

Desinfectantes en COVID-19

Aspectos químicos, regulatorios y prácticos de la lavandina

Por Laura Carolina Luciani Giacobbe¹, Carolina Bustos Fierro², María Emilia Gavelli², María Eugenia Olivera^{1}*

- 1. Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA), CONICET y Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Haya de la Torre and Medina Allende, 5000, Córdoba, Argentina.*
- 2. Farmacia Central del Hospital Nacional de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Santa Rosa 1564, X5000 ETF, Córdoba, Argentina*

**autor de correspondencia: eugenia.olivera@unc.edu.ar; teléfono: +54 9 0351 535 3865.*

La lavandina es ampliamente utilizada para el control de infecciones y se prepara diluyendo una solución concentrada. Conocer la concentración real de las lavandinas disponibles comercialmente es indispensable para lograr un efecto germicida óptimo. Los Farmacéuticos Hospitalarios deben ser garantes en estandarizar el proceso de desinfección.

INTRODUCCIÓN

El nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) es un coronavirus humano altamente patógeno causante de la pandemia por COVID-19. El SARS-CoV-2, al igual que otros coronavirus, se transmite de persona a persona tanto en entornos hospitalarios como familiares. Se ha postulado la transmisión de coronavirus desde superficies contaminadas, incluida la autoinoculación de las membranas mucosas de la nariz, los ojos o la boca, lo que enfatiza la importancia de su inactivación mediante el uso de agentes desinfectantes a fin de prevenir cualquier propagación adicional en el público y en los entornos sanitarios (1).

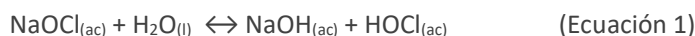
La lavandina, también conocida como solución de hipoclorito de sodio, es un agente germicida clave en el control de infecciones. Es de rápida acción y es efectiva frente a bacterias, hongos y virus. Además, está ampliamente disponible a un bajo costo (1–3). Sin embargo, su actividad germicida varía de manera significativa en función de su concentración y las condiciones de uso.

Aunque se trata de un agente desinfectante, es habitual que en algunas instituciones de salud el manejo de la lavandina se realice por una vía diferente a la del resto de los desinfectantes (por ejemplo, bajo la responsabilidad de los servicios de limpieza), sin el adecuado asesoramiento del Servicio de Farmacia. Más aún, en ocasiones, se realizan diluciones estandarizadas sin considerar criteriosamente la variabilidad de concentraciones disponibles comercialmente, dando lugar a soluciones cuya concentración puede distar ampliamente de la originalmente deseada.

El siguiente documento tiene como objetivo aportar información relevante sobre la lavandina a fin de reflexionar sobre la importancia de conocer los aspectos químicos que impactan en su efectividad y estabilidad. También pretende poner de manifiesto el rol sanitario clave del farmacéutico dado que sus conocimientos específicos sobre química, analítica y control de infecciones le permiten garantizar la calidad y legitimidad de este producto y asesorar en su uso adecuado.

ENTENDER LA QUIMICA PARA COMPRENDER EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LA LAVANDINA

La lavandina es una solución acuosa de hipoclorito de sodio, un compuesto químico fuertemente oxidante de fórmula NaOCl. En solución acuosa, el NaOCl está químicamente en equilibrio con el ácido hipocloroso (HOCl), tal como se representa en la Ecuación 1:



Por tratarse de una sal, en solución acuosa el NaOCl se disocia para formar el ion hipoclorito (OCl^-).

El átomo de cloro del ion OCl^- y de HOCl está presente como Cl^+ , que es un electrófilo fuerte, capaz de reaccionar con moléculas orgánicas con grupos funcionales de alta densidad electrónica tales como el doble enlace $\text{C}=\text{C}$, el enlace peptídico (enlace amida),

los grupos amino y los grupos tiol. En la reacción con compuestos orgánicos, el Cl^+ acepta dos electrones y se reduce al ion cloruro (Cl^-) (4).

