

CARRERA DE POSGRADO

ESPECIALIZACIÓN EN FARMACIA HOSPITALARIA



EL ALCOHOL COMO ANTISÉPTICO Y DESINFECTANTE.

UN AJUSTE FINO PARA SU USO RACIONAL Y
EFECTIVO DURANTE LA PANDEMIA POR COVID 19

REVISIÓN 1

**Dra. María Eugenia Olivera, Dra. Mónica C. García, Dr. Ruben H.
Manzo**

El documento “El alcohol como antiséptico y desinfectante. Un ajuste fino para su uso racional y efectivo durante la pandemia por COVID 19” es una iniciativa de la Especialización en Farmacia Hospitalaria de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba y está disponible en el sitio web de la institución <http://www.fcq.unc.edu.ar/content/node/3354>.

Revisión 1. 11 de mayo de 2020

Contribuciones y autoría

Dra. María Eugenia Olivera: Directora de la Especialización en Farmacia Hospitalaria, docente-investigadora de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba e Investigadora CIC de UNITEFA-CONICET.

Dra. Mónica C. García: Docente de la Especialización en Farmacia Hospitalaria, docente-investigadora de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba e Investigadora CIC de UNITEFA-CONICET.

Dr. Ruben H. Manzo: Docente de la Especialización en Farmacia Hospitalaria, Profesor Emérito de la UNC, e Investigador CIC de UNITEFA- CONICET.

Agradecimientos

La Especialización en Farmacia Hospitalaria (Facultad de Ciencias Químicas, UNC) quiere expresar su agradecimiento a los docentes, egresados y alumnos de la Carrera que participaron en la discusión de este documento y por las valiosas sugerencias aportadas.

Como citar este documento

Olivera ME, García MC, Manzo RH (2020), *El alcohol como antiséptico y desinfectante. Un ajuste fino para su uso racional y efectivo durante la pandemia por COVID 19*. Disponible en Escuela de Posgrado, Facultad de Ciencias Químicas, UNC: <http://www.fcq.unc.edu.ar/content/node/3354>

La Comisión Asesora de la Especialización en Farmacia Hospitalaria ha tomado todas las precauciones razonables para verificar la información, y es responsabilidad de los lectores su interpretación y uso.

Dado el vertiginoso ritmo de avance de las investigaciones relacionadas a la enfermedad COVID-19, las directrices de los organismos nacionales e internacionales respecto del tema abordado se encuentran en constante revisión y cambio. Por esta razón, parte de la información contenida en este documento, puede modificarse.

Rogamos se consulten las fuentes citadas cuando sea pertinente o requerido obtener información más actualizada.

EL ALCOHOL COMO ANTISÉPTICO Y DESINFECTANTE. UN AJUSTE FINO PARA SU USO RACIONAL Y EFECTIVO DURANTE LA PANDEMIA POR COVID-19

INTRODUCCIÓN

La adecuada antisepsia y desinfección de manos, ropa y objetos es fundamental para prevenir la propagación de las enfermedades infectocontagiosas y tiene como objetivo principal la inactivación de los microorganismos presentes en el área de contacto. En la actualidad, el método más consolidado para inactivar de manera rápida y efectiva una amplia gama de microorganismos potencialmente dañinos, que están presentes en las manos o superficies inanimadas, es el uso de formulaciones evaporativas, sin enjuague, compuestas por alcohol etílico o isopropílico (etanol o isopropanol, respectivamente).

En nuestro país es ampliamente utilizado con estos propósitos el etanol al 70% v/v (equivalente a 70°). Sin embargo, las pautas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para reducir la infectividad y la propagación de agentes patógenos sugieren 2 formulaciones con mayores concentraciones de alcohol, la formulación OMS-1 que contiene 80% v/v de etanol y la formulación OMS-2 que contiene isopropanol 75% v/v (1). Estas formulaciones son recomendadas cuando se presentan dificultades en el acceso a las formulaciones basadas en alcohol disponibles comercialmente, ya sea por problemas de desabastecimiento, logísticos o de costos.

La eficacia de estas formulaciones, junto con otros aspectos de relevancia, son motivo de este análisis, teniendo en cuenta que su eficacia viricida es de máxima importancia en el marco de la pandemia por COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.

