel importante en potenciar la capacidad de clorhexidina para penetrar hasta el estrato córneo de la piel y lograr así el efecto residual⁵¹.

Pero, de todas formas, se debe tener en cuenta que, por ser una molécula catiónica, su actividad puede verse reducida por jabones naturales, aniones inorgánicos, surfactantes no iónicos y cremas de manos que contengan agentes aniónicos que disminuyan el efecto de clorhexidina o faciliten su precipitación⁵². En la Tabla 3 se visualizan factores que influyen en la acción de clorhexidina.

Indicaciones clínicas en centros de salud

En la Tabla 4 se indican las recomendaciones de uso clínico de las distintas presentaciones de clorhexidina disponibles en el mercado.

• Prevención de infección de herida operatoria

En diferentes estudios de uso de gluconato de clorhexidina (CHG) en cirugía se destaca que la incidencia de ISQ después de cirugías abdominales limpia-contaminadas fue menor en el grupo que uso CHG en la preparación de la piel 10,8 versus 17,9% en el grupo que uso povidona yodada (PI) aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos. Sin embargo, el OR fue de 0,3 entre los dos grupos a favor del uso de clorhexidina sobre la povidona yodada para la prevención de ISQ. En la primera semana post operatoria fue de 7% en grupo CHG versus 14,1%, lo cual fue estadísticamente significativo, (p = 0,03)⁵².

En cirugías de cesáreas se observó beneficio al utilizar gluconato de clorhexidina en base alcohólica versus povidona en base alcohólica; la tasa de infección fue de 4% en el grupo de CHG-OH versus 7,2% en el grupo de I-OH con un RR 0,55 (IC 0,34-0,9) p = 0,02³⁶. En cirugías limpias, en población adulta se observó que, al comparar el uso de gluconato de clorhexidina en base alcohólica versus povidona yodada en preparación de piel, la tasa de infección fue de 9,5% versus 16,1 con p = 0,004 a favor de CHG-OH. RR 0,5 (IC 0,41-0,8). Según el tipo de

Tabla 4. Recomendación de uso clínico para distintas formulaciones de clorhexidina	
Presentaciones comerciales	Indicaciones de uso
Solución jabonosa 2% o 4%	<ul style="list-style-type: none"> • Lavado de manos quirúrgico • Preparación de piel previo a procedimientos invasivos: inserción catéteres vasculares, cirugía • Baño en pacientes hospitalizados usuarios de catéter venoso central
Clorhexidina en base alcohólica al 0,5% o 2%	<ul style="list-style-type: none"> • Preparación de piel previo a procedimientos invasivos: punción venosa, instalación de catéteres vasculares, cirugías a excepción de neuroquirúrgicas y oftalmológicas
Clorhexidina 1% y alcohol 61%	<ul style="list-style-type: none"> • Lavado de manos quirúrgico
Clorhexidina tinturada en base acuosa 2%	<ul style="list-style-type: none"> • Preparación de la piel previo a cirugías a excepción de neuroquirúrgicas y oftalmológicas
Clorhexidina en base acuosa 2%	<ul style="list-style-type: none"> • Preparación de la piel previo a Cirugías a excepción de neuroquirúrgicas y oftalmológicas
Solución oral 0,12% o gel 0,2%	<ul style="list-style-type: none"> • Colutorios bucales • Cirugía odontológica • Aseos en cavidad bucal en pacientes sometidos a ventilación mecánica
Apósito con gel o esponja con clorhexidina 2%	<ul style="list-style-type: none"> • Cobertura de catéteres venosos • Cobertura del sitio de inserción fijadores externos



infección, el uso de CHG-OH fue protector en infección superficial 4,2 versus 8,6%; $p = 0,0008$ y en infección profunda 1 versus 3% ($p = 0,05$)³².

Una revisión sistemática y meta-análisis evaluó la antisepsia preoperatoria con clorhexidina versus yodo povidona en cirugías limpias contaminadas. Seleccionó seis estudios, con un total de 5.031 pacientes observándose que el uso de clorhexidina redujo la infección post operatoria comprada con el grupo que uso yodo povidona. (OR 0,68, IC 0,50 a 0,94; $P = 0,019$)⁵³.

- *Prevención de infección asociada a CVC*

En un estudio clínico prospectivo, randomizado, se comparó clorhexidina 2%, yodo povidona 10% y alcohol 70% en la prevención de infecciones asociada a catéter venoso central o arterial. Clorhexidina fue asociada con la incidencia de infección más baja 2,3 por 100 catéteres versus 7,1 en el grupo de alcohol y 9,3 en el grupo yodo povidona ($p = 0,02$). Los autores concluyen que clorhexidina 2% es mejor que yodo povidona 10% o alcohol 70% para la antisepsia cutánea antes de la inserción de un dispositivo vascular y, su posterior aplicación para el cuidado del sitio post inserción reduce sustancialmente la incidencia de infecciones relacionadas a este dispositivo⁵⁴.

Un estudio abierto, con asignación aleatoria y controlado, con un diseño factorial de dos por dos, que incluyó a adultos, comparó clorhexidina-alcohol versus yodo povidona-alcohol en preparación de piel de catéteres centrales, hemodiálisis, arteriales. Cada grupo a su vez se dividió en un grupo con aseo previo y sin aseo previo. Clorhexidina-alcohol fue asociada con baja incidencia de infecciones 0,28 versus 1,77 en el grupo de yodo povidona-alcohol (HR 0,15, IC 0,05-0,41; $p = 0,0002$). El lavado previo no hubo asociación significativa, ($p = 0,3877$)⁴³.

- *Prevención de neumonía asociada a VM (NAVM)*

Un estudio evaluó la efectividad de la solución de clorhexidina en la prevención de NAVM y la colonización oro-faríngea mediante descontaminación oral con 15 ml de clorhexidina 2% versus un aseo con solución salina (NaCl 9‰). Un total de 102 pacientes fueron incluidos en el grupo con clorhexidina y 105 en el grupo de solución salina, demostrándose una reducción en la tasa de NAVM de 21 a 7 por 1.000 días de ventilación mecánica ($p = 0,04$). Como eventos adversos se evaluó la irritación de la mucosa oral siendo de 9,8% para el grupo de clorhexidina y 0,9% para el grupo con solución salina ($p: 0,001$)⁵⁵.

Otro estudio, antes y después, reveló una tasa pre-intervención de 5,2 infecciones por 1.000 días de ventilación y posterior a la implementación del protocolo de cuidado oral la tasa disminuyó a 2,4 infecciones por 1.000 días de ventilación, esta reducción de 46% fue estadísticamente significativa $p = 0,04$ ⁵⁶. El Consenso Chileno de NAVM, recomienda la implementación del aseo de la cavidad oral

con clorhexidina, por ser eficaz en la disminución en la incidencia de NAVM; y aparentemente ser costo-efectiva (IB). Las ventajas de esta práctica serían mayores en la población cardio-quirúrgica⁵⁷.

- *Uso en recién nacidos*

En RNs, si bien hubo contraindicación absoluta cerca del año 2000, reportes posteriores y masificación de su uso en Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal no han mostrado mayor riesgo representado por efectos adversos, aunque se mantiene un estado de alerta particularmente en los RNs bajo 1.500 g de peso, sin constituir una contraindicación de uso⁵⁸.

Existe escasa evidencia de peso para decidir por uno u otro antiséptico en UCIN. Sólo un ensayo controlado y randomizado comparó la eficacia de povidona o el uso de alcohol isopropílico seguido de apósito impregnado en clorhexidina (semanal) en UCIN. No hubo diferencia en ITS-CVC (3,8 vs 3,2%), sólo hubo menor colonización de dispositivos de inserción periférica en el grupo OH/apósito CH (15 vs 24%, $p = 0,004$) y describiendo en RN bajo 1.000 g, dermatitis de contacto (15%) en el grupo OH/apósito CH⁵⁹.

Para neonatos, además, existe un estudio comparativo eficacia clorhexidina 1% vs povidona yodada 10% que evaluó contaminación en la toma de muestras venosas de hemocultivos en UCIN, siendo menor en el grupo de clorhexidina (0 vs 2,9%, $p = 0,026$)⁶⁰. En la mayoría de los casos de reacciones adversas locales, el daño ocurre por aplicación de una cantidad excesiva (“aposamiento”) o contacto directo prolongado de la piel con el antiséptico. Existe además descrito probable riesgo de absorción percutánea, especialmente en RNs prematuros, definiéndose absorción sistémica en RN < 1.500 g mayor que en RNT⁶¹.

