

INFORME SOBRE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y COSTE-EFECTIVIDAD DEL USO PREOPERATORIO DE ANTISEPTICOS PARA REDUCIR EL RIESGO DE INFECCIONES DEL SITIO QUIRÚRGICO

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud a petición de la Dirección Gerencia del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil (CHUIMI).

En este informe se identifica, evalúa críticamente y sintetiza narrativamente el conocimiento científico disponible sobre el valor , científicamente probado, del uso preoperatorio inmediato de los antisépticos para preparar el abordaje quirúrgico y reducir el riesgo y la incidencia de infecciones del sitio quirúrgico; incorporando recomendaciones de uso. Además, este informe incorpora información sobre las pruebas científicas que avalan el uso de antisépticos previamente a la inserción invasiva de dispositivos e implantes tales como catéteres, sondas, marcapasos, etc.; incorporando recomendaciones sobre su uso. Todas las recomendaciones son responsabilidad de los autores del informe, están fundamentadas en la revisión de las pruebas científicas recuperadas y han sido formuladas a partir del conocimiento de mayor validez científica. No se ha llevado a cabo revisión externa por parte de expertos, debido a la premura con la que se ha solicitado el informe.

Fecha de solicitud del informe: 7 de junio de 2017

Fecha de primera versión del informe: 7 de julio de 2017

Fecha de informe definitivo: 21 de julio de 2017

Responsable y persona de contacto: Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)

Colaboradores en la elaboración del informe: Estefanía Herrera Ramos y Carlos González Rodríguez

Resumen ejecutivo:

Tecnologías evaluadas: Clorhexidina en solución alcohólica y povidona iodada

Indicación: Prevención de la infección del sitio quirúrgico

Efectividad y seguridad:

Existe evidencia científica válida y consistente sobre la mayor eficacia del uso preoperatorio de clorhexidina alcohólica frente a povidona iodada para reducir la flora bacteriana cutánea en la mayor parte de los territorios tratados.

Existe evidencia científica de validez limitada (calidad baja-moderada) y no consistente sobre la mayor eficacia del uso preoperatorio de clorhexidina alcohólica frente a povidona iodada para reducir la incidencia de infección del sitio quirúrgico.

El efecto adverso más frecuente relacionado con la clorhexidina es la dermatitis de contacto, pero ésta es más común con los productos a base de yodo. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia a la clorhexidina pero casos esporádicos.

La clorhexidina es coste-efectiva frente a povidona iodada, a pesar de su mayor coste unitario.

La povidona iodada debería quedar como primera elección para la antisepsia en la cirugía del oído, ojo, boca, membranas mucosas, tejido neural y meninges, cirugía para niños y cirugía por traumatismos.

La literatura científica disponible sobre la eficacia y seguridad de los productos antisépticos para reducir la tasa de infección del sitio quirúrgico se ha desarrollado mayoritariamente a partir de cirugía programada, con casi nula presencia de estudios sobre cirugía urgente y ambulatoria.

La incertidumbre que existe sobre cuáles son las pautas de aplicación más costo-efectivas, contribuye a explicar la abundancia de ensayos clínicos internacionales en ejecución actual sobre esta temática.

Recomendaciones:

- A pesar de estas limitaciones anteriormente expuestas, existe consenso internacional para que se priorice el uso de soluciones antisépticas de base alcohólica con clorhexidina, para la preparación del sitio quirúrgico, al menos que esté contraindicada. Esta es una recomendación fuerte, respaldada por evidencia de calidad baja a moderada. A partir de la mejor evidencia científica disponible se recomienda estandarizar los protocolos de antisepsia cutánea, utilizando una solución al 2% de clorhexidina en alcohol al 70%.
- La limitación de pruebas científicas justificaría que, ante un déficit financiero (absoluto o relativo) para implantar las recomendaciones de este informe, se priorizara su implantación en la cirugía programada.
- Dado el alto precio de este tipo de soluciones, la OMS recomienda que estos productos sean elaborados localmente, siempre que pueda garantizarse el disponer del correspondiente mecanismo de garantía de calidad.

1.- INTRODUCCIÓN.

Las infecciones provocadas durante la atención sanitaria son eventos evitables que cada año afectan, mundialmente, a millones de pacientes, provocando importantes consecuencias sobre las personas y los sistemas sanitarios. Diferentes organizaciones sanitarias, especialmente en los países desarrollados, han elaborado guías para orientar y homogeneizar las decisiones clínicas, aproximándolas al mejor conocimiento científico para reducir la incidencia y las consecuencias de las infecciones provocadas en la atención sanitaria en general y, más concretamente, en relación a la actividad quirúrgica electiva o programada.

La OMS hizo público, en 2010, que la tasa de prevalencia de infecciones relacionadas con la atención sanitaria en países no desarrollados o en vía de desarrollo era 20 veces más alta a la de los países desarrollados (1). Entre estas, las infecciones del sitio quirúrgico (ISQ) fueron las más frecuentes, afectando hasta a un tercio de todos los pacientes operados. A pesar de que las ISQ son menos frecuentes en los países desarrollados, todavía constituye la segunda causa más frecuente de infección sanitaria tanto en Europa como en EE.UU. (1,2). Además, hasta el 60% de los gérmenes involucrados en este tipo de ISQ muestran resistencia a los antibióticos (3).

