

GLUCONATO de CLORHEXIDINA al 1% y ALCOHOL ETÍLICO al 61% p/p Estudio de eficacia para el lavado de manos prequirúrgico

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital El Cruce)
Fecha 06/2012

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Gluconato de clorhexidina (CHG) al 1% y alcohol etílico al 61% p/p (GCH 1% + alcohol 61%)

Indicación clínica solicitada: Lavado de manos prequirúrgico

Autores / Revisores: Ramón G. Hernández, Juan Cruz Ferré

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: no tiene

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN:

Facultativo que efectuó la solicitud: Nidia Mendoza, Sandra Lambert

Servicio: Infectología

Justificación de la solicitud: Eficacia superior en lavado de manos a otros antisépticos.

Fecha recepción de la solicitud: 21/05/2012

Petición a título: cuenta con el aval del jefe del servicio

3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.

Nombre genérico: Gluconato de clorhexidina al 1% y alcohol etílico al 61% p/p

Nombre comercial: Avagard®

Laboratorio: 3M Argentina S.A.C.I.F.I.A.

Grupo terapéutico. Denominación: desinfectantes y antisépticos cutáneos. Derivados de biaguanidas y amidinas. Código ATC: D08AC.

Vía de administración: tópica cutánea

Tipo de dispensación: uso profesional exclusivo

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Nombre comercial	Envase (ml)	Laboratorio	Presentación	Costo por unidad PVP *	Costo por unidad PVL*
Loción. Gluconato de clorhexidina 1% y alcohol etílico 61%	Avagard®	500	3M	caja x 8 envases	\$ 494.37	\$ 396.40

*Consultado: Laboratorio 3M, (representante: Macor insumos hospitalarios: 19/06/2012)

4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Las **soluciones de clorhexidina (CH)** son 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 *Pseudomonas spp* son menos susceptibles. No es esporicida, aunque inhibe el crecimiento de las esporas, y su acción sobre Micobacterias es bacteriostática, si bien se muestran, en general, altamente resistentes. 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. Hay que prestar atención a la conservación de las soluciones diluidas, pues pueden contaminarse.

El **alcohol etílico** es bactericida, fungicida y virucida de potencia intermedia. Tiene buena actividad frente a bacterias Gram positivas, Gram negativas, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium chelonae* y virus con cubierta.

Es un antiséptico de acción rápida. No tiene actividad residual.

La asociación de clorhexidina y alcohol mejora la eficacia dado que se complementa la rapidez de acción del alcohol con la acción residual de la CH.

Esta asociación potenciaría además la capacidad de la CH para penetrar hasta el estrato córneo de la piel y lograr el efecto remanente.

Espectro antimicrobiano de los agentes antisépticos:

Agente	Bacterias Gram +	Bacterias Gram -	Micobacterias	Hongos	Virus	Inicio de acción
Alcoholes*	+++	+++	+++	+++	+++	rápida
Clorhexidina	+++	++	+	+	+++	intermedia
Iodo	+++	+++	+	++	++	intermedia

+++ : excelente

++ : bueno, pero no incluye todo el espectro

+ : pobre

* la concentración del alcohol debe ser del 60-95% (v/v)

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

ANMAT: aprobado como cosmético.

EMEA: no aprobado.

AEMPS: no aprobado.

FDA: Está indicado para el lavado de manos quirúrgico y el lavado de manos del personal de salud.

4.3 Posología Avagard®, forma de aplicación en tres pasos:

Bombeo 1:

Aplique 2ml de solución en la palma de una mano, con la bomba de pie.

Coloque la punta de los dedos de la mano contraria en la solución para preparar las uñas

Disperse el resto de la solución en el antebrazo hasta arriba del codo cubriendo toda la superficie

Bombeo 2:

Aplique otros 2ml de solución y repita la operación con la mano contraria

Bombeo 3:

Aplique 2ml más de solución en manos y muñecas únicamente. Deje secar antes de calzar los guantes.

Para facilitar el secado continúe friccionando las manos hasta que la solución se seque.

