

# FUDESA

## *informa*

Año 6 - Nro. XVI - DIC 2019



# SUMARIO

Año 6 - Nro. 16 - DICIEMBRE 2019

3

## EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA Y LA SEGURIDAD DE PREPARACIONES DE NITROFUZONA SOMETIDAS A TRATAMIENTOS TÉRMICOS DE ESTERILIZACIÓN

FARM. ESP. MARÍA S. MONTERO, DRA. MARÍA E. VILLANUEVA, FARM. ELIANA S. ALCARAZ, DRA. LAURA E. FRIEDMAN

30

## COMUNICADO DE PRENSA: ASOCIACIÓN ENTRE STERIGENICS INTERNATIONAL Y NOXILIZER

TRADUCIDO POR FARM. MARIANA BENZO

33

## DETERIORO EN LA CALIDAD DE INSTRUMENTAL QUIRÚRGICO ASOCIADO A PROCESOS DE LAVADO Y ESTERILIZACIÓN COMPARANDO DIFERENTES MARCAS COMERCIALES

FARM. VARGAS, MARIELA; DRA. VALENTI, LAURA; FARM. ESP. CAPRA, VALERIA



# FUDESA informa

Publicación Digital Trimestral de FUDESA  
Fundación para el Desarrollo de la Esterilización en la Argentina

Presidente:  
Helga Sager de Agostini  
Farm. Esp. en Esterilización

Vicepresidente:  
Dina Levin  
Farm. Esp. en Esterilización

Secretaria:  
Rosana María Vaccaro  
Farm. Esp. en Esterilización

Tesorero:  
Pablo G. Yensen  
Farmacéutico

Vocales:  
Beatriz Goyheneche;  
Mariana Benzo; Paula  
Fazzioli; Evangelina S.  
Sanchez, María Montero  
y Daniel Amante.

Comité de Redacción:  
Farm. Esp. en Esterilización  
Dina Levin, Liliana Iervasi y  
Helga Sager de Agostini

Personería Jurídica Nº 1235  
Queda prohibida la reproducción  
total o parcial de la obra sin previa  
autorización por escrito de FUDESA

José María Paz 640 (1602) Florida -  
Vicente López - Buenos Aires  
Tel: 4797 - 7239

fudesa@fudesa.org.ar  
www.fudesa.org.ar



Con emoción y alegría les comunicamos los distintos eventos que se han ido desarrollando en los últimos meses de este año 2019 que está próximo a concluir.

En el mes de Agosto se llevaron a cabo las Primeras Jornadas Santafesinas de Esterilización, Desinfección y Productos Médicos organizadas por la Filial FUDESA Santa Fe 1° Circunscripción, donde se realizó además la inauguración de dicha delegación. El tema central tratado fue la importancia y transversalidad de la Esterilización en la atención segura del paciente.

En el mes de Septiembre se llevó a cabo una edición más de ExpoMedical, en el cual se llevó a cabo el 7mo simposio de Epidemiología y control de infecciones, donde se desarrolló una exposición sobre la neumonía intrahospitalaria y la neumonía asociada al respirador. El tema clave fue cómo aportar a su control desde la Central de Esterilización. También se llevó a cabo la 23ra Jornada de Esterilización donde se realizaron tres talleres, uno sobre lavado, otro sobre envoltorios (según la norma 11607/1/2) y finalmente uno sobre esdosocopia.

En el mes de Octubre se realizó la inauguración de la filial Rosario en el marco de las 2da Jornada Rosarina de Esterilización, desinfección y productos médicos cuyo título fue “Esterilización, un proceso para la calidad de atención y seguridad del paciente”.

Aprovechamos para saludarlos y agradecerles la participación y el apoyo durante este año que finaliza. Los invitamos a seguir participando de nuestras actividades futuras.



## Evaluación de la actividad antimicrobiana y la seguridad de preparaciones de Nitrofurazona sometidas a tratamientos térmicos de Esterilización

FARM. ESP. MARÍA S. MONTERO<sup>1,2</sup>, DRA. MARÍA E. VILLANUEVA<sup>1,3,4</sup> FARM. ELIANA S. ALCARAZ<sup>5</sup>, DRA. LAURA E. FRIEDMAN<sup>1,5</sup>

### Resumen

La nitrofurazona (NTZ) es un antibacteriano de uso tópico. Se emplea en el tratamiento de quemaduras, úlceras, heridas, injertos cutáneos, etc. El mecanismo de acción primario es la unión covalente al ADN bloqueando la replicación del mismo. Los mecanismos de reparación de errores del ADN propensos a error explican su actividad mutagénica. Se han identificado productos de descomposición con menor actividad mutagénica por acción de la luz sobre la NTZ. Sin embargo, no se han investigado los efectos de tratamientos térmicos.