Los antisépticos son agentes químicos que destruye o inhiben el crecimiento de microorganismos, en los tejidos vivos, de forma no selectiva; a diferencia de los desinfectantes que se utilizan sobre superficies inanimadas o sobre objetos. Los antisépticos tienen como principal objetivo disminuir la colonización de microorganismos y así evitar la infección en heridas abiertas y procedimientos invasivos como canalización venosa, intervención quirúrgica o punción diagnóstica. Son sustancias tan ampliamente utilizadas en la práctica clínica que en ocasiones se usan de manera indiscriminada. Sin embargo, para garantizar su eficacia y seguridad han de emplearse de forma adecuada y racional, siendo necesario conocer las características diferenciales de cada antiséptico para seleccionar el más apropiado en cada situación.

Recientemente han sido publicadas diferentes recomendaciones de práctica clínica para informar las decisiones en el uso de los agentes antisépticos en la cirugía electiva o programada, orientando de forma decidida hacia el uso de las soluciones alcohólicas de clorhexidina, en lugar de la povidona yodada, de mayor uso hasta fechas recientes. Este informe revisará el conocimiento científico disponible sobre el uso de los agentes antisépticos en la cirugía programada, tanto en régimen de hospitalización como en régimen ambulatorio; así como en otros tipos de actuaciones médico-quirúrgicas invasivas (inserción de catéteres o dispositivos implantables, etc.).

2.- DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA:

2.1.- Clorhexidina y alcohol

Propiedades antimicrobianas de la Clorhexidina y alcoholes: La clorhexidina (CH) pertenece a la familia de las biguanidas (Clorofenilbiguanida). Se utiliza en forma de sales (poco soluble en el agua). La solución acuosa de gluconato (digluconato), es más soluble en agua y alcoholes. Para mejorar su estabilidad, necesita ser protegida de la luz. No se desactiva en presencia de

materia orgánica. Es compatible con derivados catiónicos, pero es incompatible con tensoactivos aniónicos, algunos compuestos no iónicos y numerosos colorantes. Su mecanismo de acción se basa en la provocación de una ruptura de la membrana plasmática por alteración osmótica de la misma e inhibición de las enzimas. La utilización de altas concentraciones de clorhexidina origina la precipitación de proteínas y ácidos nucleicos. El inicio de su acción es rápida: 15-30 segundos. Duración 6 horas.

Espectro de actividad de las soluciones de CH: actúan como bactericidas y fungicidas a partir de una concentración que es difícil de determinar por la dificultad que supone la neutralización del principio activo. Las bacterias Gram positivas son más sensibles que las Gram negativas. Algunas cepas de *Proteus spp* y *Pseudomona spp* son poco susceptibles. CH no es esporicida, aunque inhibe el crecimiento de las esporas. Su acción sobre Micobacterias es bacteriostática, si bien se muestran, en general, altamente resistentes. CH no actúa sobre los virus sin cubierta, como Rotavirus y Poliovirus, aunque sí inactiva los virus con cubiertas lipídicas, como VIH y Herpesvirus. Tiene un efecto residual de 6-8 horas. Es necesario cuidar la conservación de las soluciones diluidas, pues pueden contaminarse.

Aplicaciones de la CH: Lavado de manos en general. Lavado de manos quirúrgico. (Solución acuosa al 4 %). Antisepsia de la piel previo a procedimientos quirúrgicos (solución acuosa al 5 %). Desinfección de heridas y quemaduras, pudiéndose combinar con antibióticos de acción sinérgica. La crema de clorhexidina 0,5 % puede utilizarse para la lubricación de catéteres vesicales, cura del cordón umbilical (retrasa el desprendimiento).

Toxicidad y otros efectos adversos de CH: Presenta escasas reacciones alérgicas y poca irritación de piel y mucosas. No debe aplicarse sobre sistema nervioso central o periférico, meninges o en oído medio por su neuro y ototoxicidad, que puede llegar a producir sordera.

Presentaciones. Solución alcohólica al 0,5%; solución acuosa 0,05-2%; solución acuosa 4%; crema al 1%, preparado comercial al 1% (Cristalmina).

El alcohol etílico es bactericida, fungicida y virucida de potencia intermedia. Tiene buena actividad frente a bacterias gram positivas y gram negativas, *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium chelonae*; así como sobre los virus con cubierta. Es un antiséptico de acción rápida. No tiene actividad residual. El isopropanol, tiene el mismo espectro de acción que el etanol. El poseer un átomo más de carbono que el etanol confiere una mayor lipofilia y por lo tanto le proporciona una mayor actividad frente a los virus con cubierta lipídica pero una actividad insuficiente frente a los virus no lipídicos. La actividad relativa de los alcoholes es de : 77% etanol = 60% isopropanol = 42% n-propanol.

La asociación de clorhexidina y alcohol mejora la eficacia individual de cada uno, dado que se complementa la rapidez de acción del alcohol con la acción residual de la CH. Parece que además potencia la capacidad de la CH para penetrar hasta el estrato córneo de la piel y lograr un efecto remanente (4).

2.2.- Povidona iodada

La Povidona iodada (PI) es un derivado iodado (iodóforos) de amplio espectro con acción bactericida, fungicida, antiviral y esporicida. En relación a su estabilidad, la liberación del yodo (polímero iodado) se ve influenciado por la temperatura y esto debe ser tenido en cuenta durante su almacenamiento; inactivándose en contacto con materia orgánica.

Mecanismo de acción: la PI liberan yodo, responsable de su acción antiséptica. Oxidante, provoca una precipitación de proteínas bacterianas y ácidos nucleicos. Inicio de acción: 3 minutos. Duración 3 horas.