4.4 Características comparadas de los agentes antisépticos:

Agente	Mecanismo de acción	Efecto residual	Inactivación por material orgánico	Inicio de acción	Toxicidad*
Alcohol	Desnaturalización de proteínas	Ninguno	Intermedio	Muy rápido	Produce resequeidad. Es volátil. Es inflamable
Clorhexidina	Disrupción de la membrana celular	Prolongado	Mínimo	Intermedio	Ototoxicidad. Queratitis. Dermatitis

Yodóforos	Oxidación / sustitución	Menor	Marcado	Intermedio	Absorción por piel con posible toxicidad sistémica. Dermatitis de contacto.
------------------	-------------------------	-------	---------	------------	---

* Según *Guidelines for Hand Hygiene in Health-Care* [9].

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

La piel es la fuente principal de gérmenes patógenos causantes de las infecciones del campo quirúrgico. La ISQ (Infección del Sitio Quirúrgico) es una de las principales complicaciones postquirúrgicas y representa una de las principales causa de morbimortalidad entre los pacientes quirúrgicos, incrementa la estadía hospitalaria y aumenta el costo del tratamiento.

El lavado de manos prequirúrgico es una práctica imprescindible que pretende disminuir la incidencia de infecciones postoperatorias.

En nuestro medio el antiséptico más comúnmente utilizado ha sido la iodopovidona jabonosa y la clorhexidina jabonosa.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.

Estrategia de búsqueda: en junio 2012 se realizaron búsquedas en la base de datos MEDLINE (Pubmed), Biblioteca Cochrane, Trip Database y Clinical Excellence.

Los artículos y revisiones sistemáticas encontradas fueron:

Ensayos clínicos:

- ⌚ Kah Weng Lai, Tun Lin Foo, Ganesan Naidu; Surgical Hand Antisepsis. A Pilot Study comparing Povidone Iodine Hand Scrub and Alcohol-based Chlorhexidine Gluconate Hand Rub, *Ann Acad Med Singapore* 2012;41:12-16.
- ⌚ Olson LK, Morse DJ, Duley C, Savell BK; Prospective, randomized in vivo comparison of a dual-active waterless antiseptic versus two alcohol-only waterless antiseptics for surgical hand antisepsis; *Am J Infect Control*. 2012 Mar;40(2):155-9.
- ⌚ Weight CJ, Lee MC, Palmer JS; Avagard® hand antisepsis vs. traditional scrub in 3600 pediatric urologic procedures; *Urology* 2010 Jul;76(1):15-7.

Metanálisis:

- ⌚ Tanner J, Swarbrook S, Stuart J. Surgical hand antisepsis to reduce surgical site infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1 Art. No: CD004288. DOI:10.1002/14651858.CD004288.pub2

5.2. Resultados de los ensayos clínicos.

⌚Weng Lai, (2012).

Referencia: Kah Weng Lai, Tun Lin Foo, Ganesan Naidu; Surgical Hand Antisepsis-A Pilot Study comparing Povidone Iodine Hand Scrub and Alcohol-based Chlorhexidine Gluconate Hand Rub, *Ann Acad Med Singapore* 2012;41:12-16.

Breve descripción del estudio:

-Diseño: Estudio piloto de cohorte secuencial, no randomizado. Previo lavado de manos de 1 minuto con jabón neutro y esponja, se realiza el protocolo A (lavado con iodopovidona). Se toman muestras, luego se realiza 1 h de práctica de sutura y se toman nuevas muestras. Luego se da un intervalo de 30 min libre y comienza la nueva secuencia: lavado de manos con jabón neutro seguido del protocolo B (higiene con clorhexidina 1% / alcohol 61%).

-N: 10 voluntarios

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: lavado (*scrub*) con iodopovidona en base acuosa vs. aplicación (*rub*) de clorhexidina 1% en base alcohólica al 61%.

-Criterios de inclusión: médicos en ejercicio con experiencia previa en lavado de manos.

-Criterios de exclusión: antecedente de infección en miembros superiores o trauma en mano o dedos.

-Tipo de análisis: impresión digital de los 10 dedos sobre agar por 5 seg.

-Variable final: Se evalúa nivel de contaminación (UFC=Unidades Formadoras de Colonias) inmediatamente después de la higiene de manos y 1 h después.