El pH de la solución de lavandina afecta significativamente a la distribución de especies, las cuales son consideradas especies de cloro activo (Figura 1).

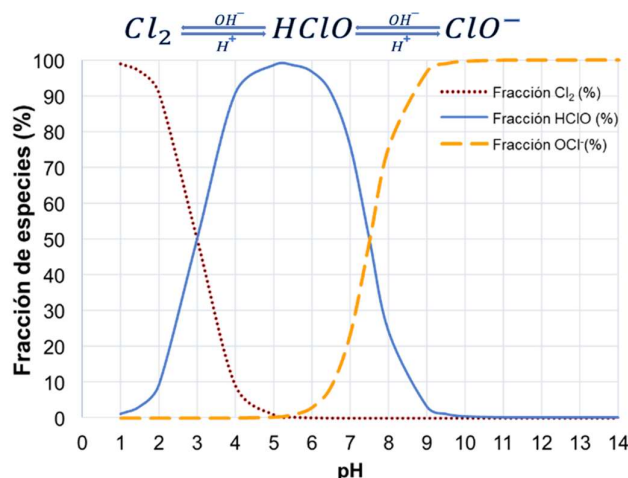


Figura 1. Distribución de especies de cloro activo en soluciones de lavandina en función del pH. El gráfico muestra los equilibrios químicos que predominan en cada pH. La curva del equilibrio entre ácido hipocloroso e hipoclorito (HClO/ClO^-) fue calculada usando un $\text{pK}_a=7,5$. Adaptado de la ref 4.

Esta distribución de especies se vincula también con la estabilidad química de la solución. De hecho, a temperatura ambiente y a pHs ácidos predomina el Cl_2 gaseoso, el cual presenta baja solubilidad en agua y, por lo tanto, se escapa fácilmente de la solución. El HOCl predomina en el intervalo de pH entre 5 y 11. El HOCl tiende a descomponerse a una velocidad relativamente alta y su concentración disminuye gradualmente durante el período de almacenamiento. Por otro lado, el incremento de pH de la solución desplaza el equilibrio hacia la formación del OCl^- , que es más estable, especialmente a pH superiores a 11. De hecho, las soluciones alcalinas mantienen la concentración de cloro activo incluso después de 6 meses de almacenamiento (4).

Un desafío para el uso práctico es que, aunque la vida útil de la solución de cloro es mayor a $\text{pH} > 11$ (pH de las soluciones concentradas), es más eficaz en la desinfección a $\text{pH} < 8$ (pH de las soluciones diluidas para uso desinfectante) (5,6).

La actividad germicida de la lavandina depende, principalmente, de la concentración de HOCl . Esta especie, eléctricamente neutra y de tamaño molecular comparable a la del agua, puede penetrar por difusión pasiva la pared celular y la membrana plasmática de las células microbianas, y por lo tanto afecta tanto el exterior como el interior celular. Por el contrario, la especie ionizada OCl^- tiene baja actividad germicida debido a su incapacidad de difundir a través de la membrana plasmática microbiana, por lo que ejerce su acción oxidante principalmente sobre el exterior de la célula (Figura 2).