Espectro de actividad: Bacterias, hongos, virus y staphilococcus aureus meticilín-resistente. Bactericida de potencia intermedia; actuando también sobre Mycobacterias y esporas, si bien en menor grado.

Aplicaciones. Preparación quirúrgica de la piel. Antisepsia de la piel intacta para preparación previa a procedimientos. Heridas, vaginitis, flebitis.

Toxicidad y otros efectos adversos: No recomendado en neonatos o embarazadas (aumento de captación de yodo). Retrasa la cicatrización. En muy pocas ocasiones provoca dermatitis de contacto y acidosis metabólica con el uso prolongado. Tiñe la ropa.

Presentaciones. Solución jabonosa al 7,5%, solución acuosa 5%, solución alcohólica o acuosa al 10%, pomada o gel 10%, y preparación vaginal 10%.

3.- OBJETIVO DEL INFORME:

Informar a la Dirección Gerencia del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Gran Canaria (CHUIMI) sobre el valor científicamente probado (efectividad, seguridad y coste-efectividad) de los antisépticos preoperatorios (énfasis en clorhexidina alcohólica) para reducir la incidencia de infecciones del sitio quirúrgico tanto en cirugía programada como urgente y ambulatoria; al objeto de disponer de la información necesaria para planificar una estrategia de implantación coherente con la “Estrategia de Seguridad del Paciente en el Sistema Nacional de Salud. Período 2015-2020” (5).

4.- METODOLOGÍA DE ELABORACIÓN DEL INFORME:

Este informe de evaluación de tecnologías sanitarias consiste en una metarevisión. Para elaborarlo, se diseñó y llevó a cabo una estrategia de búsqueda inicial centrada en la localización de Guías de Práctica Clínica (GPC) y estudios secundarios (informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y metanálisis (MA)). Esta estrategia se ejecutó en Medline, Embase, EUnetHTA, RedETS, Cochrane Library, NICE, SIGN, National Guideline Clearinghouse, GuíaSalud; limitada a los últimos 15 años.

Complementariamente se ejecutó otra búsqueda adicional para localizar ensayos clínicos y evaluaciones económicas que aportaran información comparada sobre povidona yodada y clorhexidina alcohólica. Esta búsqueda se limitó a Medline y Embase.

Finalmente, se efectuó otra búsqueda sobre ensayos clínicos en curso, en todos los registros internacionales de ensayos clínicos, centrados sobre la efectividad comparada de povidona yodada y clorhexidina alcohólica. La calidad de las GPC se evaluó mediante el instrumento AGREE-II (6); las revisiones sistemáticas se evaluaron con la ayuda de las escalas AMSTAR y PRISMA (7,8).

5.- RESULTADOS:

La búsqueda de GPC e informes de ETS proporcionó 358 hallazgos iniciales, que quedaron limitados a 16 documentos finalmente incluidos, una vez depurados duplicados y valorado, individualmente, cada documento (9-23). Mientras que todas estas GPC e informes de ETS incorporaban un apartado metodológico que permitió evaluar la adecuación del procedimiento de elaboración y gradación de la fuerza de las recomendaciones y los niveles de evidencia; la “Estrategia de Seguridad del Paciente en el Sistema Nacional de Salud. Período 2015-2020”, coordinada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) no incluye una metodología que explique el modo en el que se elaboran las recomendaciones; por lo que su uso en este documento queda limitado a su valor estratégico, de impulso al desarrollo de actuaciones, y no científico. La aplicación de AGREE-II permite identificar 4 GPC como de buena calidad (10,14,22,23); siendo dos de ellas, además, de muy reciente factura (22,23). El resto de documentos obtuvieron una valoración de calidad aceptable.

La búsqueda de RS y MA ha permitido incorporar 6 estudios adicionales de buena calidad, de acuerdo a AMSTAR (24-29). Finalmente se han incluido algunos ensayos clínicos y estudios observacionales, únicamente para informar sobre la existencia de importantes líneas de investigación en desarrollo centradas en el uso de antisépticos (CH vs. PI) en otros procedimientos de inserción invasiva de dispositivos médicos (catéteres, marcapasos, etc.)

5.1.- Resultados sobre la eficacia de CH vs PI

5.1.1.- Síntesis de recomendaciones extraídas de GPC de calidad:

Tanto NICE (10), como SIGN (14), CDC (22) y OMS (23) elaboraron GPC sobre el uso de antisépticos preoperatorios, con un buen nivel de calidad, que han sido actualizadas recientemente. A continuación se exponen las recomendaciones de mayor acuerdo y más relevantes para el interés de este informe:

1.- Antes de la cirugía, los pacientes deberían bañarse o ducharse con un jabón normal o con jabón antimicrobiano, al menos la noche anterior al día de la cirugía. La fuerza de esta recomendación es condicional y está soportada por evidencia de calidad/validez moderada.

2.- Los pacientes portadores de estafilococo dorado nasal deberían recibir aplicaciones nasales con aceite de mupirocina al 2% con o sin lavado corporal con clorhexidina. La fuerza de esta recomendación es intensa, a pesar de que descansa sobre evidencia científica de calidad/validez moderada. Esta intervención es, a su vez, costo-efectiva en países desarrollados.

3.- Los pacientes que van a recibir cualquier tipo de cirugía no deberían ser sometidos a afeitado del pelo. Si fuera necesario retirar el pelo, se recomienda hacerlo con maquinilla y no con hojillas de afeitar. Esta es una recomendación fuerte, sustentada por evidencia de calidad moderada.