Este trabajo surge a partir de la necesidad de preparar gasa embebida en NTZ en condiciones de esterilidad en una Central de Esterilización Hospitalaria y que el producto terminado conserve sus propiedades antimicrobianas sin sufrir degradación ni formación de productos tóxicos.

Los objetivos de este trabajo fueron determinar a partir de soluciones de NTZ esterilizadas por calor húmedo: 1.- la concentración de NTZ y la presencia de productos de degradación, 2.- la actividad antimicrobiana, 3.- la actividad mutagénica. Se ensayaron soluciones de NTZ esterilizadas a 121°C por 20 min y a 134°C por 10 min, y expuestas a la luz fluorescente por 48 h, esta última condición fue empleada como referencia de NTZ en presencia de productos de degradación.

<sup>1</sup>Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Carrera de Especialización en Esterilización. Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Hospital General de Niños "Pedro de Elizalde", Sección Esterilización. Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup>CONICET. Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA). Buenos Aires, Argentina.

<sup>4</sup>Universidad Nacional de Luján (UNLu). Departamento de Ciencias Básicas. Luján, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

<sup>5</sup>Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Investigaciones en Bacteriología y Virología Molecular (IBaViM). Buenos Aires, Argentina.

\* Autor Responsable: laufriedman@hotmail.com



Las muestras se analizaron por cromatografía en papel con 10% de urea y se cuantificó la NTZ por electroforesis capilar. La actividad antimicrobiana se determinó mediante la concentración inhibitoria mínima (CIM) por microdilución según las normas del CLSI. La actividad mutagénica se ensayó cuantitativamente empleando el test de Ames con la cepa Salmonella Typhimurium TA100.

En los cromatogramas bajo luz visible se observaron “spots” de color amarillo de Rf 0,7. Bajo iluminación UV se detectaron productos de degradación de Rf de 0,0a 0,3 en la NTZ expuesta a la luz y en las soluciones autoclavadas, también otros de Rf 0,4 a 0,6. En los ensayos de electroforesis capilar se observó una disminución de la concentración de NTZ en las muestras tratadas respecto a la solución original (121°C 35,5 %, 134°C 24,9 %, fotodegradada 16,4%), además se observó en las muestras autoclavadas un pico que podría corresponder a productos de degradación más hidrofílicos. La CIM de las muestras frente a Escherichia coli ATCC 25922 fueron: NTZ 4 µg/ml, NTZ (121°C) 8 µg/ml, NTZ (134°C) 16 µg/ml y NTZ (luz) 32 µg/ml. Estos resultados son compatibles con los ensayos analíticos y sugieren que los productos de degradación retienen, parcialmente, la actividad antimicrobiana. La actividad mutagénica se incrementó significativamente en función de la dosis en las 4 muestras en el rango de 0,25 a 1µg/ml (P< 0.001). Las muestras sometidas a tratamientos térmicos presentaron actividad mutagénica cuantitativamente similar al control, en cambio la muestra expuesta a la luz mostró menor actividad mutagénica. En conclusión, la NTZ en solución sometida a tratamientos térmicos sufre procesos de degradación parcial dando productos desconocidos, que retienen actividad antimicrobiana y mutagénica, por lo tanto, estos tratamientos no son aconsejables. Se propone técnicas de preparación aséptica para la preparación de gaseosas embebidas en NTZ.

Palabras clave: Nitrofurazona, actividad antimicrobiana, mutagénesis, degradación térmica, procesamiento aséptico.



## Introducción

La Nitrofurazona (Furacin®) es un antimicrobiano de uso tópico de amplio espectro que ha sido utilizado desde hace más de cincuenta años en medicina humana y veterinaria y su eficacia ha sido comprobada como consta en extensas revisiones (Hooper y Covarrubias, 1983). En la actualidad se la utiliza en medicina humana en el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones de heridas, como piodermitis, quemaduras de tercer grado, y también se la utiliza como profilaxis en los injertos de piel. La nitrofurazona pertenece al grupo de los antimicrobianos nitrofuránicos que incluye además la nitrofurantoína que se emplea en infecciones urinarias no complicadas (Hooper y Covarrubias 1983, Nakamura et al 2008, Quilliam et al 1986).