Resultados de Eficacia

Variable evaluada en el estudio	Iodopovidona	CHG	P
UFCs promedio: T 0	6	0	P=0,001
UFCs promedio: T 1 (1 h)	0,5	0	P=0,009

Discusión : Si bien los resultados fueron a favor de CHG, el estudio presentó varios errores de diseño : no se randomizó; el estudio secuencial hizo que si iodopovidona posee efecto residual los resultados para el protocolo B (CHG) estén alterados (en mayor eficacia) gracias a este efecto; la evaluación de eficacia no utilizó variables duras, como infección de sitio quirúrgico, y ni siquiera utilizó la variable subrogada que se acepta globalmente por ser la más adecuada (*jugo de guante*), sino que se usó una técnica de impresión digital poco estudiada; por último, el carácter reducido de la muestra relativiza cualquier resultado estadístico.

Olson LKM (2012).

Referencia: Olson LK, Morse DJ, Duley C, Savell BK; Prospective, randomized in vivo comparison of a dual-active waterless antiseptic versus two alcohol-only waterless antiseptics for surgical hand antisepsis; *Am J Infect Control.* 2012 Mar;40(2):155-9.

Breve descripción del estudio:

-Diseño: Ensayo clínico controlado no cegado (sólo el recuento microbiológico)
 -N: 73 voluntarios (según el cálculo de la muestra preliminar se requerían 78 sujetos)
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: lavado *en seco* (*rub*) con dos formulaciones de alcohol sólo (A y B) o con Lavado *en seco* con clorhexidina 1% en base alcohólica al 61%.
 -Criterios de inclusión: voluntarios sanos
 -Tipo de análisis: caldo de guante basal, inmediatamente después de la aplicación y a las 6 hs. Durante 5 días.
 -Variable final: Reducción del recuento de bacterias expresado en log₁₀ a las 6hs del día 5 respecto del basal

Resultados de Eficacia

Rama del ensayo	Día 1 inmediato	Día 1 6 hs	Día 5 Inmediato	Día 5 6 hs
Alcohol solo A	3.75	5.13	3.71	4.56
Alcohol solo B	4.00	4.55	3.65	3.74
Alcohol + CHG	3.62	3.21*	3.47	3.13*

*Con diferencia estadísticamente significativa

Discusión: Este estudio demuestra que el agregado de clorhexidina a un antiséptico *en seco* otorga mayor eficacia en la reducción de la flora microbiana a las 6 hs de aplicado el producto. Este estudio tendría cierta utilidad si estuviéramos evaluando clorhexidina/alcohol vs alcohol. No se compara contra lavado con iodopovidona. Aun así, existen grandes limitaciones como la reducida muestra, la falta de doble ciego, la evaluación de una variable subrogada, y por último, la adopción de una regla propuesta por los autores de "reducir al máximo" la carga de microorganismos, en clara contraposición con la recomendación actual de la OMS -citada por los autores- de reducirlos por debajo del nivel basal.

Weight CJ et Al (2010)

Referencia: Weight CJ, Lee MC, Palmer JS; Avagard® hand antisepsis vs. traditional scrub in 3600 pediatric urologic procedures; *Urology* 2010 Jul;76(1):15-7.

Breve descripción del estudio:

-Diseño: Estudio prospectivo-retrospectivo
 -N: 3600 pacientes pediátricos sometidos a procedimientos urológicos
 -A partir de un punto de corte temporal se evaluaron los últimos 1800 pacientes cuyo equipo quirúrgico realizó el lavado de manos con iodopovidona, y se lo comparó con los primeros 1800 pacientes con los que se utilizó enjuague con GCH + alcohol (Avagard®) como técnica antiséptica previa al procedimiento.
 -Variable final: Tasa de infección del sitio quirúrgico.

Resultados de Eficacia

Rama	n	Infección del sitio quirúrgico	Diferencia estadísticamente significativa
Grupo Avagard®	1800	2 (0,11%)	No
Grupo lavado con iodopovidona	1800	3 (0,17%)	No

La **eficacia es equiparable** (p: 0,99). En el contexto de los autores, Avagard® es más barato, por lo tanto deciden inclinarse por esta última opción debido al mejor balance costo/efectividad.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones.