Efectos adversos y contraindicaciones

Después de más de 50 años de uso, se han descrito escasas reacciones alérgicas en comparación a la totalidad o volumen de uso, siendo las más frecuentes las de naturaleza alérgica o irritativas de la piel o mucosas y foto-sensibilidad, pero todas de escasa prevalencia. Siempre debe considerarse que la mayor frecuencia de irritación dérmica depende de una mayor concentración del antiséptico⁶².

A concentraciones altas se han descrito graves problemas sobre la córnea y en particular a concentraciones superiores a 2%, clorhexidina es claramente tóxica, tanto para la córnea como para la conjuntiva ocular. Instilada en el oído medio puede producir sordera a causa de su reconocido potencial de ototoxicidad⁶⁰. En relación al uso odontológico, los enjuagues de clorhexidina tienen riesgo de producir tinción de los dientes debido a que pueden precipitar o unirse a los cromógenos aniónicos de la dieta. También ocasionan alteraciones del gusto, de forma



temporal, cuando se administran en forma continuada. En muy ocasionales casos, se ha descrito descamación de la mucosa bucal y tumefacción de la glándula parótida⁴⁶.

Este antiséptico debiera contraindicarse en pacientes con alergia o hipersensibilidad a clorhexidina, cirugía oftalmológica o neuro-quirúrgica y no debiera utilizarse en la preparación preoperatoria de la piel de la cara y la cabeza. Debe evitarse el contacto con las meninges, y se debe esperar a que se seque previo a una punción raquídea o espinal para evitar el ingreso de solución durante el procedimiento, lo que aumentaría el riesgo de aracnoiditis. En casos de pacientes con perforación del tímpano, no se recomienda su uso local ya que se han descrito sordera al instilar clorhexidina en el oído medio⁶³.

Triclosán

Triclosán, conocido químicamente como 2, 4, 4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter, es una sustancia no iónica, incolora, que fue desarrollada en los años 60. En condiciones normales se trata de un sólido incoloro con un ligero olor a fenol. Es un compuesto aromático clorado, que tiene grupos funcionales representativos de éteres y fenoles. Es un agente antimicrobiano sintético que se incorporó en numerosos productos de consumo para establecimientos de salud y para la comunidad, incluyendo jabones, detergentes, limpiadores, cremas dentales, desodorantes. Pero también se ha utilizado en productos textiles y plástico para proporcionar propiedades antibacterianas a estos.

Mecanismo de acción

Es bacteriostático a bajas concentraciones y bactericida en altas concentraciones. Triclosán entra en las células bacterianas afectando la membrana celular y la síntesis citoplásmica del ARN, de los ácidos grasos y de las proteínas. Estudios recientes indican que la actividad antibacteriana de este agente se atribuye a que se une al sitio activo de la proteína reductasa transportadora de enóilos-acilos⁶⁴.

Espectro de acción

Triclosán tiene una amplia gama de actividad antimicrobiana. Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) se extienden entre 0,1 y 10 mg/mL, mientras que las concentraciones bactericidas mínimas son de 25 a 500 mg/mL.

Concentraciones de 0,2 a 2% tienen actividad antimicrobiana. En la primera revisión sistemática para evaluar las ventajas de jabones que contienen triclosán, se evaluó 27 estudios publicados entre 1980 y 2006. Una de las principales conclusiones es que los jabones que contenían menos de 1% de triclosán no mostraron más beneficio que

jabones sin antisépticos. Los estudios que utilizaron jabón que contenían > 1% de triclosán mostraron una reducción significativa en los niveles de bacterias en las manos, a menudo después de múltiples aplicaciones⁶⁵.

La actividad del triclosán contra microorganismos grampositivos (incluyendo SARM) es mayor que contra los bacilos gramnegativos, particularmente *Pseudomonas aeruginosa*. El agente posee actividad razonable contra micobacterias y *Candida* spp., pero su actividad es limitada contra hongos filamentosos. Triclosán 0,1% produce una reducción en el recuento bacteriano en las manos en 2,8 log ufc después de un lavado de un minuto⁶⁶.

Estudios recientes sugieren que la exposición a triclosán podría llevar a la resistencia, particularmente de *P. aeruginosa* y que podría haber asociación entre el uso de triclosán en las cavidades nasales con colonización nasal por *S. aureus*⁶⁷⁻⁶⁹.

Tiempos de acción (acción/duración)

Tiene buena rapidez de acción, con un efecto residual variable de hasta cuatro horas y actividad acumulativa contra microorganismos residentes y transitorios. Su eficacia es inhibida mínimamente en presencia de materia orgánica, y tiene gran afinidad con la piel, no produciendo irritación ni efectos tóxicos incluyendo unidades de neonatología.

La efectividad del triclosán puede verse afectada por el pH y los surfactantes base, emolientes, humectantes y naturaleza iónica de la formulación.

• Indicaciones generales

Triclosán está disponible en un amplio rango de productos, incluyendo jabones para lavado de manos antiséptico, soluciones en base alcohólica, preservando jabones comunes, y en una amplia variedad de cosméticos, dentífricos, enjuagues bucales, etc. Se lo utiliza además como desinfectante de superficies y lavado de manos en la industria de la alimentación. También se le ha usado en el revestimiento de suturas quirúrgicas, pero no han demostrado efectividad en la reducción de infecciones del sitio quirúrgico⁷⁰.

• Contraindicaciones/efectos adversos

La mayoría de las formulaciones que contienen < 2% triclosán son bien toleradas, causando inusualmente reacciones alérgicas. El uso de triclosán está regulado por la FDA (Food and Drug Administration) y por la EMA (European Medicines Agency). La FDA lo clasifica como molécula de la clase III, mientras que la EPA (Environmental Protection Agency), lo registra como pesticida, considerándolo como de alto riesgo para la salud humana y el ambiente.

Se ha detectado triclosán en los ecosistemas acuático en E.U.A., elevando la preocupación acerca de su poten-



cial efectos ecológicos. Las concentraciones de triclosán en sedimentos de corriente aumentan con el grado de urbanización⁷¹. Es conocido como contaminante del agua y existe preocupación por los efectos a nivel endocrino de especies acuáticas. Se ha detectado triclosán en 75% de las muestras de orina en la población estadounidense como parte de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en E.U.A. del 2003-2004 (NHANES). La exposición a triclosán, puede estar asociada con niveles de hormona tiroidea alterados en los seres humanos (NHANES 2007-2008). Se necesita más investigación para confirmar y determinar la potencial importancia para la salud pública y clínica de estos hallazgos^{72,73}.

Por otro lado, estudios recientes identificaron un efecto potencial de triclosán en las funciones fisiológicas del músculo, donde habría un desacoplamiento en la excitación-contracción fisiológica del músculo cardíaco y esquelético *in vitro* e *in vivo*⁷⁴. Durante el año 2016, la FDA emitió un comunicado donde prohibió 19 ingredientes de jabones, incluyendo dos de los más comunes, triclosán y triclocarban, los que son ampliamente utilizados en jabones antibacteriales líquidos y en barra, debido a las implicancias de su uso para la salud humana, las que aún continúan siendo estudiadas.

Desinfectantes de uso en centros de salud

Cloro

Pertenece a la familia de los compuestos halogenados, siendo los más utilizados los compuestos de cloro y yodo por su efecto bactericida. Los compuestos de cloro son los desinfectantes más utilizados a nivel industrial y no tiene comparación con otro igual en el tratamiento de las aguas. El principio activo, cloro, se puede presentar en forma gaseosa, soluciones de hipoclorito y cloramina T⁸.

Características químicas

El cloro está formado por moléculas diatómicas: a temperatura ambiente el cloro es un gas de color amarillo verdoso. El gas de cloro es dos veces y media más pesado que el aire, tiene un olor sofocante intensamente desagradable y es extremadamente tóxico. En su forma líquida y sólida es un poderoso agente oxidante, blanqueador y desinfectante⁷⁵.