ESTUDIOS *IN VITRO* E *IN VIVO* PARA DEMOSTRAR LA EFICACIA MICROBICIDA DE LAS FORMULACIONES ANTISÉPTICAS PARA LA HIGIENE DE MANOS

Para cumplir con el efecto microbicida pretendido, las formulaciones en base alcohólica sin enjuague (conteniendo etanol o isopropanol) deben superar pruebas de efectividad *in vitro* e *in vivo* frente a patógenos nosocomiales, estandarizadas por Normas Europeas (EN) o las Americanas (ASTM).

De acuerdo con las EN, los estudios *in vitro* refieren a ensayos cuantitativos para demostrar actividad bactericida (contra *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus hirae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*) y viricida (contra poliovirus tipo 1, adenovirus tipo 5 y norovirus murino) según las normas EN 12054 (2) y la EN 14476 (3), respectivamente, que implican la exposición de una suspensión del patógeno al producto en evaluación, durante, al menos, 30 s. En etapas posteriores, las formulaciones antisépticas se someten a estudios *in vivo* en seres humanos, en los que se evalúan condiciones prácticas de uso simuladas, según la EN 1500

(higiene por frotación de manos artificialmente contaminadas con *Escherichia Coli* K 12, tiempo de aplicación: 30 o 60 s) (4) y la EN 12791 (antisepsia quirúrgica de manos para reducir la flora microbiana transitoria residente y eventualmente presente, tiempo de aplicación: 60 s–5 min) (5). En ambos casos, el desempeño del producto en evaluación no debe ser inferior al de una solución de isopropanol al 60 % v/v, tomada como referencia.

Según las EN, se considera que un producto es suficientemente eficaz contra un patógeno si los ensayos muestran una reducción de la carga microbiana en estudio mayor o igual a $4 \log_{10}$ (6).

FORMULACIONES EN BASE A ALCOHOL RECOMENDADAS POR LA OMS. IMPORTANCIA DE LA CONCENTRACIÓN Y LOS TIEMPOS DE CONTACTO

Etanol e isopropanol son bactericidas frente a casi todo tipo de bacterias gramnegativas y grampositivas, incluyendo micobacterias, y presentan actividad frente a algunos virus, su actividad fungicida es escasa y no presentan actividad esporicida (1, 7, 8).

Frente a bacterias, los alcoholes actúan reduciendo la tensión superficial de la membrana celular y desnaturalizando proteínas, con la consecuente destrucción de la célula bacteriana. Sin embargo, el mecanismo de acción de los alcoholes frente a los virus es diferente porque estos patógenos contienen material genético empaquetado en una capa de proteína llamada cápside. Para algunos virus, la cápside está rodeada por una envoltura compuesta por una bicapa lipídica. A pesar de su relativa simplicidad, las estructuras de los virus varían significativamente y estas variaciones afectan su susceptibilidad frente a diversos agentes, entre ellos los alcoholes (6). De hecho, los virus envueltos son altamente vulnerables al etanol 70% v/v, mientras que algunos virus sin envoltura son sumamente resistentes por lo que se requieren concentraciones mayores de alcohol.

Para garantizar la accesibilidad de las formulaciones basadas en alcohol para la higiene de manos, la OMS incluyó a las formulaciones con etanol al 80% v/v en la lista de medicamentos esenciales (9). Además, propuso 2 formulaciones, una constituida por etanol y la otra por isopropanol, que pueden ser preparadas localmente por los centros de salud (10). Ambas formulaciones son, también, recomendadas por el Comité de Expertos en Elaboración de Formulaciones de la Farmacopea de EE.UU. (*USP Compounding Expert Committee*) (11) y cumplen, además, con las recomendaciones de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de EE.UU.

Las recomendaciones de la OMS se basan en la acción rápida y el amplio espectro microbicida de los alcoholes junto a su accesibilidad y seguridad. La formulación OMS-1 contiene etanol al 80% v/v, además de glicerina como emoliente y humectante, y peróxido de hidrógeno en bajas concentraciones para eliminar esporas potencialmente presentes en las materias primas o en los envases, requiriendo para esto una cuarentena de 72 h previo a su uso (8, 10). La tabla 1 describe su composición cuali-cuantitativa.