4.- La selección de soluciones antisépticas en el preoperatorio inmediato debería priorizar las de base alcohólica con clorhexidina, al menos que esté contraindicada, para la preparación del sitio quirúrgico. Esta es una recomendación fuerte, respaldada por evidencia de calidad baja a moderada.

5.- Se descarta el uso de selladores antimicrobianos después de la limpieza y asepsia del sitio quirúrgico. Esta es una recomendación de fuerza condicionada, sustentada por evidencia de muy baja calidad.

La recomendación más directamente relacionada con el objetivo de este informe, expuesta aquí como “recomendación 4”, se destila a partir del MA de 12 ECAs efectuado por Allegranzi y cols (23); que mostró que las soluciones antisépticas de base alcohólica fueron más efectivas que las acuosas, para reducir el riesgo de infección del sitio quirúrgico (OR combinado 0.60; IC al 95%: 0.45–0.78). Más concretamente, se obtuvo una reducción significativa del riesgo de infección del sitio quirúrgico asociado al uso de gluconato de clorhexidina alcohólica comparado tanto povidona iodada acuosa (OR combinado: 0.65; IC al 95%: 0.47–0.90) o povidona-iodada alcohólica (OR combinado: 0.58; IC 95%: 0.42–0.80). La calidad de esta evidencia fue clasificada en el espectro de baja a moderada.

5.1.2.- Síntesis de hallazgos extraídos de MA:

Otros tres MA publicados durante el período 2008 a 2013 (24-26); que incluyeron a 4.116, 3.614 y 560 pacientes, respectivamente, aportan información comparativa de aceptable calidad sobre la eficacia de la utilización de la CH (alcohólica o acuosa) versus PI (alcohólica o

acuosa) en la antisepsia de la piel en diferentes indicaciones: previa a la cirugía, recogida de hemocultivos e inserción de catéter vascular o epidural. Sus resultados muestran una reducción significativa en los cultivos positivos de la piel (RR=0,44; IC 95%: 0,35-0,56) (24-26) y de la tasa de ISQ (RR= 0,54; IC 95% 0,36-0,81; P<0,01) con el uso de CH (24,25).

5.1.3.- Síntesis de hallazgos extraídos de RS:

Otras 2 RS de buena calidad, efectuadas por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (27) y por la Colaboración Cochrane (28), en 2014 y 2015, respectivamente, informaron que si bien el uso preoperatorio de antisépticos reduce la flora bacteriana cutánea, su efecto sobre las tasas de infección del sitio quirúrgico no termina de ser concluyente. A partir de la mejor evidencia científica disponible se recomendó estandarizar los protocolos de antisepsia cutánea, utilizando una solución al 2% de clorhexidina en alcohol al 70%. La información disponible sugiere que la utilización de soluciones alcohólicas tiene la mayor probabilidad de efectividad, si bien la calidad de la evidencia es baja. Esta limitada validez de la evidencia disponible anima a tomar en consideración, conjuntamente de cara a la decisión sobre que antiséptico preoperatorio utilizar, otros argumentos tales como los costes y los efectos adversos potenciales. La povidona iodada debería quedar como primera elección para la antisepsia en la cirugía del oído, ojo, boca, membranas mucosas, tejido neural, cirugía para niños y cirugía por traumatismos. La povidona iodada también quedaría como alternativa a la clorhexidina alcohólica ante contraindicaciones a la clorhexidina.

5.1.4.- Síntesis de hallazgos extraídos de RS y ECAs para situaciones diferentes a la cirugía:

Este apartado no ha sido acometido mediante procedimientos exhaustivos de búsqueda, evaluación crítica y síntesis. Su presencia en este informe tiene por objeto documentar la existencia de líneas de investigación potentes y en desarrollo en las que se evalúa la eficacia de PI vs CH en escenarios diferentes a la cirugía; tales como la inserción de sondas, catéteres venosos o arteriales, implantes, dispositivos médicos; punciones, etc.

Fasugba y cols. (2017) publicaron una revisión sistemática con metanálisis, a partir de 14 estudios que evaluaron la efectividad de diferentes productos y fórmulas antisépticas para prevenir las infecciones relacionadas con la inserción de sondas uretro-vesicales. No se observaron diferencias en la incidencia de infecciones relacionadas, independientemente de que se usara o no algún producto antiséptico previo (OR agregado 0.90; IC al 95% 0.73-1.10; P=0.31), e independientemente del tipo de agente antiséptico utilizado (jabón; povidona-iodada; clorhexidina (P>0.05 para todas)). Es posible que estos resultados estén limitados por el poder estadístico de los estudios agregados, dado que la comparación de los antisépticos antibacterianos vs. cuidados habituales ofreció una diferencia cercana a la significación estadística (P=0.06). No se observaron resultados sugerentes de heterogeneidad (I²=0%; P>0.05) (29).

Mimoz et al (2015) publicaron un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico (11 centros) para comparar la efectividad de soluciones alcohólicas de PI (1168 pacientes y 2612 catéteres: 580 con limpieza previa y 588 sin ella) o CH (1181 pacientes y 2547 catéteres: 594 con limpieza previa y 587 sin ella) para prevenir la incidencia de infecciones relacionadas con la inserción de catéteres intravasculares en unidades de cuidados intensivos. Se compararon soluciones

alcohólicas de CH vs. PI, con y sin limpieza previa de la piel con detergente. No hubo enmascaramiento para el profesional sanitario pero sí para el microbiólogo y el evaluador de resultados. Los resultados mostraron una menor incidencia de infecciones relacionadas con el catéter, a corto plazo, para la CH (0.28 vs 1.77 per 1000 días de catéter; hazard ratio 0.15; IC 95%: 0.05-0.41; $p=0.0002$). Sin que la limpieza previa aportara valor a los resultados ($p=0.3877$). No se identificaron efectos adversos sistémicos; pero sí reacciones cutáneas severas más frecuentes en el grupo de CH (27 [3%] pacientes vs 7 [1%] con PI; $p=0.0017$); obligando a la interrupción de la CH en 2 pacientes (30).