Pertencen a los compuestos clorados:

- Soluciones de hipoclorito de sodio. Son ampliamente utilizadas para la desinfección de superficies duras (blanqueadores domésticos) y pueden usarse para desinfectar derrames de sangre que contienen virus de inmunodeficiencia humana o virus de hepatitis B⁶.
- Cloramina T (cloramincina). Es un derivado clorado que contiene 25% de cloro disponible. Se inactiva

en presencia de materia orgánica, pero su actividad bactericida se mantiene más tiempo que en el caso de los hipocloritos. Se utiliza en la desinfección de agua de bebida⁸.

- Dióxido de cloro. Está protegido en soluciones acuosas, añadiendo ácido hasta una requerida concentración se activa el desinfectante⁸.
- Dicloroisocianurato de sodio (NaDCC). Tiene como ventaja la facilidad en la dilución correcta y en la estabilidad del producto, ya que se prepara al momento de ser usado. Se presenta en pastillas de 2,5 g y 5 g y se emplea como desinfectante de uso hospitalario⁷⁶.

Concentraciones

- *Hipoclorito de sodio*

La concentración del cloro activo o disponible, expresada como hipoclorito de sodio, que se ofrece normalmente en el mercado, varía entre 2,5 y 8% según un estudio del Instituto Salud Pública que efectuó un análisis comparativo del cloro de uso doméstico en el año 2002. Tiene un amplio espectro de actividad, no deja residuos tóxicos, es barato y de rápida acción. Puede producir irritación ocular u oro-faríngea, esofágica y quemaduras gástricas. Al mezclarlo con otros agentes libera gas clorado tóxico y disminuye su estabilidad⁷⁷.

- *Dicloroisocianurato de sodio (NaDCC)*

Llamado también sal sódica de dicloro, tricloseno de sodio, dihidrato, etc. Se presenta en forma de pastillas (2-5 g) o gránulos (99-100%), que al disolverse en agua liberan ácido hipocloroso. Contiene aproximadamente 65% de cloro libre disponible (también llamado "cloro activo"). Presenta las mismas propiedades generales que el hipoclorito, pero con las ventajas de una mayor estabilidad (antes de disolver en agua), mayor actividad, una menor inactivación por materia orgánica y una mayor exactitud en la preparación de las diluciones. Una desventaja es ser corrosivo para los metales, algunos plásticos y el caucho^{76,77}.

Espectro de acción

El mecanismo de acción sobre los microorganismos es poco conocido, pero se postula que actúa inhibiendo las reacciones enzimáticas y desnaturizando las proteínas. Se ha demostrado que el ácido hipocloroso (HClO) es responsable de la destrucción de los microorganismos. Los hipocloritos tienen un extenso espectro de actividad, son bactericidas, virucidas, fungicidas y esporicidas, pero con actividad variable frente a micobacterias, según la concentración en que se use^{8,78}.

Tiempo de acción

Dependerá de la concentración y el pH de la solución. El tiempo de exposición puede ir desde segundos a



horas. Ejemplo: concentraciones de 25 ppm tienen un efecto biocida en *Mycoplasma* spp y concentraciones < 5 ppm en bacterias vegetativas en un tiempo de acción de segundos en ausencia de materia orgánica. Para eliminar *Mycobacterium tuberculosis* se requiere concentraciones de 1.000 ppm. Una concentración de 100 ppm eliminará 99,9% de las esporas de *Bacillus atrophaeus* dentro de 5 min y agentes micóticos en menos de una hora⁷⁷.

Indicaciones clínicas

Las soluciones en base a cloro son ampliamente utilizadas en los centros de salud, se pueden utilizar para desinfección, siempre y cuando los materiales sean compatibles con cloro y estén libres de materia orgánica; en caso contrario, se debe limpiar antes de utilizar la solución desinfectante. Los compuestos clorados se utilizan en^{77,79}.

- Desinfección de cabezas de tonómetros.
- Superficies duras, pisos, mobiliario.
- Tanques de hidroterapia.
- Residuos especiales antes de su eliminación.
- En el agua en los sistemas de distribución en los centros de hemodiálisis.
- Máquinas de hemodiálisis.
- Baños, limpieza de chatas, lavamanos, etc.
- Desinfección de maniqués de entrenamiento.
- Derrames de fluidos corporales y/o sangre.
- Tratamiento de agua potable.

Cloro y Clostridium difficile

En un estudio prospectivo, de asignación aleatoria, realizado en tres fases, se evaluaron ocho productos de desinfección en salas contaminadas con esporas de *C. difficile*. Los productos se clasificaron según la reducción logarítmica en el recuento de colonias desde la fase de

contaminación hasta la desinfección. Los tres productos más efectivos estadísticamente significativos fueron el peróxido de hidrógeno (2.303); agentes liberadores de cloro 1.000 ppm (2.223) y toallitas de ácido peracético (2.134). El tiempo usado en la desinfección fue de 55 min para peróxido de hidrógeno, 30 min para agentes liberadores de cloro y 24 min con ácido peracético. Los autores concluyen que el uso de agentes liberadores de cloro en concentración 1.000 ppm es más barato y efectivo que los métodos modernos, en la desinfección de salas contaminadas con esporas de *C. difficile*⁸⁰.

En el estudio de MacLeod-Glover, se revisó la evidencia de la efectividad de los productos utilizados en desinfección del ambiente o higiene de las manos en las tasas de diarrea asociada a *C. difficile* (DACD). Concluyeron que la elección de los productos puede influir en la prevalencia y distribución ambiental de la contaminación por este agente y colonización de los pacientes. El uso de desinfectantes a base de hipoclorito o peróxido de hidrógeno en salas expuestas a esporas de *C. difficile* puede reducir el número de esporas en el medio ambiente con algunas pruebas que sugieren que también puede reducir el riesgo de recurrencia y propagación de DACD. La evidencia es más fuerte para los productos con mayores concentraciones de agentes desinfectantes (por ejemplo, 5.000 mg/L de cloro libre o 7% de peróxido de hidrógeno), con mayor beneficio en las unidades donde las tasas de DACD son altas o en respuestas a brotes⁸¹. En la Tabla 5 se presenta diferentes fórmulas para diluciones de soluciones de cloro.

Recomendaciones especiales

Es importante considerar que las soluciones cloradas deben ser preparadas diariamente, con instrucciones pre-

Tabla 5. Fórmula para diluir una solución de hipoclorito para desinfección de ambiente y superficies para el cumplimiento de recomendaciones en prevención de IAAS. Fuente: Recomendaciones MINSAL

Solución comercial	Solución deseada	Fórmula	Resultado	Preparar
Solución de cloro concentrada al 5,0%	Solución de cloro diluida al 0,5% (5.000 ppm)	[5,0% ÷ 0,5%]-1	9	Agregar 9 partes de agua a una parte de solución de cloro al 5,0% (solución comercial)
Solución de cloro concentrada al 5,0%	Solución de cloro diluida al 0,1% (1.000 ppm)	[5,0% ÷ 0,1%]-1	49	Agregar 49 partes de agua a una parte de solución de cloro al 5,0% (solución comercial)
Solución de cloro concentrada al 5,5%	Solución de cloro diluida al 0,1% (1.000 ppm)	[5,5% ÷ 0,1%]-1	54	Agregar 54 partes de agua a una parte de solución de cloro al 5,5% (solución comercial)
Solución de cloro concentrada al 6,0%	Cloro diluido al 0,1% (1.000 ppm)	[6% ÷ 0,1%]-1	59	Agregar 59 partes de agua a una parte de solución de cloro al 6,0% (solución comercial)
Solución de cloro concentrada al 6,0%	Solución de cloro diluida al 0,5% (5.000 ppm)	[6% ÷ 0,5%]-1	11	Agregar 11 partes de agua a una parte de solución de cloro al 6,0% (solución comercial)



cisas y supervisión, para que la dilución sea la correcta⁸². Las superficies ambientales contaminadas con sangre u otros fluidos corporales o visiblemente sucias deben ser limpiadas antes de utilizar el desinfectante ya que se inactiva frente a materia orgánica⁸³. Los envases deben ser opacos, no exponerlos a luz ya que se inactivan y se deben mantener cerrados⁷⁹. No mezclar con detergentes ya que pierde su efectividad⁷⁹.

