

**INFORME N° 22 SEDMyEB- DETS-IETSI-ESSALUD-2017**

**A :** DR. FABIAN FIESTAS SALDARRIAGA  
Gerente de la Dirección Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**DE :** LIC. GLORIA ELIZABETH GUTIERREZ NUÑEZ  
Sub Gerente de Sub Dirección Evaluación Dispositivos Médicos y Equipos Biomédicos

**ASUNTO :** Alcohol con Gluconato de Clorhexidina y Emoliente para Antisepsia de Manos

**FECHA :** 23 de Marzo 2017.



Por medio de la presente me dirijo a usted con la finalidad de remitirle a su despacho el informe respecto a la Evaluación del "Alcohol de Gluconato de Clorhexidina y Emoliente para Antisepsia de Manos".

**1. ANTECEDENTES:**



Se solicita al IETSI la evaluación y Validación de la tecnología "Alcohol de Gluconato de Clorhexidina y Emoliente para Antisepsia de Manos" según CARTA N° 1290-DIR-EsSalud-2016

El "Alcohol con Gluconato de Chlorhexidina y Emoliente para Antisepsia de Manos", es un antiséptico cutáneo cuyos principios activos incluyen el alcohol etílico (etanol) 60 - 96° en volumen de 60 - 98%, el gluconato de clorhexidina al 0.05%, además de sustancias emolientes como el propilenglycol, la glicerina o el aloe. El etanol es un agente antimicrobiano con propiedades bactericidas, usado ampliamente para la higiene de manos. La adición de clorhexidina potenciaría su actividad antimicrobiana, además de incrementar su actividad residual; en tanto que la adición de emolientes ayudaría a prevenir la sequedad, irritación o agrietamiento de la piel causada por los agentes antisépticos de la formulación. La combinación mejoraría los efectos de la higiene de manos con la consiguiente disminución de la incidencia de infecciones nosocomiales. Esta evaluación de tecnología, permitirá establecer la eficacia y seguridad del uso de este dispositivo en relación a la prevención de infecciones nosocomiales.

**2. METODOLOGÍA:**

El análisis consistió en una búsqueda y evaluación de la evidencia científica actual sobre el uso de la tecnología. Se realizó una evaluación de estudios descriptivos, guías, revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos, entre otros. en las siguientes bases de datos referenciales hasta Febrero 2017: Pubmed, Science Direct, EBSCO, Trip Database, Science Direct, Scielo, así como información proporcionada por grupos internacionales o agencias internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias tales como The Cochrane Library y el National

Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Para la búsqueda se usaron los siguientes términos generales: "Chlorhexidine" "Alcohol gel", "Hand hygiene", "Hand rub", "alcohol based hand rub", "alcohol based hand gel" "surgical hand rub", "hand disinfection".

### 3. ANÁLISIS DE LA EVALUACIÓN.

Según la evidencia científica revisada, se encontró información acerca del dispositivo "Alcohol de Gluconato de Clorhexidina y Emoliente para Antisepsia de Manos", en comparación al dispositivo médico existente en EsSalud: "Alcohol Gel (etanol 70%)", se presenta la evidencia científica encontrada.