Referencia: Tanner J, Swarbrook S, Stuart J. Surgical hand antisepsis to reduce surgical site infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD004288. DOI: 10.1002/14651858.CD004288.pub2.

Metaanálisis:

-Nº de estudios: 10
 -Criterios de inclusión: Ensayos clínicos randomizados
 -Diseño: Revisión sistemática y metaanálisis
 -Comparación: Distintos antisépticos y métodos.

-Objetivo primario: Evaluar eficacia de la higiene de manos en la prevención de la infección del sitio quirúrgico.
 -Objetivo secundario: Evaluar la eficacia de la higiene de manos en reducir el número de bacterias (unidades formadoras de colonias -UFC) en las manos del equipo quirúrgico.

Resultados de la búsqueda

Comparación	Variabl e final	n (nº estudios)	Sujeto evaluado	Favorabl e	Referencia
Lavado quirúrgico vs. No lavado		0		-	
Lavado con CHG 4% vs lavado con iodopovidona 7%	UFC en manos	4	Persona l de salud	Lavado con CHG	Furukawa 2005; Herruzo 2000;Pereira 1990a; Pereira 1997
Distintos enjuagues de alcohol		0		-	
Distintos enjuagues de alcohol con otros componentes (CHG en distintas soluciones de alcohol y vs. Piritiono de zinc en alcohol al 70%)	UFC en manos	2	Persona l de salud	N S	Gupta 2007; Pereira 1997
Distintos lavados vs enjuagues de alcohol solo		0		-	
Distintos lavados vs enjuagues de alcohol con otros componentes +lavado con CHG	UFC en manos	5	Persona l de salud	N S	Gupta 2007;Hajipour 2006;Herruzo 2000; Parienti 2002; Pietsch 2001).
Lavado con CHG 4 % vs enjuague con CHG 0,5% en alcohol 70%				Lavado	Hajipour 2006
Lavado con iodopovidona 7,5% vs alcohol 70 % y vs CHG 1%/alcohol 61% (Avagard®)				NS	Gupta 2007

Conclusiones de este metaanálisis

Es difícil extraer conclusiones universales ya que los estudios tomados son muy diversos en cuanto a diseño, objetivos, variables evaluadas, etc. Sin embargo, se pueden extraer algunas conclusiones. En primer lugar, el **lavado** con CHG resultó superior en eficacia al **lavado** con iodopovidona. A su vez, el **lavado** con CHG fue superior en un estudio (Hajipour 2006) al **enjuague** con CHG. Por último, el único ensayo que estudió comparativamente la eficacia del **enjuague** con CHG 1% en alcohol 61% vs **lavado** con iodopovidona al 7,5% (Gupta 2007) no demostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a eficacia.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias.

-Guías de Práctica clínica: Guía de lavado de manos de la OMS, 2009: Tanto los lavados tradicionales como los enjuagues con una solución en base alcohólica son adecuados para el lavado prequirúrgico en la prevención de las infecciones del sitio quirúrgico. Sin embargo, los productos que contienen altas concentraciones de alcohol superan en capacidad bactericida a las preparaciones jabonosas. Por este motivo los autores de la guía expresan su preferencia por los productos con base alcohólica.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

La CH ha sido ampliamente utilizada como desinfectante de la piel y mucosas.

El efecto adverso más frecuente a 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.

Efectos Adversos	Frecuencia
Dermatitis	Raro
Reacción de hipersensibilidad y anafilaxia	Reportes de casos*
Ototoxicidad	Reporte de caso
Lesión corneal	Reporte de caso

*anafilaxia luego de la aplicación tópica y impregnación de la inserción de catéter

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 PVI, en concentraciones de hasta 2% y se recomienda retirar el exceso de antiséptico con solución de cloruro de sodio al 0,9% en agua (solución fisiológica).

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.

6.1 Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

OLSON LK, et al. ⁶

Los resultados de la evaluación de la seguridad muestran: No hay eventos adversos que fueran registrados durante el estudio, lo que indica ninguno de los tres productos que podría perjudicar o son bien tolerada por la población de estudio.