Eventos adversos y contraindicaciones

Las principales complicaciones están relacionadas directamente con las personas que manipulan estas sustancias. No se debe olvidar:

- El cloro se considera una sustancia química irritante del sistema respiratorio, las membranas mucosas y de la piel.
- El cloro líquido causa fuertes quemaduras al contacto con la piel y en los ojos. Los efectos son más graves a medida que es más alta la concentración y mayor tiempo de exposición, ocasionado irritación a ojos y dificultad para respirar.
- Los síntomas de la exposición a altas concentraciones consisten en náuseas y vómitos, seguidos de una notoria dificultad para respirar.
- El cloro no produce efectos acumulativos conocidos y todas las molestias que ocasionan son consecuencia directa o indirecta de su acción irritante local⁸⁴.

Amonio cuaternario (Cuaternarios de amonio o "Quats")

Corresponden a una familia de compuestos cuya estructura básica es el catión amonio (NH_4^+) y que al ser modificados han dado a lugar a distintos agentes desinfectantes. Son solubles en agua y alcohol, actúan en medio ácido, pero principalmente en medio alcalino, tienen propiedades tenso-activas y su actividad se ve disminuida con la presencia de materia orgánica⁸⁵. Presentan una acción desinfectante desde concentraciones de 0,25% o mayores, para uso principalmente en superficies de mobiliario clínico y planta física de centros hospitalarios. Para estos fines son utilizados en soluciones acuosas o mezclados con detergentes para combinar la limpieza y desinfección en una sola aplicación.

Se asocian generalmente a aminas terciarias en las formulaciones desinfectantes aumentando su acción biocida. Las sales de amonio cuaternario se reconocen generalmente como compuestos incoloros o de coloración amarilla, son inodoros, desodorantes y no irritantes a concentraciones habituales.

Usos y generaciones

La modificación de estos compuestos de amonio

cuaternario (QAC) en el tiempo ha logrado constituir distintas generaciones de antisépticos que se detallan a continuación:

• Primera, segunda y tercera generación

Cloruro de benzalconio fue el primer compuesto utilizado como antiséptico y mantiene un amplio uso en desinfección hospitalaria hasta la actualidad; esta molécula presentaba un grupo alquilo con más número de carbonos obteniendo una mayor potencia antimicrobiana.

Los compuestos cuaternarios de segunda generación como cloruro de etilbencilo y los de tercera generación que corresponden a mezclas de moléculas de primera y segunda generación, como cloruro de benzalconio y cloruro de alquil-dimetil-etil-bencil amonio respectivamente, presentan un aumento importante en la actividad desinfectante y potencialmente una menor resistencia microbiana frente al uso repetido de un solo compuesto.

• Cuarta y quinta generación

Los compuestos de cuarta generación como cloruro de didecil-dimetil amonio, también denominados de *cadena gemela* por su estructura con cadenas di-alquílicas lineales, se caracterizan principalmente por su alta tolerancia al agua dura y a las cargas de proteínas. Se utilizan también en otras industrias como de alimentos, bebidas, textil, del papel, entre otras.

Finalmente, los compuestos de quinta generación corresponden a mezclas de moléculas de segunda y cuarta generación, como cloruro de alquil-dimetil-etil-bencil amonio, cloruro de didecil-dimetil amonio más otras moléculas según las diferentes formulaciones, obteniendo un mayor rendimiento microbicida especialmente en condiciones ambientales difíciles y un uso más seguro, que es característica de estos compuestos conforme se avanza en sus generaciones.

En el campo clínico, sus usos actuales más frecuentes son la limpieza y desinfección de superficies (pisos, paredes, puertas, vidrios) de centros hospitalarios, materiales y equipos como camas, mesas, veladores, bombas de infusión, monitores, atriles, máquinas de rayos, de diálisis, etc. y artículos no críticos como esfigmomanómetros, oxímetros de pulso, incluyendo también algunos elementos de baños como lavatorios, chatas, patos, entre otros. Son también reconocidamente no corrosivos para los metales.

Los compuestos de amonio cuaternario son compatibles con la mayoría de materiales donde ejercen su acción como vidrio, cerámica, aluminio, acero inoxidable, goma, etc.

No son reconocidos como más efectivos que otros compuestos desinfectantes y en general su costo es superior al de los productos clorados. En Tabla 6, se caracterizan las principales propiedades de los compuestos de amonio cuaternario.



Tabla 6. Características de Compuestos de Amonio cuaternario (QAC)

Toxicidad	+
Corrosión	-
Amplio espectro	++
Inactivación	+++

Mecanismo de acción

Estas moléculas desorganizan la disposición normal de la membrana celular o la envoltura de los distintos agentes infecciosos, uniéndose en forma irreversible a los fosfolípidos y las proteínas de esta estructura⁸⁶.

De esta manera provocan alteración de su permeabilidad, salida del material vital citoplasmático y la liberación de diversos metabolitos a la célula microbiana que interfieren directamente en su cadena respiratoria o metabolismo energético.

Otros mecanismos de acción que se les atribuyen son la inactivación de enzimas y la desnaturalización de algunas proteínas esenciales para el desarrollo de los agentes microbianos. La acción biocida de las aminos terciarias, que acompañan a los compuestos de amonio cuaternario en los desinfectantes, se debe también a su interacción con la membrana plasmática.

Espectro de acción

El espectro de acción de los compuestos de amonio cuaternario, siendo combinados con aminos terciarias, es muy amplio presentando actividad desinfectante sobre bacterias vegetativas, hongos y virus, principalmente sobre aquellos envueltos (lipídicos) y de tamaño grande o mediano como, por ejemplo: virus herpes simplex, virus de hepatitis B y VIH, entre otros.

Dentro de su acción se ha destacado especialmente su excelente eficacia sobre las bacterias grampositivas.

Por otra parte, los cuaternarios de amonio presentan algunas limitaciones frente a esporas bacterianas, *M. tuberculosis* y virus pequeños, en forma independiente de su generación, y no tienen actividad frente a priones. En la Tabla 7 se resume el espectro de acción de este tipo de desinfectantes.

Es relevante también mencionar el desarrollo de mecanismos de resistencia o tolerancia codificadas genéticamente por algunos microorganismos que han sido descritos frente al uso de este tipo de desinfectantes⁸⁷; a su vez se ha reportado contaminación de envases de estos productos por bacilos gramnegativos no fermentadores (*P. aeruginosa*) con un mecanismo de resistencia mediado por bombas de eflujo⁸⁸.

Tiempo y duración de acción

El tiempo de inicio de acción de estos desinfectantes se desconoce, pero es considerado rápido, desde 5 min o antes en compuestos con alcohol⁸⁹. La duración de la acción no ha podido ser claramente establecida; sin embargo, como en la mayoría de los agentes desinfectantes, no se recomienda su uso más allá de 24 h.

Las soluciones de amonio cuaternario deben guardarse en recipientes cerrados, lugares exclusivos y limpios, a temperatura ambiente y protegidos de exposición a la luz.

Efectos adversos

Estos compuestos pueden producir irritación de piel y mucosas (incluyendo ojos) a altas concentraciones. En cambio, las soluciones diluidas no suelen producir irritación cutánea. En personas alérgicas pueden producir dermatitis atópica con irritación nasal o cuadros bronquiales obstructivos⁹⁰, y en personas en contacto prolongado con el desinfectante pueden ocasionar dermatitis de contacto. Su ingesta accidental puede provocar náuseas, vómitos y dolor abdominal.

Es muy importante que la dilución de estos compuestos sea centralizada y el personal que los manipule utilice siempre guantes. En caso accidental de contacto ocular, de la piel o mucosas, se debe lavar la zona afectada con abundante agua, y en caso de derrame, es necesario utilizar algún material absorbente para retirarlo.

Las soluciones comerciales son en su mayoría biodegradables y por lo tanto podrían eliminarse por alcantarillado en caso de excedente luego de su uso. No existen límites de concentración de este tipo de desinfectantes en aire ambiental para el personal expuesto. El manejo de estas soluciones debe respetar las políticas institucionales de cada centro sobre el uso de antisépticos y desinfectantes en relación a tipos, diluciones -se debe seguir la recomendación del fabricante- indicaciones, rotulaciones, duración, mantenimiento, supervisiones y eliminación que se deben cumplir de acuerdo a la normativa.