Krobbuaban y cols. (2011) evaluaron la eficacia de la CH alcohólica frente a PI como soluciones antisépticas previas a la aplicación de anestésicos para infiltración (bloqueo) neurológica loco-regionales en 100 pacientes que fueron aleatorizados a cada uno de los dos antisépticos. Para ello se obtuvieron dos muestras cutáneas del lugar de inserción para efectuar cultivos cuantitativos: uno previamente a la desinfección de la piel y el otro inmediatamente después, una vez seca la piel. De los 98 pacientes para los que se dispuso de información completa, la proporción de sujetos con cultivo positivo tras desinfección fue de 35% para el grupo de PI y del 10% para el de CH ($p=0.003$). Para el grupo de CH, la reducción de riesgo absoluta fue de 0,25 y la reducción de riesgo relativo, de 71%; precisándose tratar cuatro casos para evitar 1 cultivo positivo. El germen presente en el 78,6% de los cultivos, fue estafilococo coagulasa negativo (31).

Vallés y cols. (2008), compararon la efectividad de 3 estrategias de antisepsia para prevenir la colonización bacteriana tras la inserción de catéteres venosos centrales y arteriales: 10% PI acuosa; gluconato de CH acuosa al 2%, y gluconato de CH alcohólica al 0.5%. Utilizaron un estudio con diseño de ensayo clínico controlado, aleatorizado y prospectivo, en unidades de cuidados intensivos hospitalarias. Los pacientes fueron asignados al azar a una de las 3 estrategias de antisepsia. Los extremos finales de cada tipo de catéter fueron cultivados semicuantitativamente, tras su retirada; estimándose las tasas de colonización del catéter, sepsis relacionada con el catéter, y bacteriemia relacionada con el catéter; entre los tres grupos de antisepsia. Para el total de 631 catéteres incluidos en el estudio (194 con PI acuosa; 211 con CH acuosa; y 226 con CH alcohólica); la incidencia de colonización del catéter fue significativamente inferior en el grupo de CH alcohólica frente a PI (14.2% vs 24.7%; riesgo relativo, 0.5 [IC al 95%: 0.3-0.8; $P < .01$]); y también fue significativamente más baja para el grupo de CH acuosa frente a PI (16.1% vs 24.7%; riesgo relativo, 0.6 [IC al 95%: 0.4-0.9; $P = .03$]). No se observaron diferencias significativas entre los 2 grupos de CH. Si bien las dos presentaciones de CH fueron superiores a PI acuosa para prevenir la colonización del catéter por bacterias gram-positivas; la incidencia de bacteriemia relacionada con el catéter fue similar entre los 3 grupos (32).

5.2.- Resultados sobre la seguridad de CH vs PI:

La CH ha sido ampliamente utilizada como desinfectante de la piel y mucosas. El efecto adverso más frecuente relacionado con la CH es la dermatitis de contacto, pero ésta es más común con los productos a base de yodo. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia a la CH pero casos esporádicos (33). La CH se absorbe muy poco a través de la piel, únicamente se han detectado trazas en suero cuando se ha utilizado en prematuros extremos,

por lo que su uso no estaría indicado en neonatos menores de 28 días. Aun así se utiliza la CH acuosa en este tipo de pacientes, dado que no se recomienda la utilización de PI, en concentraciones de hasta 2% y se recomienda retirar el exceso de antiséptico con SF 0,9% (34). Se debe evitar el contacto ocular con preparaciones de concentración superior 1%, porque pueden causar conjuntivitis y lesión corneal. Tampoco debe utilizarse en cirugía del oído medio o interno porque es ototóxica. En un modelo en ratas, se encontró que al aplicar la CH directamente en tejido neural, causaba una degeneración de los nervios adrenérgicos, pero no existen datos clínicos que contraindiquen su uso en punciones lumbares, colocación de catéter epidural o procedimientos neuroquirúrgicos.

Benjamin y cols (2011) comunicaron 89 casos de reacciones alérgicas a CH en los 73.247 procesos de aféresis realizados (0.12%) en los tres centros hospitalarios que la probaron; lo que supuso un incremento del 16 veces (OR 15.9, IC 95%: 9.9-25.6) en comparación con los centros de control que utilizaban PI; si bien casi todos los casos de eventos adversos fueron leves y autolimitados (35).

5.3.- Resultados de las evaluaciones económicas:

Dos de los MA previamente incluidos en este informe, proporcionaron información procedente de evaluaciones económicas.

Miller y cols.(24) que observó una reducción significativa de la tasa de infección con CH (RR= 0,54; IC 95% 0,36-0,81; P<0,01); estimó, por medio de un análisis coste-efectividad, que el uso de CH como antisepsia quirúrgica, provocaría un ahorro de \$13 por cirugía y \$285.298 anual para el hospital. El análisis de sensibilidad mostró una disminución de los costes cuando la reducción de la tasa de infección fue superior al 12% en todas las cirugías y del 3% en la cirugía cardíaca.