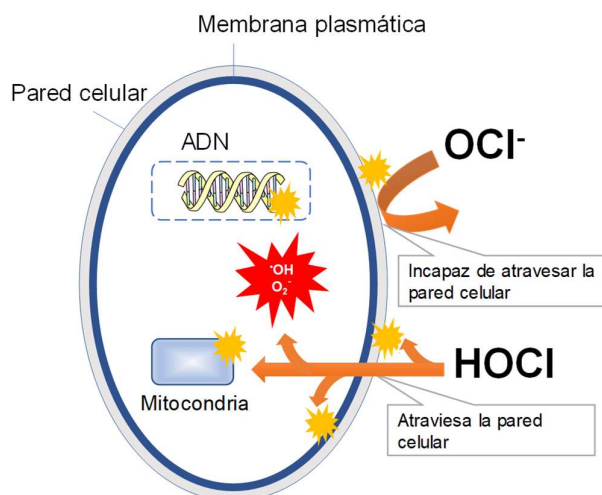


Figura 2. Un modelo que ilustra el mecanismo de acción germicida del HOCl y del ión Cl^- , basado en su capacidad de penetrar la membrana de la célula microbiana (adaptado de la Ref 4). La especie ionizada OCl^- tiene una baja actividad germicida debido a su limitada capacidad para difundir a través de la membrana plasmática microbiana, y ejerce una acción oxidante principalmente en el exterior de la célula. El HOCl puede penetrar la bicapa lipídica en la membrana plasmática por difusión pasiva debido a su neutralidad eléctrica, atacando la célula tanto desde el exterior como desde el interior.

El HOCl y el OCl^- actúan inhibiendo la actividad enzimática esencial para el crecimiento de los microorganismos, produciendo daño a la membrana y al ADN, y tal vez lesionando la capacidad de transporte de la membrana, aunque este último mecanismo de acción no ha sido completamente dilucidado. También se ha sugerido que el estrés celular causado por la presencia de HOCl generaría especies reactivas del oxígeno, tales como el ión superóxido (O_2^-) o peróxido (H_2O_2) o radicales hidroxilos (OH^*) capaces de dañar los componentes celulares.

La acción germicida adjudicada a soluciones concentradas de NaOCl (pH alrededor de 12) se debe a la acción degradativa ejercida por los iones OH^- y a la oxidación producida por OCl^- sobre la pared y membranas celulares (4).

Respecto a la actividad viricida, se ha demostrado que el la lavandina genera altos niveles de daño inespecífico en el genoma y las proteínas virales (7–9). Su acción no selectiva evita el desarrollo de resistencia viral (7).

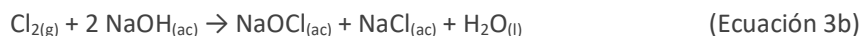
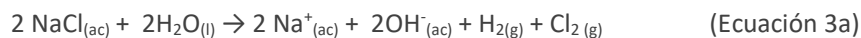
OBTENCION DE HIPOCLORITO DE SODIO

Una manera de obtener NaOCl es mediante la disolución de cloro gaseoso (Cl_2) en una solución de hidróxido de sodio, tal como se muestra en la Ecuación 2.



Sin embargo, la pureza y estabilidad de las soluciones obtenidas por esta vía no satisfacen las características de estabilidad y pureza que son necesarias en el área de la salud.

La electrólisis de una solución acuosa de cloruro de sodio mediante las reacciones descritas en las Ecuaciones 3a y 3b permite obtener un producto apreciablemente más puro y más estable (2) y es el mecanismo por el cual se obtiene la gran mayoría de soluciones comercialmente disponibles en la actualidad.



ASPECTOS REGULATORIOS

En Argentina, las soluciones de lavandina se consideran productos para la salud, por lo que son reguladas por ANMAT como productos domisanitarios (también llamados productos de uso doméstico) (Disposición 7355/2019) (10). Su comercialización a nivel nacional requiere la habilitación del establecimiento elaborador y el registro del producto. Específicamente, si el producto es de tránsito federal (interprovincial), la empresa que lo inscriba deberá estar registrada ante ANMAT como establecimiento elaborador o importador y contar con un número de Registro Nacional de Establecimiento (RNE). Por el contrario, si el producto está destinado a la comercialización intraprovincial (dentro de los límites de una sola provincia), su inscripción queda sujeta a la normativa de cada provincia sin intervención de ANMAT.

Las soluciones de lavandina son alcanzadas por normativas vinculadas a la habilitación y registro de establecimientos domisanitarios, y deberán cumplir con requisitos técnicos dispuestos por la autoridad nacional (11).

La adquisición de productos adecuadamente registrados es clave para garantizar el cumplimiento de los requisitos técnicos, tales como la concentración y la estabilidad. A tales fines la ANMAT pone a disposición el listado de productos registrados (12).