#### Ensayos Clínicos: "Alcohol de Gluconato de Clorhexidina y Emoliente para Antisepsia de Manos" (Etanol)

**Kampf et al, (2005)<sup>1</sup>**, realizaron un ensayo clínico controlado cruzado para determinar la eficacia de 2 formulaciones basadas en etanol para la desinfección de manos. Se incluyó un total de 20 sujetos. El conteo bacteriano basal se obtuvo mediante el frotado de las puntas de los dedos en caldo con tripticasa de soja por 1 min. Luego, cada sujeto trató sus manos con el procedimiento de referencia (n-propanol 60% v/v) o las formulaciones con etanol al 80%, o etanol 61%/CHG al 1% por un total de 3 min. Los conteos bacterianos para ver el efecto inmediato se tomaron de una mano, en tanto que la otra permaneció enguantada por 3 horas. Luego de que se retiraron los guantes, se tomó los conteos bacterianos tardíos para evaluar el efecto antimicrobiano persistente. Los conteos bacterianos basales estuvieron entre  $4.38 \pm 0.66$  y  $4.46 \pm 0.71$ . La formulación con etanol 80% demostró ser equivalente en cuanto a efecto inmediato (promedio de reducción Log<sub>10</sub> de  $2.59 \pm 1.19$ ) y sostenido ( $1.73 \pm 1.08$ ) en comparación con el n-propanol 60% (tratamiento de referencia). La diferencia del promedio de reducción bacteriana en la hora 0 y 3 entre el etanol 80% y el n-propanol 60% no fue significativa. Por el contrario, la formulación con etanol 61%/CHG al 1% fue menos efectiva tanto en su efecto inmediato ( $1.82 \pm 1.40$ ) como el sostenido ( $1.41 \pm 1.08$ ) en comparación con el n-propanol 60%. Hubo una diferencia significativa en el promedio de reducción bacteriana en la hora 0 ( $p=0.009$ ) y 3 ( $p=0.008$ ). De acuerdo a estos resultados, los autores concluyeron que un frotado con etanol al 80% es eficaz para la desinfección de manos. Más aún, la adición de CHG al 1% a la formulación con etanol al 61% no ofrece mayor efecto antiséptico que el etanol al 80% solo. Este estudio reporta el uso de una formulación similar a la del producto en evaluación del cual difiere en concentraciones más no en tipo y la compara con el alcohol etanólico al 80% que es una concentración similar al alcohol gel (Etanol 70%) disponible en EsSalud. Por lo tanto, podemos extrapolar estos resultados para fines de esta evaluación.

**Mulberry et al, (2001)<sup>2</sup>**, realizaron 2 ensayos clínicos aleatorizados controlados para evaluar la efectividad de una formulación con CHG al 1% y etanol al 61% en producir reducción inmediata y sostenida de la flora bacteriana normal de las manos. En el 1er estudio 52 sujetos fueron asignados aleatoriamente a recibir la formulación etanol 61%/CHG 1% o CHG al 4% sola. En el 2do estudio, 85 sujetos fueron enrolados para recibir uno de 3 tratamientos: 61%/CHG 1% o CHG al 4% sola o etanol al 61% solo. El

<sup>1</sup> Kampf G, Ostermeyer C. BMC Efficacy of two distinct ethanol-based hand rubs for surgical hand disinfection -- a controlled trial according to prEN 12791. Infect Dis. 2005 22;5:17.

<sup>2</sup> Mulberry G, Snyder AT, Heilman J, Pyrek J, Stahl J. Evaluation of a waterless, scrubless chlorhexidine gluconate/etanol surgical scrub for antimicrobial efficacy. Am J Infect Control 2001;29:377e382.



estudio tuvo una duración de 5 días en los que cada sujeto realizó un total de 11 lavados quirúrgicos. Para el conteo bacteriano se usó la técnica del jugo del guante después de 1 minuto, 3 horas y 6 horas luego de la aplicación del tratamiento. El conteo bacteriano inmediato de la formulación con etanol/CHG luego de la primera aplicación resultó en una reducción Log 2.5 de la flora normal de las manos. Este efecto bactericida persistió a lo largo de los estudios y eventualmente se incrementó hacia el último lavado en el día 5. En el análisis combinado de ambos estudios, la reducción log de la formulación con etanol 61%/CHG 1% fue significativamente mejor que la formulación con CHG al 4% sola en cada muestreo de los días 1 y 2 y en el muestreo de la hora 6 del día 5, en tanto que también fue superior al etanol 61% en todos los muestreos a lo largo de los estudios. Este estudio reportó que la formulación de etanol al 61%/CHG al 1% fue mejor que la CHG al 4% y que el etanol al 61% como agente antiséptico desinfectante de manos. Sin embargo, el estudio tuvo limitaciones como la falta de descripción de los métodos de aleatorización de los sujetos. Además, no se describió como se realizó el cálculo del tamaño de la muestra. Por otro lado, la concentración del agente alcohólico comparador en este estudio fue de 61%, el cual es menor a la concentración aprobada para etanol gel actualmente en EsSalud (70%). Por lo tanto, no se puede concluir que ésta formulación sea superior en cuanto a eficacia y seguridad que el alcohol (etanol 70%) gel. La aplicabilidad clínica de estos resultados es limitada.