Tabla 1. Composición cuali-cuantitativa de la formulación OMS-1

Componentes	Cantidad	Concentración final:
Etanol oficial (96°)	8333 mL	80 % v/v ^a
Glicerina 98 %	145 mL	1,45 % v/v
Peróxido de hidrógeno (3% p/v)	417 mL	0,125 p/v
Agua	c.s.p. 10000 mL	-

^a esta fórmula asume que los volúmenes de etanol y agua son aditivos con una contracción de no más del 1% por enlace de hidrógeno intermolecular

La formulación OMS-2 difiere de la OMS-1 solo en el hecho de que utiliza como material de partida isopropanol, para una concentración final del 75 % v/v (10).

Ambas formulaciones OMS-1 y OMS-2 superan los requerimientos de las normas Europeas (EN) y Americanas (ATSM) (12) de higiene de manos por frotación; sin embargo, no logran superar los de la EN 12791 (antisepsia quirúrgica de manos).

Atendiendo a esto, se demostró que el incremento del contenido de etanol a 85 % v/v (equivalente a 80% p/p) y la concomitante reducción de la concentración de glicerina al 0,75 % v/v, permitían superar los requerimientos de la EN 12791 (8). Estas modificaciones, además, incrementan la eficacia bactericida para la higiene de manos requerida por la EN 1500, cuando la formulación se aplica durante 30 s, en lugar de 60 s (recomendación original) (4, 8). El acortamiento en el tiempo de exposición es particularmente conveniente para los profesionales de la salud, ya que permitiría cumplir con el protocolo de higiene de manos aplicando la preparación y frotando durante 30 s. Resultados similares se observaron incrementando la concentración de isopropanol al 75% p/p (8).

La disminución de la concentración de glicerina se sustenta en estudios que demostraron que en una concentración igual a 1,45 % v/v reduce el efecto bactericida inmediato sobre la flora residente (de importancia para el frotado de manos) y la eficacia bactericida mantenida a 3 h (de importancia en el lavado quirúrgico) en soluciones de etanol 80% v/v, isopropanol 75% v/v y *n*-propanol 60% v/v (8, 13-17). En este sentido, la concentración de glicerina en las formulaciones alcohólicas para la higiene de las manos es crítica.

Estas formulaciones son conocidas como OMS-1 y OMS-2 modificadas, y son recomendadas por la OMS para la preparación quirúrgica de las manos (18). La composición de la formulación OMS-1 modificada se describe en la tabla 2.

Tabla 2. Composición cuali-cuantitativa de la formulación OMS-1 modificada

Componentes	Cantidad	Concentración final:
Etanol oficial (96°)	89,61 mL	85 % v/v (equivalente a 80% p/p)
Glicerina 98 %	0,725 mL	0,725 % v/v
Peróxido de hidrógeno (3% p/v)	4,17 mL	0,125 p/v
Agua destilada	c.s.p. 100 mL	--

La formulación OMS-2 modificada difiere de la OMS-1 solo en el hecho de que utiliza como material de partida isopropanol, para una concentración final del 75 % p/p (18).

Se ha demostrado, también, que una concentración de glicerina de 0,725 % v/v resulta suficiente proteger las manos de los profesionales de la salud de la sequedad y dermatitis, preservando la eficacia antimicrobiana del alcohol (14).

Datos provistos por los CDC demuestran que las formulaciones basadas en alcohol inactivan virus que están genéticamente relacionados con, o que presentan propiedades físicas similares al SARS-CoV-2 (19).

Estudios previos mostraron que ambas formulaciones de la OMS son eficientes viricidas contra dos tipos diferentes de coronavirus (SARS-CoV y el MERS-CoV) en un tiempo de contacto igual a 30 s (20). Además, la formulación OMS-1 modificada ha demostrado, también, eficacia viricida de acuerdo con la EN 14476 en 30 s (21). Considerando este tiempo de contacto, el etanol ha demostrado eficacia viricida frente a los mismos coronavirus, en concentraciones entre el 78 y 95% v/v (22).

Un estudio reciente demostró que ambas formulaciones OMS-1 y OMS-2 modificadas podrían inactivar el SARS-CoV-2 de manera eficiente (23). Estos resultados resultan lógicos considerando la alta identidad de secuencia genómica (79,5 %) que comparten el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 (24).

CONSIDERACIONES FINALES

El alcohol constituye la base de muchas formulaciones que se usan habitualmente en entornos de atención sanitaria para la higiene de manos por frotado. Las concentraciones finales de etanol en las formulaciones recomendadas por la OMS para la antisepsia de manos (80 y 85% v/v para la formulación OMS-1 y OMS-1 modificada, respectivamente) y sus equivalentes conteniendo isopropanol, están respaldadas por un importante y contundente cuerpo de evidencia científica, que avala su uso institucional frente a brotes por virus y bacterias.