Lee y cols. (25), que obtuvieron un menor número de infecciones del sitio quirúrgico (RR=0,64; IC 95%: 0,51-0,80) y menos cultivos positivos de la piel (RR=0,44; IC 95%: 0,35-0,56) con CH que con PI; también estimaron que el cambio de PI a CH implicaría un incremento del ahorro neto de \$ 16 a \$ 26 por cirugía y de \$ 349.904 a \$ 568.594 por año para el hospital.

5.4.- Ensayos clínicos en curso

La identificación de 10 ECAs actualmente en curso, localizados a partir de la web de la Comisión Europea (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>); o de más de 30 en la página del Instituto Nacional de la Salud de los EE.UU. (<https://clinicaltrials.gov/ue>); dejan claro que este sigue siendo un tema sobre el que es muy posible que no se hayan dado todas las respuestas. Al menos, no con el suficiente nivel de certeza y consistencia, como para dar por cerrado este tema de investigación. Los siguientes son los códigos de identificación de los ECAs que abordan preguntas de investigación directamente relacionadas con el uso de CH vs. PI en la web de la Comisión Europea: EudraCT Numbers: 2010-019984-12; 2005-005960-95; 2006-000675-15; 2004-001086-17; 2009-016566-82; 2015-000874-36; 2013-004743-23; 2012-002460-27; 2014-000333-23; 2011-002962-19.

6.- DISCUSIÓN:

Las recomendaciones contenidas en las GPC elaboradas recientemente por la OMS, CDC de EE.UU., o el propio MSSSI español, coinciden con otras previamente elaboradas por parte de instituciones de prestigio como NICE o SIGN; convergiendo en recomendar el uso de CH en base alcohólica en sustitución de la PI, para la asepsia del campo quirúrgico. Esta recomendación se expresa con fuerza, si bien la evidencia científica que la sustenta es de validez limitada, en base a su moderada calidad. Existe evidencia más consistente sobre la mayor eficacia de CH alcohólica para reducir la colonización bacteriana del sitio quirúrgico que para la reducción de la incidencia de ISQ (27,36). Esta realidad, conjuntamente con la falta de evidencia sobre las pautas de aplicación más costo-efectivas, explica la abundancia de ensayos clínicos, sobre esta temática, en ejecución actual en el ámbito internacional (37).

Otro aspecto de la máxima relevancia es la naturaleza multifactorial de los factores que pueden incrementar el riesgo de la ISQ; entre los que se encuentran tanto elementos estructurales que caracterizan a los quirófanos (equipamiento, flujo aéreo); como las condiciones previas de los pacientes (desnutrición, obesidad, edad, comorbilidad); los protocolos de preparación preoperatoria (antibióterápia profiláctica, cribado de *S. Aureus*, ducha, etc.); y los estilos de práctica del personal médico, enfermería y auxiliar. Poulin y cols (2014), pusieron de manifiesto una considerable variabilidad tanto en los tipos de soluciones antisépticas utilizadas como en los métodos de aplicación, entre los 18 hospitales examinados en Alberta (Canadá) (27). Esta realidad implica que el personal de quirófano debiera ser informado y entrenado en los procedimientos de aplicación apropiada del conjunto de medidas que contribuyan a maximizar los beneficios y reducir al mínimo los efectos adversos y los costes evitables. Este conjunto de medidas van más allá que la simple sustitución de PI por CH.

La literatura científica disponible sobre la eficacia y seguridad de los productos antisépticos para reducir la tasa de ISQ se ha desarrollado mayoritariamente a partir de estudios sobre cirugía programada; con un crecimiento más reciente de la literatura centrada en la antisepsia para la inserción de catéteres, dispositivos médicos, etc.; y con casi nula presencia de estudios sobre cirugía urgente y ambulatoria. Esta circunstancia obliga a generalizar las recomendaciones derivadas a partir de la literatura sobre cirugía programada, a cualquier tipo de cirugía, incluyendo la de carácter ambulatorio o urgente. Este mismo déficit de pruebas científicas justificaría que, ante situaciones de limitaciones financieras (absolutas o relativas) para implantar las recomendaciones de este informe, se priorice la implantación inicial en las actividades de cirugía programada; pudiendo extenderse posteriormente, idealmente acompañadas de nuevas evidencias científicas.

7.- CONCLUSIONES:

- Existe evidencia científica válida y consistente sobre la mayor eficacia del uso preoperatorio de clorhexidina alcohólica frente a povidona iodada para reducir la flora bacteriana cutánea en la mayor parte de los territorios tratados.
- Existe evidencia científica de validez limitada (calidad baja-moderada) y no consistente sobre la mayor eficacia del uso preoperatorio de clorhexidina alcohólica frente a povidona iodada para reducir la incidencia de infección del sitio quirúrgico.
- La reducción de las infecciones del sitio quirúrgico es una variable sujeta a la interacción de múltiples factores cuyo control requiere la aplicación comprometida de protocolos que vayan más allá de la simple incorporación de la clorhexidina.
- El efecto adverso más frecuente relacionado con la clorhexidina es la dermatitis de contacto, pero ésta es más común con los productos a base de yodo. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia a la clorhexidina pero casos esporádicos.
- La clorhexidina es coste-efectiva frente a povidona iodada, a pesar de su mayor coste unitario. Las tres evaluaciones económicas identificadas para este informe (una no incluida por aplicarse en aféresis) coinciden en anticipar ahorros a partir de una reducción de la tasa de infecciones del sitio quirúrgico general superior al 10%. Problemas de transferibilidad impiden generalizar directamente estos resultados a España y Canarias.
- La povidona iodada debería quedar como primera elección para la antisepsia en la cirugía del oído, ojo, boca, membranas mucosas, tejido neural y meninges, cirugía para niños y cirugía por traumatismos. La povidona iodada también quedaría como alternativa a la clorhexidina alcohólica ante contraindicaciones a la clorhexidina.
- La literatura científica disponible sobre la eficacia y seguridad de los productos antisépticos para reducir la tasa de infección del sitio quirúrgico se ha desarrollado mayoritariamente a partir de cirugía programada; con un crecimiento más reciente de la literatura centrada en la antisepsia para la inserción de catéteres, dispositivos médicos, etc.; y con casi nula presencia de estudios sobre cirugía urgente y ambulatoria.
- La incertidumbre que existe sobre cuáles son las pautas de aplicación más costo-efectivas, contribuye a explicar la abundancia de ensayos clínicos internacionales en ejecución actual sobre esta temática.