Tabla 7. Espectro de Acción de Compuestos de Amonio Cuaternario (QAC)

Gram positivos	Gram negativos	Micobacterias	Virus lipídicos	Virus no lipídicos	Hongos	Esporas
+++	++	+	+++	+	++	+/-



Peróxido de hidrógeno

Peróxido de hidrógeno (H_2O_2), conocido también como agua oxigenada, es un líquido incoloro a temperatura ambiente con sabor amargo. Pequeñas cantidades de peróxido de hidrógeno gaseoso se encuentran de forma natural en el aire. Es inestable y se descompone rápidamente a oxígeno y agua con liberación de calor lo cual no genera daño en el medio ambiente. Aunque no es inflamable, es un agente oxidante potente que puede causar combustión espontánea cuando entra en contacto con materia orgánica. Se usa fundamentalmente en presentaciones líquidas para desinfección de alto nivel (DAN) y en formas gaseosas para la desinfección de superficies de los centros sanitarios.

Concentraciones

Peróxido de hidrógeno es muy estable, aunque la luz afecta su estabilidad por lo que se ha de almacenarse en contenedores opacos, siendo su descomposición en contenedores pequeños menor de 2% por año, a temperatura ambiente.

Es bactericida, bacteriostático o esporicida según la concentración y las condiciones de utilización (3% es bacteriostático y 6% es bactericida, a temperatura ambiente).

A las concentraciones utilizadas como antiséptico posee una débil acción antibacteriana frente a bacterias grampositivas y gramnegativas. Tiene una corta duración de acción porque se descompone por las catalasas tisulares, hecho que hace aconsejable su uso conjuntamente con otros antisépticos. Las soluciones estabilizadas 10 a 30% se utilizan como esporicidas.

Aunque peróxido de hidrógeno por sí solo no es eficaz sobre la piel intacta, se emplea combinado con otros antisépticos para desinfectar manos, piel y mucosas. Las soluciones concentradas de H_2O_2 (27 y 30%) se utilizan para preparar soluciones más diluidas y no deben aplicarse sin diluir sobre los tejidos⁶.

Espectro de acción

Su acción bactericida se debe a dos motivos: producción de iones hidroxilo y radicales libres, que actúan oxidando componentes esenciales del microorganismo (lípidos, proteínas y ADN) y a la liberación de O_2 por las catalasas tisulares, que actúa impidiendo la germinación de esporas de anaerobios. Además, el O_2 liberado en su descomposición en forma de burbujas favorece la eliminación de detritus celulares, bacterias y tejidos desvitalizados, pero pudiendo también afectar o dañar tejidos sanos. En el interior de la bacteria, por acción de la mieloperoxidasa sobre los cloruros y sobre el peróxido de hidrógeno, se forma hipoclorito (presenta poder oxidante y germicida).

Es efectivo frente a bacterias, hongos, algunos virus (entre ellos el VIH) y esporas. Los microorganismos anaerobios son incluso más sensibles por no disponer de actividad peroxidasa. En general, presenta mayor poder bactericida frente a especies gramnegativas que grampositivas. Frente a hongos, esporas y algunos virus su acción es un poco más lenta⁶. Las formas gaseosas del peróxido de hidrógeno tienen comprobada actividad frente a bacterias, entre ellas las hospitalarias multi-resistentes o *C. difficile*, virus e incluso, priones⁹¹.

Tiempo de acción

Los tiempos de acción están determinados según el método utilizado descritos en este documento.

Duración

Sin efecto residual. El efecto de peróxido de hidrógeno en solución es bastante corto, por lo que no se aconseja el empleo único de agua oxigenada como antiséptico.

Indicaciones de uso

- En el lavado de úlceras y heridas: ayuda a la eliminación de detritus tisulares en regiones inaccesibles. Se utiliza H_2O_2 de 10 volúmenes (3%) y cremas 1-1,5%. Peróxido de hidrógeno H_2O_2 es ampliamente utilizado para la limpieza de las heridas quirúrgicas, probablemente más relacionado con la tradición de su uso. Las burbujas producidas después de la catálisis de H_2O_2 difunden en la circulación venosa, puede ser responsable de morbilidad o incluso mortalidad. Se han reportado casos de embolismo gaseoso masivo en pacientes, secundaria al uso de peróxido de hidrógeno intraoperatoria para la limpieza de herida infectada, por lo cual su uso debe ser restringido, acotado y normado⁹². Aunque peróxido de hidrógeno por sí solo no es eficaz sobre la piel intacta, se emplea combinado con otros antisépticos para desinfectar manos, piel y mucosas. Las soluciones concentradas de H_2O_2 (27 y 30%) se utilizan para preparar soluciones más diluidas y no deben aplicarse sin diluir sobre los tejidos.
- Enjuagues bucales en amigdalitis, estomatitis aguda, halitosis, extracciones dentales e infecciones de la boca, son algunas frecuentes indicaciones, pero no tienen validación clínica, excepto en endodoncia.
- Desinfección de lentes de contacto blandas, aparatos de ventilación asistida y tonómetros oculares a concentraciones de 3 a 6%. Antes de colocar la lente de contacto en el ojo es necesario neutralizar el peróxido de hidrógeno, ya que es irrita la córnea.
- Desinfección de aparatos para endoscopia. Existe en el mercado peróxido de hidrógeno 7,5% y 0,85% de ácido



fosfórico. Existen antecedentes de que dado su poder oxidante podría dañar los aparatos (deteriora gomas y plásticos de tubos de inserción). A concentraciones de 3% es eficaz frente a ooquistes de *Cryptosporidium* y se recomienda la inmersión a temperatura ambiente durante 30 min. Antes de utilizar los endoscopios deben enjuagarse a fondo porque los restos pueden lesionar las mucosas⁹³.

- Esterilizantes a baja temperatura: Vapor y el plasma de peróxido de hidrógeno. Tiene utilidad en la esterilización de equipos de laboratorio y la mayoría de artículos médicos. Los vapores de peróxido de hidrógeno se utilizan en cámaras como alternativa para esterilizar endoscopios, con la ventaja que no producen productos tóxicos. El gas plasma, utilizado en esterilización, se obtiene por vaporización de peróxido de hidrógeno líquido transformado por la acción de ondas electromagnéticas. La principal ventaja es que puede aplicarse a materiales termosensibles. El proceso se produce en un ambiente de baja humedad con un tiempo total del proceso menor a una hora (45 a 55 min). No corroe los metales y no es necesaria la aireación posterior. Sin embargo, tiene escasa penetración en los conductos estrechos y largos y no puede utilizarse con celulosa, textiles, polvos y líquidos.
- Desinfección ambiental. Peróxido de hidrógeno es un método eficaz para el control de infecciones en el

entorno inanimado de una institución de salud, según la evidencia científica disponible. En el último tiempo el rol que cumple H₂O₂ sobre el ambiente ha sido ampliamente estudiado (vapor/gas). Pese a la clara evidencia en la destrucción de agentes nosocomiales, varios investigadores concuerdan en que estos métodos de desinfección por sí solo no tienen impacto y es por tanto que las instituciones deben trabajar en programas de intervención y en la mejora en las prácticas de limpieza y muy especialmente en la educación a los trabajadores clínicos, así como de los servicios de higiene hospitalaria de manera de asegurar que todos los objetos y superficies sean descontaminados (Tabla 8).

Efectos adversos

Hipertrofia de las papilas gustativas (desaparece al dejar los lavados bucales); irritación de la mucosa bucal por el uso repetido en enjuagues bucales.

No administrar en cavidades cerradas por el riesgo de embolia gaseosa, ya que no puede liberarse el O₂ formado con su degradación. No debe aplicarse en los ojos. La utilización como desinfectante de lentes de contacto requiere la inactivación con piruvato, catalasas o tiosulfato de sodio. Las soluciones con concentraciones mayores a 10% pueden causar quemaduras. Daña el caucho, plásticos y metales.