Las formulaciones antisépticas con tales graduaciones alcohólicas exhiben actividad bactericida de acuerdo con los requerimientos de las EN y muestran actividad frente a virus envueltos y no envueltos (11, 14, 20, 25). Además, brindan mayores certezas de alcanzar concentraciones que superen las necesarias para inactivar al SARS-CoV-2, sin pérdida de eficacia bactericida (14), ofreciendo un respaldo adicional frente a potenciales pérdidas por evaporación

La recomendación de uso de las formulaciones OMS-1 y OMS-2 como antisépticos para el frotado de manos están en concordancia con las de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los EE.UU (26) , la USP (11) y los CDC (19). El reciente documento del Ministerio de Salud de la Nación también avala su uso y elaboración (27).

Dado que los ensayos para establecer actividad bactericida y viricida utilizan tiempos mínimos de 30 s, se debe prestar atención tanto al volumen de formulación administrado como al tiempo de frotado. Como recomendación general, si las manos se secan luego de una fricción o frotado de 10-15 s, es probable que el volumen de formulación aplicado haya sido insuficiente, en cuyo caso se sugiere repetir la aplicación.

El uso de etanol o isopropanol como desinfectantes, es decir para ser aplicados sobre superficies inanimadas, requiere de un análisis similar al aquí propuesto, en el cual se considere su concentración y tiempo de contacto o permanencia en la superficie en la cual se aplican (22).

Es importante aclarar que este documento no pretende objetar el uso de otros antisépticos eficaces y bien tolerados que dispongan de información científica y validada que avale su desempeño.

La eventual preparación de estas formulaciones debe ser realizada por Farmacéuticos, en los laboratorios de farmacias comunitarias u hospitalarias, respetando estrictamente las Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos Magistrales de la Farmacopea Argentina (28) y las recomendaciones para el manejo seguro de alcohol (27).

REFERENCIAS

1. Boyce J, Chartier Y, Chraiti M, Cookson B, Damani N, Dharan S. WHO guidelines on hand hygiene in health care. First global patient safety challenge clean care is safer care. Geneva: World Health Organization. Available at: https://www.who.int/patientsafety/information_centre/Last_April_versionHH_Guidelines%5B3%5D.pdf; 2009.
2. Comité Européen de Normalisation. European Norm (EN) 12054: Chemical disinfectants and antiseptics. Products for hygienic and surgical handrub and handwash. Bactericidal activity. Test method and requirements (phase 2, step 1). Brussels, Belgium. 1995.
3. Comité Européen de Normalisation. European Norm (EN) 14476: Chemical disinfectants and antiseptics. Virucidal quantitative suspension test for chemical disinfectants and antiseptics used in human medicine. Test method and requirements (phase 2/ step 1). Brussels, Belgium. 2011.