8.- RECOMENDACIONES

- A pesar de estas limitaciones anteriormente expuestas, existe consenso internacional para que se priorice el uso de soluciones antisépticas de base alcohólica con clorhexidina, para la preparación del sitio quirúrgico, al menos que esté contraindicada. Esta es una recomendación fuerte, respaldada por evidencia de calidad baja a moderada. A partir de la mejor evidencia científica disponible se recomienda estandarizar los protocolos de antisepsia cutánea, utilizando una solución al 2% de clorhexidina en alcohol al 70%.
- La limitación de pruebas científicas justificaría que, ante un déficit financiero (absoluto o relativo) para implantar las recomendaciones de este informe, se priorizara su implantación en la cirugía programada.
- Dado el alto precio de este tipo de soluciones, la OMS recomienda que estos productos sean elaborados localmente, siempre que pueda garantizarse el disponer del correspondiente mecanismo de garantía de calidad.

9.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- WHO. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. Geneva: World Health Organization, 2011. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/80135/1/9789241501507_eng.pdf (acceso julio, 2017).
- 2.- ECDC. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2013. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf> (accessed Oct 9, 2016).
- 3.- Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014; 370: 1198–208.
- 4.- Sogawa J, Kobayashi H, Kajiura T, Nishihara Y. Comparison of residual antimicrobial activity of chlorhexidine-containing antiseptics: An express report. *Journal of Healthcare-associated Infection* 2010;2: 32-36.
- 5.- Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud Período 2015-2020. MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. CENTRO DE PUBLICACIONES PASEO DEL PRADO, 18-20. 28014 Madrid 2016. NIPO CD: 680-16-003-4 NIPO en línea: 680-16-004-X Depósito Legal: M-30946-2016
- 6.- The AGREE Collaboration: AGREE Instrument Spanish version, Appraisal of guidelines for research and evaluation. [<http://www.agreetrust.org/>].
- 7.- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C et al.: Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007, 7: 10. Disponible en: www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10. Consultado el 29 febrero, 2012.
- 8.- Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin [seriada en línea]* 2010; 135(11): [5 páginas]. Disponible en: URL: <http://www.elsevier.es>. Consultado Febrero 22, 2011.
- 9.- Anderson DJ, Podgorny K, Berrios-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hos Epidemiol.* 2014; 35 (6):605-27. (<http://www.jstor.org/stable/pdf/10.1086/676022.pdf?acceptTC=true>, accessed 8 May 2016).
10. Surgical site infection. Evidence update 43, June 2013. London: National Institute for Clinical Excellence, 2013. (<https://www.nice.org.uk/guidance/qs49/resources/surgical-site-infection-2098675107781>, accessed 8 May 2016).
11. Preventing surgical site infections. Key recommendations for practice. Dublin: Joint Royal College of Surgeons in Ireland/Royal College of Physicians of Ireland Working Group on Prevention of Surgical Site Infection; 2012.

(<https://www.hpsc.ie/AZ/MicrobiologyAntimicrobialResistance/InfectionControlandHAI/Surveillance/SurgicalSiteInfectionSurveillance/CareBundles/File,14020,en.pdf>, accessed 8 May 2016).

12. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control*. 1999;27(2):97-132; quiz 3-4; discussion 96.

13. Berrios-Torres SI. Evidence-based update to the U.S. Centers for Disease Control and Prevention and Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee guideline for the prevention of surgical site infection: developmental process. *Surg Infect (Larchmt)*. 2016;17(2):256-61.

14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic prophylaxis in surgery. July 2008, updated April 2014. Edinburgh: Healthcare Improvement Scotland; 2014 (<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign104.pdf>., accessed 10 May 2016).

15. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70:195-283. (<http://www.ajhp.org/content/70/3/195.full.pdf+html>, accessed 8 May 2016).

16. Technical report. Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2013 (<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Perioperative%20antibiotic%20prophylaxis%20-%20June%202013.pdf>, accessed 8 May 2016). 9. How-to guide: prevent surgical site infection for hip and knee arthroplasty. Cambridge (MA): Institute for Healthcare Improvement; 2012. (<http://www.ihl.org/Topics/SSIHipKnee/Pages/default.aspx>, accessed 8 May 2016).

17. How-to guide: prevent surgical site infections. Cambridge (MA): Institute for Healthcare Improvement; 2012 (<http://www.ihl.org/Topics/SSI/Pages/default.aspx>, accessed 8 May 2016).