Larson et al, (2001)<sup>3</sup>, realizaron un ensayo clínico de 6 semanas de duración, en el que 20 miembros del personal de cirugía fueron aleatorizados a usar una formulación con etanol al 61% con CHG al 1% y emolientes por 3 semanas. Luego de 1 semana de receso, los sujetos usaron el lavado quirúrgico tradicional con CHG al 4%. 5 sujetos conformaron el grupo de referencia. La técnica utilizada para el conteo bacteriano fue la del jugo del guante. De acuerdo a los resultados, el uso de la formulación con etanol 61%/CHG 1% estuvo asociado con un menor daño a la piel ( $p=0.002$ ) y menor conteo bacteriano luego del lavado a los días 5 ( $p=0.002$ ) y 19 ( $p=0.02$ ). El estudio concluye que la formulación con etanol 61%/CHG 1% es mejor que el lavado quirúrgico tradicional con CHG al 4%. Debido a que el estudio no incluyó un grupo comparador con etanol, no se puede concluir que ésta formulación sea superior en cuanto a eficacia y seguridad en base a los resultados presentados en este estudio.



Lowbury et al, (1974)<sup>4</sup>, realizaron un estudio experimental donde estudiaron los efectos antimicrobianos en la desinfección de manos de varias formulaciones alcohólicas: a) CHG al 0.5% en etanol 95%, b) Fenol 0.1% en etanol 95.3%, c) CHG al 0.5% en solución acuosa y d) etanol 95% en solución acuosa. La reducción en el conteo bacteriano en las muestras de piel para ver el efecto inmediato fue de  $97.9 \pm 1.09\%$  en el caso de la formulación alcohólica con CHG. Esta formulación mostró producir un mayor efecto que las demás formulaciones, aunque esta reducción no mostró mejorar luego de 6 lavados. Las formulaciones empleadas en este estudio superan las concentraciones recomendadas actualmente para el uso de formulaciones con etanol en la higiene de manos. El estudio no describe su diseño, metodología, ni el número de sujetos que participaron. Asimismo, no se reporta una comparación con los agentes antisépticos

<sup>3</sup> Larson EL, Aiello AE, Heilman JM, et al. Comparison of different regimens for surgical hand preparation AORN J. 2001 Feb;73(2):412-4, 417-8, 420

<sup>4</sup> Lowbury EJ, Lilly HA, Ayliffe GA. Preoperative disinfection of surgeons' hands: use of alcoholic solutions and effects of gloves on skin flora. Br Med J. 1974 Nov 16;4(5941):369-72.

disponibles actualmente en EsSalud. Por lo tanto, no se pueden extrapolar estos resultados a para la evaluación del dispositivo motivo de esta revisión.