Tabla 8. Cuadro comparativo entre ventajas y desventajas de los sistemas de desinfección ambiental en base a peróxido de Hidrógeno

Ventajas	Desventajas
Actividad biocida confiable contra una amplia gama de patógenos asociados al cuidado de la salud	Todos los pacientes y el personal deben ser retirados de la sala antes de la descontaminación
Superficies y equipos descontaminados	Las puertas deben estar cerradas con huecos sellados por cinta
Eficaz contra <i>Clostridium difficile</i>	La descontaminación sólo puede realizarse como desinfección terminal, es decir, no se puede usar para la desinfección diaria ya que la habitación debe ser vaciada de personas
Útil para la desinfección de equipos y muebles complejos	Los costos de equipo elevados
No requiere que los muebles y el equipo se alejen de las paredes	La descontaminación requiere 2,5 a 5 h
HP es libre de residuos y no da lugar a problemas de salud o seguridad	No elimina el polvo y las manchas que son importantes para los pacientes y los visitantes, por lo que la limpieza debe preceder a la descontaminación
Distribución uniforme en la sala a través de un sistema automatizado de dispersión	Parámetros sensibles al uso
Demostrado para reducir las infecciones asociadas al cuidado de la salud	



Aspectos regulatorios del uso de antisépticos y desinfectantes

En cuanto a los requisitos exigibles para productos tales como desinfectantes, antisépticos y sanitizantes, éstos fueron establecidos en los años 70, y en esa oportunidad se consideró que los antisépticos, dada su actividad intrínseca, no requerían ser sometidos a algún proceso específico de esterilización ni control microbiológico. Sólo existía entonces el concepto de contaminación por el usuario, al momento de la manipulación (lo que hoy se conoce como *contaminación extrínseca*).

Sin embargo, actualmente se sabe por diferentes publicaciones y por experiencia nacional, que los antisépticos pueden contaminarse durante el proceso de producción, desde las materias primas hasta el producto final (*contaminación intrínseca*).

Luego de diversas publicaciones científicas en que se muestra la existencia de ambos tipos de contaminación, causantes tanto de infecciones como de muertes, el año 2013, la FDA (E.U.A.), recomendó que los antisépticos y desinfectantes declararan en su empaque, si el producto había sido o no sometido a un procedimiento de esterilización durante su fabricación^{94,96}. Además, se recomendó que se fabricaran en presentación de uso único, para evitar su contaminación una vez abiertos en los centros de salud⁹⁷.

En Chile, a raíz de brote de *S. marcescens* ocurrido por contaminación intrínseca de clorhexidina 2% en base acuosa durante el año 2014, la autoridad nacional (ISP) emitió una instrucción en enero de 2015 indicando que los antisépticos deben contar con controles microbiológicos, tanto de las materias primas como de los productos terminados^{98,99}, a fin de entregar mayor seguridad a los usuarios clínicos.

Existen limitaciones técnicas para la esterilización de algunos antisépticos, los que pueden perder su potencia o características al ser sometidos a estos procesos, razón por la cual los controles microbiológicos que se exigen en la

actualidad, apuntan no a la ausencia de microorganismos, sino que a establecer que existe una baja carga bacteriana de microorganismos no patógenos, y ausencia absoluta de microorganismos patógenos.

Es importante comentar, finalmente, que estas recomendaciones pretenden ordenar y racionalizar antisépticos y desinfectantes de uso habitual en la práctica clínica y a la luz del ya comentado evento de contaminación de antisépticos ocurrido en Chile. Creemos como Comité Consultivo IAAS, que pueden ayudar a profundizar en cada uno de los compuestos mencionados y enriquecer las normativas o guías locales necesarias para un trabajo seguro, y exigidas durante el proceso de acreditación hospitalaria. Debe recordarse además, que se debe mantener siempre un alerta respecto de la supervisión de su utilización, de la aparición de eventos como contaminación, y estar atento a la aparición de nuevas publicaciones relacionadas, como por ejemplo el artículo recientemente disponible que hace referencia al fenómeno de tolerancia luego de la exposición a clorhexidina existente en cepas de *Klebsiella pneumoniae*, ocasionado por mutación y su relación con la aparición de resistencia a colistín, uno de los escasos antimicrobianos disponibles en la actualidad para infecciones por especies bacterianas gramnegativas multi-resistentes¹⁰⁰.

Resumen

El adecuado uso de antisépticos y desinfectantes, es una herramienta esencial para evitar la diseminación de agentes infecciosos y el control de infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS). Dada la importancia creciente de aspectos ambientales, diversos avances y actualizaciones en el ámbito de su correcta utilización en el ámbito local e internacional, el Comité Consultivo de IAAS de Sociedad Chilena de Infectología considera necesario la estructuración de una guía de utilización racional de antisépticos y desinfectantes, que proporcione bases científicas coherentes con dicho propósito.

Referencias bibliográficas

- 1.- Raya Ortega L, Vázquez Torres V, Cabrera Viquez M. Isabel. Guía de uso de antisépticos en el hospital. Hospital Regional de Málaga. Consejería de Salud. Servicio Andaluz de Salud. Julio de 2016. Disponible en <http://www.hospitalregionaldemalaga.es/LinkClick.aspx?fileticket=uuF9t-4rtzQ%3D&tabid=338>
- 2.- Martínez B M L, Domínguez F J. Guía de antisépticos y desinfectantes, Hospital Universitario de Ceuta. Instituto Nacional de Gestión Sanitaria. Junio de 2013. Disponible en http://www.ingesa.msssi.gob.es/estadEstudios/documPublica/internet/pdf/Guia_Antisepticos_desinfectantes.pdf
- 3.- Microbiología Clínica: esterilización, desinfección y asepsia. Disponible en <http://www.unaverra.es/genmic/microclinica/tema7.pdf>.
- 4.- Luque I G, López C, Tarradas C, et al. Sensibilidad *in vitro* de cepas de *Streptococcus suis* frente a diferentes desinfectantes y antisépticos. Disponible en <http://www.exopol.com/general/circulares/166.html>
- 5.- Arévalo J M, Arribas J L, Hernández M J, et al. Sociedad Española de Medicina Preventiva: Guía de utilización de antisépticos. Disponible en <http://mpsp/documentos/desinfec/antisept.htm>.
- 6.- McDonnell G, Russell A D. Antiseptics and Disinfectants: activity, action and resistance. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 147-79.
- 7.- Limpieza, desinfección y esterilización. Antisépticos y desinfectantes. Disponible en <http://www.udbgtip.uab.es/apuntsmicro/limpieza-desinfección-esterilización.pdf>
- 8.- Sánchez-Saldaña L, Sáenz Anduaga E. Dermatología Peruana 2005; 15 (2): 82-103.
- 9.- Trujillo R, Laible N. Reversible inhibition of spore germination by alcohols. Appl Microbiol 1970; 20: 620-3.