6.2 Fuentes secundarias sobre seguridad ¹⁰

-Otras fuentes: Centros de Farmacovigilancia, Alertas.

Estudios de seguridad: ficha técnica, FDA

En la prueba con parches humana realizada en 217 sujetos, con la preparación Avagard® antiséptico para las manos, sugiere que no hay evidencia potencial de sensibilización. En la evaluación a 21 días del potencial de irritación acumulativa de Avagard® antiséptico y su vehículo, ambos artículos fueron clasificados como materiales leves, en condiciones semi-oclusiva y oclusivas.

Sin embargo, los datos de seguridad indica que el uso repetido de Avagard® en las manos se asoció con pocos cambios en la humedad, las escamas, eritema o condiciones táctiles de rugosidad, cuando se compara con el valor basal.

En estudios con animales, Avagard® produce irritación ocular leve cuando se instila en los ojos de conejos albinos. No fue teratogénico cuando se aplica a la piel de las ratas y no ha sido demostrado su mutagenicidad o carcinogenicidad.

6.3 Precauciones de empleo ¹⁰

Advertencias: producto inflamable. Manténgalo alejado del fuego o llamas. Para uso externo solamente.

No lo use si Ud. es alérgico al gluconato de clorhexidina o cualquiera de los otros ingredientes de la preparación.

Cuando use este producto, no se lleve a los ojos las manos que han sido tratadas con esta preparación. No se toque los ojos, los oídos ni la boca. En caso de entrar y permanecer en los ojos puede causar lesión seria y permanente de los ojos. De ocurrir contacto, enjuague de inmediato con agua fría. No lo use rutinariamente si tiene Ud. heridas que afecten más allá de las capas superficiales de la piel.

Suspenda el uso y consulte a un médico si ocurre irritación, sensibilización o reacción alérgica. Estas pueden ser señales de un estado serio.

Mantenga este producto lejos del alcance de los niños. En caso de ingestión, solicite ayuda médica o contacte de inmediato un centro especializado.

7. ÁREA ECONÓMICA

7.1-Costo tratamiento / día y costo del tratamiento completo. Costo incremental.

Comparación con la terapia de referencia a dosis usuales.

Comparación de costos del lavado de manos prequirúrgico evaluado frente a otras alternativas			
Costos	medicamento		
	Clorhexidina jabón 4% 250 ml	Clorhexidina 1% y Alcohol etílico 61% 500 ml	Iodopovidona jabón 5% 250 ml
Precio unitario (PVL+IVA) *	\$10.25	\$396.40	\$10.89
Posología	2 bombeos por mano, en 3 tiempos =12 bombeos total	3 bombeos totales	2 disparos por mano, en 3 tiempos =12 bombeos total
Consumo total por persona	12 ml	6 ml	12 ml
Costo del lavado de manos prequirúrgico completo Por persona	\$ 0.50	\$ 4.76	\$ 0.53
Costos asociados a **	-	-	-
Costo global *** o costo global lavado de mano prequirúrgico/mensual	\$ 700	\$ 6664	\$ 742
Costo incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia		\$ 5964	\$ 42

* Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas
**Costos asociados: Son costos que podemos considerar además del costo del medicamento estudiado.
***Suma del costo del tratamiento completo + costos asociados.
****Diferencia de costo global respecto al fármaco evaluado

- 🕒 promedio de cirugías mensuales: 350 (datos propios, quirófano 2/8/12)
- 🕒 promedio de personas que realizan lavado prequirúrgico por cirugía:4 (datos propios, quirófano 2/8/12)

Costo incremental de la implementación del gluconato de clorhexidina al 1% y alcohol etílico al 61% p/p (Avagard®), respecto a la terapia de referencia clorhexidina jabonosa al 4%: \$ 5.964,00.