### Ensayos Clínicos: "Alcohol de Gluconato de Clorhexidina y Emoliente para Antisepsia de Manos" (Otros Alcoholes)

Aly et al, (1979)<sup>5</sup>, realizaron un ensayo clínico aleatorizado para comparar el efecto antimicrobiano inmediato y persistente del lavado de manos con alcohol isopropílico 70% vs una formulación de alcohol con gluconato de clorhexidina (CHG) al 4% con emoliente sobre la flora bacteriana normal residente en las manos. Los participantes fueron aleatorizados a 2 grupos de tratamiento: alcohol isopropílico (n=42) y alcohol con clorhexidina y emoliente (n=42). Para la evaluación, se usó el método de cultivo de jugo de guante, siendo el efecto inmediato evaluado en la mano derecha, en tanto que el efecto persistente en la izquierda. Los porcentajes de reducción del conteo bacteriano inmediato después del lavado con CHG en los días 1, 2 y 5 fueron de 85, 96 y 98%, respectivamente, en tanto que estos fueron de 84, 93 y 90% los días 1, 2 y 5 luego del uso de alcohol solo. No hubo diferencias significativas entre el conteo bacteriano de los 2 grupos en los días 1 y 2, pero si en el día 5 ( $p < 0.01$ ), en el cual la CHG mostró ser más efectivo. La diferencia del promedio del conteo bacteriano tardío después del lavado entre ambos grupos a lo largo del tiempo fue significativa ( $p < 0.01$ ), siendo esta reducción mayor en el día 5. No se observó un crecimiento bacteriano significativo durante un periodo de 6 horas en el grupo que fue tratado con CHG en comparación con el conteo basal. Este estudio reportó la eficacia inmediata del alcohol isopropílico y el alcohol con CHG y emoliente en reducir el conteo bacteriano, a la vez que reportó que el uso de la formulación de CHG con alcohol y emoliente permitiría un efecto antimicrobiano persistente mayor en comparación con el alcohol isopropílico solo. Sin embargo, se debe mencionar que el estudio presentó limitaciones metodológicas importantes que incluyen: 1) falta de descripción de los métodos usados para la aleatorización de los sujetos, y 2) no se describe si el diseño del estudio fue abierto o enmascarado. Además, no se describe el tipo ni la concentración del componente alcohólico de la formulación con CHG. Por lo tanto, este estudio si bien evaluó una formulación antiséptica con similares componentes al dispositivo en evaluación, no puede tomarse como evidencia de eficacia y seguridad en comparación al alcohol gel de etanol debido a que los productos evaluados son diferentes tanto en concentración como en tipo. Asimismo, la aplicabilidad de este diseño para evaluar el uso de agentes antisépticos en condiciones de práctica clínica diaria es limitada.

Aly et al (1980)<sup>6</sup>, realizaron un ensayo clínico aleatorizado en el que evaluaron la eficacia de 2 formulaciones antisépticas para desinfectar manos contaminadas con *Serratia marcescens* 72 sujetos fueron aleatorizados a recibir alcohol con CHG y emoliente (n=36) o alcohol isopropílico 70% (n=36). Las manos fueron contaminadas con *Serratia marcescens* y desinfectadas con cada formulación antiséptica 25 veces durante un periodo de 8 horas. Usando el método de cultivo de jugo de guante, se procedió a realizar conteo bacteriano cada 5 procedimientos de contaminación/tratamiento (5, 10, 15, 20 y 25). El promedio del número de bacterias de las manos log<sub>10</sub> basal fue de 6.2322 y 5.9409 para el alcohol y la CHG ( $p > 0.05$ ),

<sup>5</sup> Aly R, Maibach HI. Appl Environ Microbiol. Comparative study on the antimicrobial effect of 0.5% chlorhexidine gluconate and 70% isopropyl alcohol on the normal flora of hands. 1979;37:610-3.

<sup>6</sup> Aly R, Maibach HI. A comparison of the antimicrobial effect of 0.5% chlorhexidine (Hibistat) and 70% isopropyl alcohol on hands contaminated with *Serratia marcescens*. Clin Exp Dermatol. 1980;5:197-201.

respectivamente. Se reportó una diferencia en el conteo bacteriano entre los 2 tratamientos fue estadísticamente significativa después de cada lavado de manos. Asimismo., hubo una tendencia a la reducción estadísticamente significativa en la recuperación de *S. marcescens* luego del tratamiento con CHG ( $p < 0.01$ ) pero no luego del tratamiento con alcohol solo ( $p < 0.20$ ). Este estudio reportó un diseño de contaminación/tratamiento para evaluar la eficacia de una formulación de alcohol con CHG en comparación al alcohol isopropílico 70%. Aunque se reporta una mayor reducción del conteo bacteriano para la formulación con CHG, el estudio presentó limitaciones que incluyen: 1) falta de descripción de los métodos usados para la aleatorización de los sujetos, y 2) no se describe si el diseño del estudio fue abierto o enmascarado. Tampoco se describe el tipo de alcohol de la formulación que contenía CHG ni su concentración. La concentración de CHG en esta formulación fue de 0.5%, y no se describen los emolientes usados en la misma. Por lo tanto, este estudio evaluó una formulación que difiere en concentraciones y tipo de agentes del producto en evaluación. Además, el diseño del estudio no permite evaluar su aplicabilidad en un escenario de práctica clínica habitual.