La normativa vigente establece que la concentración de cloro activo de las presentaciones comerciales de lavandina puede variar entre 20-40%, 50-65% u 85-110%, denominándose agua lavandina común, concentrada o solución de hipoclorito de sodio, respectivamente (Tabla 1). Las soluciones de agua lavandina común o concentrada tienen una vida útil igual a 150 días, a menos que un estudio de estabilidad permita extender su vida útil, mientras que la vida útil de las soluciones de hipoclorito de sodio no se extiende más allá de los 120 días.

Tabla 1. Porcentaje permitido en la disminución de la concentración de cloro activo en las soluciones de lavandina (Anexo 1 Disp ANMAT 7355/2019).

Cloro activo declarado g/L	Denominación	Reducción porcentual de la concentración declarada en el rótulo*				
		30	60	90	120	150
20-40	agua lavandina común	3	5	7	9	12
55-65	agua lavandina concentrada	5	10	15	20	25
85-110	solución de hipoclorito de sodio	13	23	29	33	-

*indicada como días transcurridos desde la fecha de elaboración

INDICACIONES DE PREPARACIÓN Y USO

La lavandina es altamente efectiva, incluso en concentraciones muy bajas. De hecho, soluciones de 25 ppm han demostrado ser eficaces para inactivar *Mycobacterium tuberculosis* (13), y concentraciones inferiores a 200 ppm han demostrado actividad viricida de amplio espectro (1,9).

La concentración de cloro activo se expresa en partes por millón (ppm) o gramos por litro (g/L), de modo que 1000 ppm = 1 g/L. La concentración de lavandina indicada para desinfección de superficies oscila entre 500 y 1000 ppm (0,5 g/L y 1 g/L de cloro activo) (1,3,14).

Estudios recientes han mostrado que los coronavirus humanos pueden permanecer infectivos sobre superficies inanimadas por períodos de hasta 9 días. La desinfección con lavandina al 0.1% (1 g/L) reduce significativamente la infectividad de superficies contaminadas con otros coronavirus en 1 minuto. Dada la similitud genética y estructural con el virus SARS-CoV-2, resulta esperable una efectividad similar, siendo la concentración recomendada por la OMS y agencias regulatorias del mundo para la desinfección de superficies ante la ocurrencia de la pandemia por COVID-19 (1,14).

Para preparar una solución conteniendo aproximadamente 1000 ppm (1 g/L) de cloro activo, partiendo de una solución de lavandina de 55 g de cloro activo por litro se debería hacer el siguiente cálculo:

1 g/L x 1000 mL (de agua en el pulverizador) / 55 g (de cloro activo) = 20 mL de lavandina en 1 L de agua.

Se debe ajustar la proporción de lavandina y agua según sea necesario para lograr la concentración adecuada. Por ejemplo, si la solución de partida es de 2.5% de cloro activo, se requiere el doble de lavandina (es decir, 8 cucharaditas de lavandina en 1 litro de agua, o una dilución 1:25). El uso de calculadores automáticos pueden facilitar la tarea (15).

Al momento de preparar la dilución, es importante verificar que el producto no haya alcanzado la fecha límite de uso.

Es importante destacar que las soluciones de lavandina son susceptibles de degradación química por efecto de la luz, el calor, el contacto con el aire (4,6,16,17). De hecho, un estudio reciente ha demostrado que las soluciones de lavandina 1 g/L, fueron estables durante 10 días cuando se almacenaron a temperatura ambiente y protegidas de la luz. En contraste, las soluciones expuestas a la luz mantienen la concentración de cloro activo durante solo 24 horas (18). Considerando que las condiciones de almacenamiento no pueden ser aseguradas, se recomienda no almacenarla por más de 24 h. Además, es recomendable utilizar agua fría para preparar las diluciones.