- 10.- Coulthard C E, Skyes G. Germicidal effect of alcohol. *Pharm J* 1936; 137-81.
- 11.- Klein M, Deforest A. Principles of viral inactivation. En Block SS (ed), *Disinfection, sterilization and preservation*. 3^{er} ed. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger; 1983: 422-34.
- 12.- De Vries J H, Van Dorp W T, Van Barneveld P W C. A randomized trial of alcohol 70% versus alcoholic iodine 2% in skin disinfection before insertion of peripheral infusion catheters. *J Hosp Infect* 1997; 36: 317-20.
- 13.- Graham M. Frequency and duration of hand washing in an intensive care unit. *Am J Infect control* 1990; 18: 77-81.
- 14.- Fendler E J, Dilan M J, Hammond B S, et al. Effects of topical alcohol gel use on human skin. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 103.
- 15.- Crabtree T D, Pelletier S J, Pruett T L. Surgical antisepsis. In: Block S.S, ed. *Disinfection, sterilization, and preservation*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkinon 2001: 919-34.
- 16.- Ehrenkranz N J, Alfonso B C. Failure of bland soap handwash to prevent hand transfer of patient bacteria to urethral catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12: 654-62.
- 17.- Marples R R, Towers A G. A laboratory model for the investigation of contact transfer of microorganisms. *J Hyg (Lond)* 1979; 82: 237-48.
- 18.- Mackintosh C A, Hoffman P N. An extended model for transfer of micro-organisms via the hands: differences between organisms and the effect of alcohol disinfection. *J Hyg (Lond)* 1984; 92: 345-55.
- 19.- Boyce J M, Pittet D. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2002; 51 (RR-16):1-45, quiz CE1-4.
- 20.- Surawicz C M, Brandt L J, Binion D G, Ananthakrishnan A N, Curry S R, Gilligan P H, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108 (4): 478-98.
- 21.- Hernández-Rocha C, Pidal P, Ajenjo M C, Quera R, Quintanilla M, Lubascher J, et al. Chilean consensus of prevention, diagnosis and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Rev Chilena Infectol* 2016; 33 (1): 98-118.
- 22.- Fehér C, Mensa J. A Comparison of current guidelines of five international societies on *Clostridium difficile* infection management. *Infect Dis Ther* 2016; 5 (3): 207-30.
- 23.- Oughton M T, Loo V G, Dendukuri N, et al. Hand hygiene with soap and water is superior to alcohol rub and antiseptic wipes for removal of *Clostridium difficile*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30 (10): 939-44.
- 24.- Kundrapu S, Sunkesula V, Jury I, Deshpande A, Donskey C J. A randomized trial of soap and water hand wash versus alcohol hand rub for removal of *Clostridium difficile* spores from hands of patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35 (2): 204-6.
- 25.- Boyce J M, Ligi C, Kohan C, et al. Lack of association between the increased incidence of *Clostridium difficile*-associated disease and the increasing use of alcohol-based hand rubs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27 (5): 479-83.
- 26.- Gopal Rao G, Jeanes A, Osman M, Aylott C, Green J. Marketing hand hygiene in hospitals-a case study. *J Hosp Infect* 2002; 50 (1): 42-7.
- 27.- Kaier K, Hagist C, Frank U, et al. Two time-series analyses of the impact of antibiotic consumption and alcohol-based hand disinfection on the incidences of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30 (4): 346-53.
- 28.- Rupp M E, Fitzgerald T, Puumala S, Anderson J R, Craig R, Iwen P C, et al. Prospective, controlled, cross-over trial of alcohol-based hand gel in critical care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 (1): 8-15.
- 29.- Mayhall G. *Hospital Epidemiology and Infection Control*. Second edition 1999 Lippincot Williams and Wilkins.
- 30.- Delpón E, Tamargo J. Antisépticos. En Lorenzo P, Moreno A, Leza J C, Lizasoain I, Moro M A. Velásquez *Farmacología Básica y Clínica*. 17^o Edición 2004. Editorial Médica Panamericana. Págs 871-9.
- 31.- Sistla S C, Prabhu G, Sistla S, Sadasivan J. Minimizing wound contamination in a 'clean' surgery: comparison of chlorhexidine-ethanol and povidone-iodine. *Chemotherapy* 2010; 56: 261-7.
- 32.- Darouiche R O, Wall M J Jr, Itani K M, Otterson M F, Webb A L. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. *New Engl J Med* 2010; 362: 18-26.
- 33.- Maiwald M, Chan E S Y. The forgotten role of alcohol: a systematic review and meta-analysis of the clinical efficacy and perceived role of chlorhexidine in skin antisepsis. *PLoS ONE* 2012; 7 (9): e44277.
- 34.- Dumville J C, McFarlane E, Edwards P, Lipp A, Holmes A, Liu Z. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. N° CD003949.
- 35.- Anderson D, Podgorny K, Berrios-Torres S, Bratzler D, Patchen Dellinger E, et al. SHEA/IDSA Practice Recommendation. Strategies to Prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2014; 35 (6): 605-27.
- 36.- Tuuli M G, Liu J, Stout M J, Martin S, Cahill A G, Odibo A O, et al. A randomized trial comparing skin antiseptic agents at cesarean delivery. *New Engl J Med* 2016; 374 (7): 647-55.
- 37.- WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean are Is Safer Care. Geneva: World Health Organization; 2009
- 38.- Widmer M F, Rotter M, Voss A, Nthumba P, Allegranzi B, Boyce J, et al. Surgical hand preparation: state-of-the-art. *J Hosp Infection* 2010; 74: 112-22.
- 39.- Tanner J, Dumville J, Norman G, Fortnam M. Surgical hand antisepsis to reduce surgical site infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 22 (1): CD004288.
- 40.- O'Grady N, Alexander M, Patchen Dellinger E, Gerberding J, Heard S, et al. Centers for Disease Control/Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. 2011. <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/bsi-guidelines-2011.pdf>
- 41.- Marshall J, Mermel LA, Fakhri M, Hadaway L, Kallen A, et al. SHEA/IDSA Practice Recommendation. Strategies to Prevent Central Line-Associated Bloodstream Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2014; 35 (7): 753-71.
- 42.- Chaiyakunapruk N, Veenstra D, Lipsky B, Saint S. Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002; 136: 1792-801.
- 43.- Mimoz O, Lucet J C, Kerforne T, Pascal J, Souweine B, et al. CLEAN trial investigators. Skin antisepsis with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. *Lancet* 2015; 386 (10008): 2069-77.
- 44.- Sathiyamurthy S, Banerjee J, Godambe S. Antiseptic use in the neonatal intensive care unit—a dilemma in clinical practice: An evidence based review. *World J Clin Pediatr* 2016; 5 (2): 159-71.
- 45.- Aitken J, Williams F L. A systematic review of thyroid dysfunction in preterm neonates exposed to topical iodine. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Edition* 2014; 99: F21-F28.
- 46.- Torres M, Díaz M, Acosta A. Clorhexidina bases estructurales y aplicaciones en