Howard et al, (2014)<sup>7</sup>, realizaron un ensayo clínico aleatorizado autocontrolado en el que probaron un nuevo método para evaluar la desinfección de manos en un escenario de práctica clínica habitual. El objetivo del estudio fue determinar la eficacia de un frotado con una formulación con CHG/alcohol vs un lavado quirúrgico convencional con CHG al 4%. Los criterios de exclusión solo fueron el uso de antibióticos en los 7 días previos o la presencia de una lesión significativa en la piel de las manos. Se enroló 20 anestesistas en quienes el conteo bacteriano se evaluó usando el método de cultivo del jugo del guante. Luego, mediante una secuencia de cambio de guantes, una mano fue tratada con la formulación alcohol isopropílico 70%/CHG al 0.5% por 3 minutos, en tanto que la otra fue tratada con la formulación con CHG al 4% sola por 60 segundos. Los conteos bacterianos residuales de ambas manos se evaluaron luego de 30 minutos y fueron convertidos a Log10 para ser comparados. No se reportaron diferencias significativas en los conteos bacterianos basales, incluso entre el personal que había tenido un lavado previo y los que no lo tuvieron. Asimismo, no se reportó diferencias entre el tratamiento estándar (CHG al 4%) y la formulación con alcohol isopropílico/CHG al 0.5%. Este estudio reportó que usando un método que simula condiciones reales de práctica clínica diaria, la formulación de alcohol isopropílico 70%/CHG al 0.5% no es inferior a un lavado convencional con CHG al 4%. Sin embargo, se debe tener en consideración que el comparador en este estudio no fue el alcohol etanólico, y el tipo de alcohol de la formulación con CHG fue el alcohol isopropílico. Por lo tanto, este estudio los resultados de este estudio no se pueden tomar como evidencia indirecta de eficacia del dispositivo médico en evaluación.

#### 4. DISCUSIÓN:

Las infecciones intrahospitalarias permanecen siendo un problema preocupante en todo el mundo. Entre las más frecuentes se encuentran las infecciones del tracto urinario, infecciones respiratorias bajas, infecciones de heridas quirúrgicas y septicemias primarias. El lavado de manos es considerado un pilar para el control de las infecciones intrahospitalarias, por lo que existen 3 tipos de formulaciones que pueden ser usadas

<sup>7</sup> Howard JD, Jowett C, Faoagali J, McKenzie B. New method for assessing hand disinfection shows that pre-operative alcohol/chlorhexidine rub is as effective as a traditional surgical scrub. *J Hosp Infect.* 2014;88:78-83.





para los diferentes procedimientos de higiene de manos: a) el simple jabón no medicado, b) el jabón medicado (lavado de manos antiséptico y quirúrgico) usualmente de CHG al 2 o 4% y c) La frotación de manos a base de alcohol, la cual no requiere de agua<sup>8</sup>.

Los alcoholes son reconocidos por su importante actividad antimicrobiana debido a su capacidad de desnaturalizar y coagular proteínas provocando la lisis celular y la disrupción del metabolismo celular. Entre los diferentes alcoholes, se ha descrito una mayor actividad del n-propanol, seguida del isopropanol y el etanol. El etanol, es el alcohol con mayor historia de uso para el lavado de manos, habiéndose recomendado su uso desde finales de los 1880's. El etanol tiene una fuerte actividad bactericida la cual es mejor a concentraciones de 60 a 95%<sup>8</sup>. Sin embargo, en condiciones prácticas de uso, se ha reportado que concentraciones menores de 70%, serían menos efectivas que el agente antiséptico de referencia (n-propanolol)<sup>9</sup>. Incluso se ha reportado que una concentración mínima de 80% aseguraría un buen poder antiséptico y que concentraciones menores en presentaciones tipo gel, tendrían eficacia limitada<sup>10</sup>.