La calidad del agua utilizada para la preparación de las diluciones de lavandina también puede afectar su estabilidad, principalmente si se pretende conservar la solución por períodos mayores a 24 h. De hecho, un estudio reciente mostró que la vida útil de soluciones de lavandina 1g/L varió de acuerdo a la fuente de agua potable utilizada para

la dilución. Este comportamiento puede estar relacionado con diferencias en el pH, la conductividad y la demanda química de oxígeno de las muestras de agua. Este resultado se sustenta en el hecho de que la presencia de materia orgánica y sales metálicas con actividad redox, como Ni, Cu o Zn, pueden afectar la estabilidad de las soluciones de hipoclorito (4,6).

Este aspecto, junto con el descenso del título de cloro activo esperable con el tiempo refuerza la necesidad de la participación de los farmacéuticos en garantizar condiciones para lograr óptima efectividad desinfectante de las soluciones de lavandina.

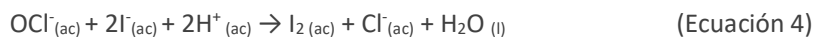
Se debe evitar mezclar este producto con ácidos o álcalis, detergentes u otras sustancias limpiadoras, ya que se forman vapores irritantes de cloro gaseoso o cloraminas, respectivamente, a la vez se pierde potencia germicida (19).

Al momento de uso, se deben seguir las instrucciones de aplicación del fabricante. Para que las soluciones de lavandina sean efectivas se requiere un cierto tiempo de contacto con la superficie, el que varía de acuerdo a las circunstancias. Además, es importante asegurar una ventilación adecuada durante y después de la aplicación, debido a los vapores que se generan. Es imprescindible que el personal utilice máscara o barbijo, guantes de goma, delantal impermeable y gafas. Estas precauciones minimizan el efecto irritante de la lavandina sobre las membranas mucosas, la piel y las vías respiratorias (14).

Las soluciones de lavandina se inactivan en presencia de materia orgánica, por lo que es imprescindible realizar una adecuada limpieza previa de superficies u objetos a tratar (3). Finalmente, es importante destacar que estas soluciones pueden corroer metales y superficies pintadas (3,4), por lo que el tiempo de aplicación debería ser el mínimo efectivo, de manera que se reduzca este efecto indeseado de la lavandina.

DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE CLORO ACTIVO POR TITULACIÓN

El método utilizado para la determinación de la concentración de cloro activo en muestras de lavandina es una titulación indirecta mediante reacciones de óxido-reducción (20). En esta titulación se utiliza yoduro de potasio en exceso como reactivo intermediario, el que reacciona con las especies de cloro activo para producir una cantidad estequiométrica de yodo molecular (Ecuación 4), el cual es titulado con una solución patrón secundaria de tiosulfato de sodio 0,1 N (Ecuación 5). La reacción cuantitativa del tiosulfato con el yodo es única, obteniéndose como producto tetratiónato. El agregado de una solución de almidón facilita la identificación del punto final de la reacción, ya que la solución vira de azul oscuro a transparente. Cada mililitro de solución de tiosulfato de sodio 0,1 N consumida en la reacción equivale a 3,723 mg de hipoclorito de sodio.



Es importante destacar que la valoración de la lavandina brinda mayores certezas para su uso correcto en el ámbito hospitalario. La realización de este procedimiento requiere disponer de material de vidrio calibrado y reactivos analíticos, comercialmente

disponibles. La correcta ejecución de esta actividad y la interpretación de los resultados es una competencia profesional de los farmacéuticos.

CONSIDERACIONES FINALES

El conocimiento de los aspectos químicos vinculados a la lavandina, permite estimar las condiciones de almacenamiento y uso que aseguren su máxima efectividad como agente desinfectante y su mayor estabilidad. En este contexto, el farmacéutico es un profesional de la salud con conocimientos específicos que lo posicionan en el equipo de salud como un agente clave para el para asesorar en el uso adecuado y garantizar la calidad de las soluciones de lavandina. Este aspecto es de suma importancia ante la demanda inusualmente alta de este y otros productos domisanitarios durante el COVID-19, que puede exceder la capacidad de control de las autoridades sanitarias, generando un campo favorable para la aparición de productos falsificados o adulterados.