7.2.b-Costo eficacia incremental estudios publicados

Lee y cols. Crearon un modelo de costo-beneficio que demostró que el cambio de iodopovidona (PVI) a clorhexidina implicaba un ahorro neto de \$ 16 a \$ 26 por cirugía y de \$ 349.904 a \$ 568.594 por año para el hospital

Miller y cols. En el análisis de costo-efectividad la utilización de clorhexidina en la antisepsia quirúrgica, supone un ahorro de \$13 por cirugía y \$285.298 anual para el hospital . El análisis de sensibilidad muestra una disminución de los costos cuando la reducción de la tasa de infección es superior al 12% en todas las cirugías y del 3% en la cirugía cardíaca.

Los autores concluyen que la CH es la opción más costo efectiva comparada con la iodopovidona.

7.3 Estimación del número de personas mensuales candidatos al lavado de mano prequirúrgico en el hospital, costo estimado mensual.

Se estima que durante un mes harán lavado de manos prequirúrgico un total de 1400 personas (consulta Quirófano 08/2012).

El costo mensual adicional para el hospital por el uso del Avagard®, será de \$ 5964. (siempre y cuando se sigan las instrucciones del protocolo de lavado de manos prequirúrgico del Hospital El Cruce y las instrucciones del uso del Avagard®.)

8.- ÁREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

-Resumen de los aspectos más significativos:

Eficacia. En base a las evidencias actuales en cuanto al lavado de manos prequirúrgico en la prevención de las infecciones de herida quirúrgica, la eficacia del enjuague con clorhexidina 1 % en alcohol etílico al 61 % es similar al lavado con iodopovidona o con clorhexidina jabonosa.

Seguridad. No existen evidencias de una mayor tasa de efectos adversos con alguno de los productos analizados en este informe.

Costo. El costo de Avagard® es muy superior al de los jabones de clorhexidina y de iodopovidona. El costo adicional de implementar el lavado de manos prequirúrgico con Avagard®, en las condiciones actuales del hospital y con los precios actuales, es de \$ 5964 mensuales.

-Resumen del balance costo/efectividad:

-El balance costo/efectividad es claramente favorable para los compuestos jabonosos, actualmente incluidos en el formulario terapéutico del hospital.

Por todo lo expuesto, la propuesta de los autores de este informe es que **no se incorpore** Avagard® (GCH 1% + alcohol 61%) al formulario terapéutico del hospital.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

Referencias empleadas para redactar el informe.

1. Darouiche RO, Wall MJ Jr., Itani KMF , Otterson, MF et al. Chlorhexidine Alcohol versus Povidone Iodine for Surgical-Site Antisepsis. *N Engl J Med* 2010;362:18-26
2. Noorani A, Rabey N, Walsh SR, Davies RJ. Systematic review and meta-analysis of preoperative antisepsis with chlorhexidine versus povidone-iodine in clean-contaminated surgery. *Br J Surg.* 2010; 11: 1.614-20.
3. Lee I, Agarwal RK, Lee BY, Fishman NO, Umshheid CA. A systematic review and cost analysis comparing use of chlorhexidine with use of iodine for preoperative skin antisepsis to prevent surgical site infection. *Inf Cont and Hosp Epid* 2010; 31: 1.219-29.
4. Miller J, Agarwal R, Umshheid 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.
5. Weight CJ, Lee MC, Palmer JS; Avagard® hand antisepsis vs. traditional scrub in 3600 pediatric urologic procedures; *Urology* 2010 Jul;76(1):15-7.
6. Olson LK, Morse DJ, Duley C, Savell BK; Prospective, randomized in vivo comparison of a dual-active waterless antiseptic versus two alcohol-only waterless antiseptics for surgical hand antisepsis; *Am J Infect Control.* 2012 Mar;40(2):155-9.
7. Tanner J, Swarbrook S, Stuart J. Surgical hand antisepsis to reduce surgical site infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1 Art. No: CD004288. DOI:10.1002/14651858.CD004288.pub2
8. Kah Weng Lai, Tun Lin Foo, Ganesan Naidu; Surgical Hand Antisepsis-A Pilot Study comparing Povidone Iodine Hand Scrub and Alcohol-based Chlorhexidine Gluconate Hand Rub, *Ann Acad Med Singapore* 2012;41:12-16.
9. World Health Organization. *WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care.* Geneva, Switzerland: World Health Organization Press, 2009.
10. Food and Drug Administration: Ficha técnica: FDA_ Avagard® 2001.