El uso de clorhexidina como agente antimicrobiano data del año 1954. Se usa comúnmente en concentraciones que van del 0.5% al 75% en soluciones acuosas o en el caso de algunos detergentes de 2 a 4%. Su blanco principal es la membrana citoplasmática bacteriana donde produce precipitación y coagulación de proteínas, así como daño a los ácidos nucleicos. Se ha reportado que la clorhexidina tiene un efecto antimicrobiano sostenido (persistente) el cual potenciaría las propiedades antimicrobianas de otros agentes como los alcoholes en formulaciones combinadas<sup>8</sup>. Sin embargo, la interacción de estos 2 antisépticos en una sola solución no ha demostrado ser del todo efectiva como se puede ver en este informe. Más aún, se ha reportado que los polímeros aniónicos presentes en algunos productos alcohólicos podrían tener un impacto negativo en esta actividad persistente de los productos con CHG en la piel. Esto ha sido demostrado que también sucedería con desinfectantes de mano a base de alcoholes<sup>11</sup>.

En el año 2002, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) publicó una guía para la higiene de manos en centros hospitalarios. Ésta guía brinda a los trabajadores de salud recomendaciones específicas para mejorar la higiene de manos y así reducir la transmisión de agentes patógenos en el ambiente hospitalario. La guía recomienda el uso de alcoholes y refiere que la adición de CHG resultaría en un efecto sostenido de la actividad antimicrobiana. Sin embargo, esta guía se basa en 2 estudios revisados en este informe los cuales se realizaron en los años 1970's con una metodología débil y con concentraciones y tipos de alcohol diferentes al dispositivo médico motivo de esta evaluación<sup>12</sup>.

Por lo tanto, nuevos estudios realizados posteriores a la guía del CDC, así como la evidencia revisada en este informe, no respaldan una superioridad de formulaciones de

<sup>8</sup> Kampf G, Kramer A. Epidemiologic background of hand hygiene and evaluation of the most important agents for scrubs and rubs. Clin Microbiol Rev. 2004;17:863-93

<sup>9</sup> Pietsch H. Hand antiseptics: rubs versus scrubs, alcoholic solutions versus alcoholic gels. J. Hosp. Infect. 2001 48:S33-S36

<sup>10</sup> Kramer A, Rudolph P, Kampf G, Pittet D. Limited efficacy of alcohol-based hand gels. Lancet 2002;359:1489-1490.

<sup>11</sup> Kaiser N, Klein D, Karanja P, Greten Z, Newman J. Inactivation of chlorhexidine gluconate on skin by incompatible alcohol hand sanitizing gels. Am J Infect Control. 2009 Sep;37(7):569-73.

<sup>12</sup> Boyce JM, Pittet D. 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. Morb. Mortal. Wkly. 2002, Rep. 51:1-45.

CHG con etanol frente al etanol solo. Asimismo, el dispositivo médico en evaluación contiene concentraciones de etanol que incluyen 60%, la cual no es una concentración que haya demostrado efectividad para el alcohol etanólico en comparación con el alcohol referencial n-propanol. La adición de clorhexidina en productos alcohólicos aún debe ser motivo de investigación en ensayos clínicos aleatorizados controlados en el futuro.

## 5. CONCLUSIÓN.

En conclusión, no se encontró evidencia que respalde la eficacia y seguridad del Dispositivo Médico "Alcohol de Gluconato de Clorhexidina y Emoliente para Antisepsia de Manos" frente al alcohol gel (etanol 70%) estándar empleado actualmente en EsSalud. En general, los ECAs revisados han brindado resultados controversiales y han sido realizados en su mayoría con otros tipos de alcohol diferentes al etanol. Además, los estudios presentaron calidad limitada principalmente debido a debilidades metodológicas que obedecen en parte a su antigüedad.

Sin otro particular, quedo de usted.

Atentamente,



GLORIA ELIZABETH GUTIERREZ NÚÑEZ  
Sub-Gte. de Subdirección Evaluación Disp. Médicos y Equipos Biomédicos  
Gerencia de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
IETSU - ESSALUD