REFERENCIAS

1. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020;104(3):246–51.
2. Ponzano GP. Sodium hypochlorite: History, properties, electrochemical production. *Contrib Nephrol.* 2007;154:7–23.
3. World Health Organization. Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory infections in health care. *WHO Guidel.* 2014;1–156.
4. Fukuzaki S. Mechanisms of actions of sodium hypochlorite in cleaning and disinfection processes. *Biocontrol Sci.* 2006;11(4):147–57.
5. Iqbal Q, Lubeck-Schricker M, Wells E, Wolfe MK, Lantagne D. Shelf-life of chlorine solutions recommended in Ebola virus disease response. *PLoS One.* 2016;11(5):1–12.
6. Gordon G, Adam L, Bubnis B. Minimizing chlorate ion formation. *J Am Water Works Assoc.* 1995;87(6):97–106.
7. Wigginton KR, Pecson BM, Sigstam T, Bosshard F, Kohn T. Virus inactivation mechanisms: Impact of disinfectants on virus function and structural integrity. *Environ Sci Technol.* 2012;46(21):12069–78.
8. Sigstam T, Gannon G, Cascella M, Pecson BM, Wigginton KR, Kohn T. Subtle differences in virus composition affect disinfection kinetics and mechanisms. *Appl Environ Microbiol.* 2013;79(11):3455–67.
9. Russell AD. Microbial susceptibility and resistance to chemical and physical agents. *Topley Wilson's Microbiol Microb Infect.* 2010;
10. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. AGUAS LAVANDINAS. DI-2019-7355-APN-ANMAT#MSYDS Argentina; 2019 p. 1–6.
11. Aguas Lavandinas: información normativa [Internet]. *Argentina.gob.ar.* [cited 2020 Oct 15]. p. 2. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/aguas-lavandinas-informacion-normativa>
12. ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación. LISTADO DE AGUAS LAVANDINAS [Internet]. [cited 2020 Oct 15]. p. 1–7. Available from: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/listado_de_aguas_lavandinas_02-03-2020.pdf
13. Costigan SM. Effectiveness of Hot Hypochlorites of Low Alkalinity in Destroying *Mycobacterium tuberculosis*. *J Bacteriol.* 1936;32(1):57–63.

14. Rutala WA, Weber DJ, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities [Internet]. CDC website. 2019. Available from: http://www.cdc.gov/hicpac/Disinfection_Sterilization/10_0MiscAgents.html
15. Agencia de Protección y Promoción de la Salud. Chlorine Dilution Calculator [Internet]. Public Health Ontario. 2019 [cited 2020 May 14]. p. 23–5. Available from: <https://www.publichealthontario.ca/en/health-topics/environmental-occupational-health/water-quality/chlorine-dilution-calculator>
16. Johnson BR, Remeikis NA. Effective shelf-life of prepared sodium hypochlorite solution. *J Endod.* 1993;19(1):40–3.
17. Gélinas P, Goulet J. Heat and Light Stability of Eight Sanitizers. *J Food Prot.* 1982;45(13):1195–6.
18. Gavelli ME, Luciani-Giacobbe LC, Bustos-Fierro C, Olivera ME. Conformidad de lavandinas comerciales y estabilidad de diluciones 1g/L utilizando diferentes fuentes de agua potable. *Aceptado para su publicación en An Real Acad Farm.* 2020.
19. Rutala WA, Weber DJ. Uses of inorganic hypochlorite (bleach) in health-care facilities. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(4):597–610.
20. Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas Regulación e Institutos, Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica, Instituto Nacional de Medicamentos. *Farmacopea Argentina* [Internet]. 7th ed. Comisión Permanente de la Farmacopea Argentina, editor. Farmacopea Argentina. Ciudad Autónoma de Buenos Aires; 2003. Available from: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/fna_pdfs.asp