- estomatología. Gaceta Médica Espirituana 2009; 11 (1).
- 47.- Russell A D, Day M J. Antibacterial activity of chlorhexidine. J Hosp Infect 1993; 25: 229-38.
- 48.- Hiom S J, Furr J R, Russell A D, Dickinson J R. Effects of chlorhexidine diacetate on *C albicans*, *C glabrata* and *S cerevisiae*. J Appl Bacteriol 1992; 72: 335-40.
- 49.- Saavedra Lozano J, Terrón Cuadrado M. Antisépticos (v.1/2007). Guía ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [actualizado el 21/11/2007; consultado el 31/09/2016]. Disponible en <http://www.guia-abe.es>
- 50.- Maya J, Ruiz Sory J, Pacheco R, Valderrama S, Villegas M. Role of chlorhexidine in the prevention of health care related infections. Infection. 2011; 15 (2): 98-107.
- 51.- Sogawa Y, Kobayashi H, Kajjura T, Nishihara Y. Comparison of residual antimicrobial activity of chlorhexidine-containing antiseptics: An express report J Healthcare-Assoc Infect 2010; 2: 32-6.
- 52.- Srinivas A, Kaman L, Raj P, Gautam V, Dahiya D, Singh G, et al. Comparison of the efficacy of chlorhexidine gluconate versus povidone iodine as preoperative skin preparation for the prevention of surgical site infections in clean-contaminated upper abdominal surgeries. Surg Today 2015; 45 (11): 1378-84.
- 53.- Noorani A, Rabey N, Walsh S R, Davies R J. Systematic review and meta-analysis of preoperative antisepsis with chlorhexidine versus povidone-iodine in clean-contaminated surgery. Br J Surg. 2010; 97 (Issue 11): 1614-20.
- 54.- Maki D G, Ringer M, Alvarado C J. Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. Lancet 1991; 338: 339-43.
- 55.- Tantipong H, Morkcharconpong C, Jaiyindee S, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial and meta-analysis of oral decontamination with 2% chlorhexidine solution for the prevention of ventilator-associated pneumonia. Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29: 131-6.
- 56.- Sona C, Zack J E, Schallom M E, McSweeney M, McMullen K, Thomas J, et al. The impact of a simple, low-cost oral care protocol on ventilator-associated pneumonia rates in a surgical intensive care unit. J Intensive Care Med 2009 Jan-Feb; 24 (1): 54-62.
- 57.- Calvo M, Delpiano L, Chacón E, Jemenao I, Peña A, Zambrano A. Actualización Consenso Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica. Segunda parte: prevención. Rev Chilena Infect 2011; 28 (4): 316-32.
- 58.- Ponnusamy V, Venkatesh V, Clarke P. Skin antisepsis in the neonate: what should we use? Curr Opin Infect Dis 2014; 27: 244-50.
- 59.- Garland J S, Alex C P, Mueller C D, Otten D, Shivpuri C, et al. A randomized trial comparing povidone-iodine to a chlorhexidine gluconate-impregnated dressing for prevention of central venous catheter infections in neonates. Pediatrics 2001; 107: 1431-6.
- 60.- Nuntnarumit P, Sangsuksawang N. A Randomized controlled trial of 1% aqueous chlorhexidine gluconate compared with 10% povidone-iodine for topical antiseptic in neonates effects on blood culture contamination rates. Infect Control Hosp Epidemiology 2013; 34: 430-2.
- 61.- Chapman A, Aucott S, Milstone A. Safety of chlorhexidine gluconate used for skin antisepsis in the preterm infant J Perinatol 2012; 32: 4-9.
- 62.- Larson E. APIC guideline for hand washing and hand antisepsis in health care settings. Am J Infect Control 1995; 23: 251-9.
- 63.- Lanas A. Revisión bibliográfica. Otic drops and their ototoxicity. Rev Otorrinolaringol Cir Cab-Cue 2002; 62: 50-8.
- 64.- Russell A D. Whither triclosan? J Antimicrob Chemother 2004 (May); 53: 693.
- 65.- Allison E. Aiello. Consumer antibacterial soaps: effective or just risky? Clin Infect Dis 2007; 45: S137-47.
- 66.- Sickbert-Bennett Emily E, Weber D J, Gergen-Teague M F, Sobsey M D, Samsa G P, Rutala W A. Comparative efficacy of hand hygiene agents in the reduction of bacteria and viruses. Am J Infect Control 2005; 3 (Issue 2): 67-77.
- 67.- Ellingson K, Haas J P, Aiello A E, Kusek L, Maragakis L L, Olmsted R N, et al. Strategies to prevent healthcare-associated infections through hand hygiene <http://www.jstor.org/stable/pdf/10.1086/677145.pdf>
- 68.- Syed A K, Ghosh S, Love N G, Boles B R. Triclosan promotes *Staphylococcus aureus* nasal colonization. <https://pdfs.semanticscholar.org/d37e/95fe1757996cf17c736df3807cflb3117f75.pdf>
- 69.- D'Arezzo S, Lanini S. High level tolerance to triclosan may play a role in *Pseudomonas aeruginosa* antibiotic resistance in immunocompromised host: evidence from outbreak investigation BMC Res Notes 2012; 5: 43.
- 70.- Diener M K. Effectiveness of triclosan-coated PDS plus versus uncoated PDS II sutures for prevention of surgical site infection after abdominal wall closure: the randomized controlled PROUD trial. Lancet 2014; 384 (9938): 142.
- 71.- Drury B, Scott J, Rosi-Marshall E J, Kelly J J. Triclosan exposure increases triclosan resistance and influences taxonomic composition of benthic bacterial communities. Environ Sci Technol 2013; 47 (15): 8923-30.
- 72.- Calafat A M, Ye X, Wong L Y, Reidy J A, Needham L L. Urinary concentrations of triclosan in the U.S. population: 2003-2004 Environ Health Perspect 2008; 116: 303-7.
- 73.- Koeppe E S, Ferguson K K, Colacino J A, Meeker J D. Relationship between urinary triclosan and paraben concentrations and serum thyroid measures in NHANES 2007-2008. Sci Total Environ 2013; 445-446: 299-305.
- 74.- Cherednichenko G, Zhang R, Bannister R, Timofeyev V, Li N, Fritsch E B, et al. Triclosan impairs excitation-contraction coupling and Ca²⁺, dynamics in striated muscle. Proc Nat Acad Sci of USA (PNAS); 2012; 109 (35): 14158-63.
- 75.- <http://www.lenntech.com/periodic/elements/cl.htm#ixzz4R7DaoDA1> (accedido el 24 de noviembre de 2016).
- 76.- Maimone S, Castilla A. Grupo Asesor en Control de infecciones y Epidemiología. Desinfectantes de uso hospitalario. Accedido el 24/11/16 en http://www.codeinop.org/control/Infeccion_hospitalaria_Icap5.pdf
- 77.- Rutala W, Weber D. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008. https://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/Disinfection_Nov_2008.pdf (accedido el 24 de noviembre de 2016).
- 78.- Halógenos. www.scfarmclin.org/docs/higiene/part4/437.pdf
- 79.- Vignoli R. Temas de Bacteriología y Virología Médica. Esterilización, desinfección y asepsia. Cap. 33. Págs. 609-29. <http://www.higiene.edu.uy/bacvir/materiales/cefa/2008/esterilizacionydesinfeccion.pdf>
- 80.- Doan L, Forrest H, Fakis A, Craig J, Claxton L, Khare M. Clinical and cost effectiveness of eight disinfection methods for terminal disinfection of hospital isolation rooms contaminated with *Clostridium difficile* 027. J Hosp Infect 2012; 82: 114-21.
- 81.- MacLeod-Glover N, Sadowski C. Efficacy of cleaning products for *C. difficile*: Environmental strategies to reduce the spread of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in geriatric rehabilitation. Can Fam Phys 2010; 56 (5): 417-23.
- 82.- Hernández-Rocha C, Pidal P, Ajenjo M C, Quera R, Quintanilla M, et al. Consenso chileno de prevención, diagnóstico y tratamiento de la diarrea asociada a *Clostridium difficile*. Rev Chilena Infectol 2016; 33 (1): 98-118.
- 83.- Guerra D. Antisépticos y desinfectantes. Accedido el 24/11/16 <http://www.funlargaia.org.ar/Herramientas/Guia-de-Prevencion-de-Infecciones-Intra-Hospitalarias/Usode-Antisepticos-y-Desinfectantes>.
- 84.- Chlorine Institute, INC. (1997) The Chlorine



- Manual. Washington, DC. http://www.archerinstruments.com/Chlorine_Manual.pdf
- 85.- Gerba C. Quaternary ammonium biocides: efficacy in application. *Appl Environ Microbiol* 2015; 81 (2): 464-9.
- 86.- Luczynski J, Frackowiak R, Wloch A, Kleszczynska H, Witek S. Gemini ester quat surfactants and their biological activity. *Cell Mol Biol Lett* 2013; 18 (1): 89-101.
- 87.- Bragg R, Jansen A, Coetzee M, Van der Westhuizen W, Boucher C. Bacterial resistance to quaternary ammonium compounds (QAC) disinfectants. *Adv Exp Med Biol* 2014; 808: 1-13.
- 88.- Da Silva M, Ning C, Ghanbar S, Zhanel G, Logsetty S, Liu S. Evidence that novel quaternary compound and its organic N-chloramine derivative do not select for resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect* 2015; 91 (1): 53-8.
- 89.- Omidbakhsh N. Theoretical and experimental aspects of microbicidal activities of hard surface disinfectants: are their label claims based on testing under field conditions? *JAOAC Int* 2010; 93 (6): 1944-51.
- 90.- Lipińska-Ojrzanowska A. Quaternary ammonium compounds-new occupational hazards. *Med Pr* 2014; 65: 675-82.
- 91.- Bischofberger C. Guía de uso de desinfectantes en el ámbito sanitario de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Noviembre de 2014. <http://sempsph.com/images/stories/recursos/pdf/Guías%20de%20Práctica%20Clínica/SEMPSPH%20GUIA%20DE%20USO%20DE%20DESINFECTANTES%20EN%20EL%20AMBITO%20SANITARIO%20202>
- 92.- Zine El Abidine Benali y Hatim Abdedaim y Driss Omari. Massive gas embolism secondary in the use of intraoperative hydrogen peroxide: still use to lavage with this liquid? *Pan Afr Med J*. 2013; 16: 124.
- 93.- Brenner P, Otaiza F. Ministerio de Salud Chile. Resolución Exenta N° 1665. Normas Técnicas sobre esterilización y desinfección de elementos clínicos. Noviembre 2001.
- 94.- Chang C, Furlong L. Microbial stowaways in antiseptic products. *N Engl J Med* 2012; 367: 2170-3.
- 95.- Weber B, Rutala W, Sickbert-Bennett E. Outbreaks associated with contaminated antiseptics and disinfectants. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51 (12): 4217-24.
- 96.- FDA Drug Safety Communication: FDA requests label changes and single-use packaging for some over-the-counter topical antiseptic products to decrease risk of infection 11/13/2013.
- 97.- Kelly M. Pyrek. Sterility of antiseptic products: FDA Investigates, deliberates on potential recommendations. *Infect Control Today*: June 2013.
- 98.- Hervé B, Chomali M, Gutiérrez C, Luna M, Rivas J, Blamey R, et al. Brote de infección nosocomial por *Serratia marscesens* asociado a contaminación intrínseca de clorhexidina acuosa. *Rev Chilena Infectol* 2015; 32 (5): 517-22.
- 99.- Resolución Exenta n° 89 del 13 de enero de 2015, Instituto de Salud Pública: Establece la Obligatoriedad de incorporar controles microbiológicos y rotulado gráfico en productos farmacéuticos desinfectantes, antisépticos y sanitizantes.
- 100.- Wand M, Bock L, Bonney L, Sutton J. Mechanisms of increased resistance to chlorhexidine and cross-resistance to colistin following exposure of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates to chlorhexidine. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; (61)1: e01162-16.