4. Comité Européen de Normalisation. European Norm (EN) 1500: Chemical disinfectants and antiseptics. Hygienic hand disinfection. Test method and requirement (phase 2, step 2). Brussels, Belgium. 2013.
5. Comité Européen de Normalisation. European Norm (EN) 12791: Chemical disinfectants and antiseptics. Surgical hand disinfection: test method and requirement (phase 2/step 2). Brussels, Belgium. 2005.
6. Kampf G. Efficacy of ethanol against viruses in hand disinfection. *Journal of Hospital Infection*. 2018;98(4):331-8.
7. Dimedi A, Chacón E, Delpiano L, Hervé B, Jemenao MI, Medel M, et al. Antisépticos y desinfectantes: apuntando al uso racional. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud, Sociedad Chilena de Infectología. *Revista chilena de infectología*. 2017;34(2):156-74.
8. Suchomel M, Kundi M, Pittet D, Rotter ML. Modified World Health Organization hand rub formulations comply with European efficacy requirements for preoperative surgical hand preparations. *Infection Control Hospital Epidemiology*. 2013;34(3):245-50.
9. World Health Organization (WHO). World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. Geneva: World Health Organization. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>; 2019.
10. World Health Organization (WHO). Guide to local production: WHO-recommended handrub formulations. Geneva: World Health Organization. Disponible en: https://www.who.int/gpsc/5may/Guide_to_Local_Production.pdf; 2010.
11. United States Pharmacopeial (USP). USP COVID-19 response hand sanitizer information. Compounding alcohol-based hand sanitizer during COVID-19 pandemic. Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc. Actualización: 28 de abril, 2020. Acceso: 5 de mayo, 2020. Disponible en: https://go.usp.org/hand_sanitizer; 2020.
12. World Health Organization (WHO). Alcohol-based Handrub Formulation & Production. Clean Care is Safer Care. Geneva: World Health Organization. Disponible en: <http://origin.who.int/gpsc/tools/faqs/abhr1/en/>; 2020.
13. Suchomel M, Weinlich M, Kundi M. Influence of glycerol and an alternative humectant on the immediate and 3-hours bactericidal efficacies of two isopropanol-based antiseptics in laboratory experiments in vivo according to EN 12791. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2017;6(1):72.
14. Meneguetti MG, Laus AM, Ciol MA, Auxiliadora-Martins M, Basile-Filho A, Gir E, et al. Glycerol content within the WHO ethanol-based handrub formulation: balancing tolerability with antimicrobial efficacy. *Antimicrobial Resistance Infection Control*. 2019;8(1):109.
15. Suchomel M, Rotter M, Weinlich M, Kundi M. Glycerol significantly decreases the three hour efficacy of alcohol-based surgical hand rubs. *Journal of Hospital Infection*. 2013;83(4):284-7.
16. Suchomel M, Weinlich M, Kundi M. Influence of glycerol and an alternative humectant on the immediate and 3-hours bactericidal efficacies of two isopropanol-based antiseptics in laboratory experiments in vivo according to EN 12791. *Antimicrobial Resistance Infection Control*. 2017;6(1):72.
17. Suchomel M, Kundi M, Allegranzi B, Pittet D, Rotter M. Testing of the World Health Organization-recommended formulations for surgical hand preparation and proposals for increased efficacy. *Journal of Hospital Infection*. 2011;79(2):115-8.



18. World Health Organization (WHO). Implementation manual to support the prevention of surgical site infections at the facility level: turning recommendations into practice: interim version. Geneva: World Health Organization. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330071/WHO-HIS-SDS-2018.18-eng.pdf>; 2018.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hand Hygiene Recommendations. Guidance for Healthcare Providers about Hand Hygiene and COVID-19. USA: Last reviewed: April 27, 2020. Access: May 5, 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/hand-hygiene.html>; 2020.
20. Siddharta A, Pfaender S, Vielle NJ, Dijkman R, Friesland M, Becker B, et al. Virucidal Activity of World Health Organization–Recommended Formulations Against Enveloped Viruses, Including Zika, Ebola, and Emerging Coronaviruses. *The Journal of infectious diseases*. 2017;215(6):902-6.
21. Steinmann J, Becker B, Bischoff B, Magulski T, Steinmann J, Steinmann E. Virucidal activity of Formulation I of the World Health Organization's alcohol-based handrubs: impact of changes in key ingredient levels and test parameters. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2013;2(1):34.
22. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection*. 2020;104:246-51.
23. Kratzel A, Todt D, V'kovski P, Steiner S, Gultom M, Thao TTN, et al. Inactivation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 by WHO-Recommended Hand Rub Formulations and Alcohols. *Emerging Infectious Diseases*. 2020;26(7).
24. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MD, Yang B, Katzelnick L, Rattigan SM, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. *medRxiv*. 2020.
25. Kampf G, Ostermeyer C. World Health Organization-recommended hand-rub formulations do not meet European efficacy requirements for surgical hand disinfection in five minutes. *Journal of Hospital Infection*. 2011;78(2):123-7.
26. Food and Drug Administration (FDA). Safety and effectiveness of health care antiseptics; Topical antimicrobial drug products for over-the-counter human use; Proposed amendment of the tentative final monograph; Reopening of administrative record. Docket No. FDA-2015-N-0101 Preliminary Regulatory Impact Analysis Initial Regulatory Flexibility Analysis Unfunded Mandates Reform Act Analysis. 2017. Report No.: 0097-6326 Contract No.: 242.
27. Ministerio de Salud de la Nación. Recomendaciones para elaboración de preparados alcohólicas para la antisepsia de manos. Buenos Aires: MinSal. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001950cnt-20200508-recomendaciones-elaboracion-preparados-alcoholicas-para-antisepsia-manos.pdf>; 2020.
28. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Ministerio de Salud de la Nación. *Magistrales y Oficiales. Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos*. Buenos Aires; 2005.