18. High impact intervention: care bundle to prevent surgical site infection. London: Department of Health; 2011 (<http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20120118164404/hcai.dh.gov.uk/files/2011/03/2011-03-14-HII-Prevent-Surgical-Site-infection-FINAL.pdf>, accessed 8 May 2016).

19. Preventing surgical site infections. Glasgow: Health Protection Scotland; 2015 (<http://www.documents.hps.scot.nhs.uk/hai/infection-control/evidence-for-care-bundles/key-recommendations/ssi-V2.pdf>, accessed 8 May 2016).

20. European Union. Periodic summary report 2 - PROHBIT (Prevention of Hospital Infections by Intervention and Training); 2014 (http://cordis.europa.eu/result/rcn/57026_en.html, accessed 8 May 2016).

21. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. Geneva: World Health Organization; 2011.

(http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/80135/1/9789241501507_eng.pdf, accessed 8 May 2016).

22.- Allegranzi B, Bischoff P, de Jonge S, Kubilay NZ, Zayed B, Gomes SM, Abbas M, Atema JJ, Gans S, van Rijen M, Boermeester MA, Egger, Kluytmans J, Pittet D, Solomkin JS, y el WHO Guidelines Development Group*. New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: e276–87

23.- Berríos-Torres S, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, Reinke CE, Morgan S, Solomkin JS, Mazuski JE, Dellinger EP, Itani KMF, Berbari EF, Segreti J, Parvizi J, Blanchard J, Allen G, Kluytmans JA, Donlan R, Schechter WP; for the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg*. doi:10.1001/jamasurg.2017.0904. Published online May 3, 2017.

24.- Miller J, Agarwal R, Umscheid CA, Williams K. : Chlorhexidine versus povidone-iodine in skin antisepsis: a systematic review and cost analysis to inform initiatives to reduce hospital acquired infections. Poster presentation at SHEA Annual Meeting, Orlando, FL, 2008.

25.- Lee I, Agarwal RK, Lee BY, Fishman NO, Umscheid CA. A systematic review and cost analysis comparing use of chlorhexidine with use of iodine for preoperative skin antisepsis to prevent surgical site infection. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2010; 31: 1.219-29.

26.- Yammine K, Harvey A. Efficacy of preparation solutions and cleansing techniques on contamination of the skin in foot and ankle surgery: A systematic review and meta-analysis. *Bone Joint J*. 2013 Apr;95-B(4):498-503.

27.- Poulin P, Chapman K, McGahan L, Austen L, Schuler T. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical site infections: what to do?. *ORNAC J*. 2014 Sep;32(3):12-5, 24-9.

28.- Dumville JC, McFarlane E, Edwards P, Lipp A, Holmes A, Liu Z. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 21;(4):CD003949. doi: 10.1002/14651858.CD003949.pub4.

29.- Fasugba O, Koerner J, Mitchell BG, Gardner A. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of antiseptic agents for meatal cleaning in the prevention of catheter-associated urinary tract infections. *J Hosp Infect*. 2017 Mar;95(3):233-242. doi: 10.1016/j.jhin.2016.10.025. Epub 2016 Nov 4.

30.- Mimos O, Lucet JC, Kerforne T, Pascal J, Souweine B, Goudet V, Mercat A, Bouadma L, Lasocki S, Alfandari S, Friggeri A, Wallet F, Allou N, Ruckly S, Balayn D, Lepape A, Timsit JF; 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 Nov 21;386(10008):2069-77. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00244-5. Epub 2015 Sep 18.

- 31.- Krobbuaban B, Diregpoke S, Prasan S, Thanomsat M, Kumkeaw S. Alcohol-based chlorhexidine vs. povidone iodine in reducing skin colonization prior to regional anesthesia procedures. *J Med Assoc Thai*. 2011 Jul;94(7):807-12.
- 32.- Vallés J, Fernández I, Alcaraz D, Chacón E, Cazorla A, Canals M, Mariscal D, Fontanals D, Morón A. Prospective randomized trial of 3 antiseptic solutions for prevention of catheter colonization in an intensive care unit for adult patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Sep;29(9):847-53. doi: 10.1086/590259.
- 33.- Weinstein RA, Milstone AM, Catherine L, Passaretti, Perl TM. Chlorhexidine: Expanding the Armamentarium for Infection Control and Prevention. *CID* 2008; 46: 274-81.
- 34.- Lashkar HPi, Chow P, Godambe S. Aqueous 2% chlorhexidine-induced chemical burns in an extremely premature infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97(1):F64.
- 35.- Benjamin RJ, Dy B, Warren R, Lischka M, Eder AF. Skin disinfection with a single-step 2% chlorhexidine swab is more effective than a two-step povidone-iodine method in preventing bacterial contamination of apheresis platelets. *Transfusion*. 2011 Mar;51(3):531-8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02868.x. Epub 2010 Sep 22.
- 36.- Sistla SC, Prabhu G, Sistla S, Sadasivan J. Minimizing wound contamination in a 'clean' surgery: comparison of chlorhexidine-ethanol and povidone-iodine. *Chemotherapy*. 2010;56(4):261-7. doi: 10.1159/000319901. Epub 2010 Aug 9
- 37.- Swenson BR, Hedrick TL, Metzger R, Bonatti H, Pruett TL, Sawyer RG. Effects of preoperative skin preparation on postoperative wound infection rates: a prospective study of 3 skin preparation protocols. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Oct;30(10):964-71. doi: 10.1086/605926.