La nitrofurazona es bactericida contra la mayoría de las bacterias que comúnmente causan infecciones superficiales, incluyendo aquellas resistentes a los antibióticos. Se utiliza por vía tópica, ya que tiene la capacidad de penetrar en escaras y quemaduras y es eficaz en presencia de sangre, pus y suero; además no interfiere con terapia sistémica. El espectro de acción incluye *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp, *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes* y *Proteus* spp, no suele ser activa en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. También se ha propuesto su utilización en el tratamiento local de la leishmaniasis cutánea (Hooper y Covarrubias 1983, Quilliam et al 1986). Esta droga se ha utilizado para tratar todo tipo de heridas y lesiones como: heridas de guerra, quirúrgicas, accidentales y lesiones patológicas (Hooper y Covarrubias, 1983). En 1960 se publicó un estudio sobre el uso de nitrofurazona en la profilaxis de las infecciones de heridas traumáticas o quirúrgicas adquiridas en el hospital que concluyó que la nitrofurazona era valiosa en la prevención de infecciones intrahospitalarias. En Argentina, actualmente se comercializa bajo las siguientes especialidades farmacéuticas: pomada, gasa furacinada y solución, las presentaciones se encuentran en



una concentración de 0,22 % p/v utilizando como vehículo el polietilenglicol.

El nitrofural o nitrofurazona (NTZ) es la 2 - [(5-nitrofurano-2-furanil) metilen] hidrazincarboxamida. Su fórmula molecular es: C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> y su peso molecular es 198,1. La fórmula estructural se muestra en la figura 2. Es un polvo cristalino amarillo y se oscurece lentamente por exposición a la luz. Funde aproximadamente a 236 °C, con descomposición. Además es soluble en dimetilformamida, muy poco soluble en alcohol y agua, poco soluble en propilenglicol y mezclas de polietilenglicol, prácticamente insoluble en cloroformo y éter. Las soluciones de nitrofurazona se deben conservar en envases antiactínicos de cierre perfecto, evitando la exposición a la luz directa y al calor excesivo. Los estudios de estabilidad de la nitrofurazona se han focalizado en la descomposición por la luz. La nitrofurazona, es una molécula fotolábil, y han sido caracterizados los principales productos de degradación (Quilliam et al 1987, Nakamura et al 2008). Con referencia a la degradación térmica se ha descrito que sigue una cinética de orden cero (Li et al 2005).

Los nitrofuranos son una familia de antibióticos de amplio espectro que se caracteriza por la presencia de un anillo 5 nitro furano y que son activos frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, además, algunos de ellos presentan actividad antiparasitaria. Son activados por enzimas celulares (prodrogas) y reaccionan con el ADN en forma covalente bloqueando la reparación del mismo. La reacción se produce con el Nitrógeno 2 de la deoxiguanosina produciendo aductos que bloquean las ADN polimerasas que participan en la replicación del ADN, las cuales no pueden utilizar el ADN dañado como molde. Las lesiones en el ADN se producen por diversos agentes genotóxicos, la posición N2 de la guanosina es especialmente vulnerable a la modificación por agentes químicos. En consecuencia, los aductos formados pueden bloquear la replicación del ADN o dar origen a mutaciones



(Kottur et al 2015, Ikeda et al 2014).

El daño al ADN debe ser reparado o tolerado por las células para sobrevivir. UvrA es una de las primeras proteínas que se detecta en *E. coli* en respuesta al daño del ADN. Esta enzima es parte del sistema de reparación de errores por escisión que detecta lesiones que distorsionan el ADN y reclutan el resto de los componentes para su reparación. La respuesta al daño al ADN también induce las ADNs polimerasas propensas a error de la familia Y. Esta familia incluye en bacterias la ADN pol IV (codificada por el gen *dinB*) y la ADN pol V (codificada por los genes *umuCD*) y en eucariotas las ADN pol iota, ADN pol eta, ADN pol kappa, ADN pol REV1 y ADN pol REV3 (Goodman y Woodgate 2013). Este grupo de polimerasas de ADN que participan en mecanismos de reparación translesión presentan un sitio activo relativamente abierto que les permite acomodar las bases dañadas con mayor afinidad que el ADN intacto. En síntesis, estas ADNs polimerasas permiten que continúe la síntesis del ADN, pero con baja fidelidad por lo tanto pueden incrementar la frecuencia de mutaciones.

En la revisión publicada por Vass *et al* (2008) se describió un ensayo de toxicidad aguda y crónica de nitrofurazona en ratones (de ambos sexos). Los resultados mostraron evidencia de carcinogenicidad como consecuencia directa de la ingesta de nitrofurazona. Se observó una mayor incidencia de fibroadenomas de la glándula mamaria en ratones hembra, tumores mixtos benignos y tumores de células de la granulosa en los ovarios. Otros síntomas comunes de toxicidad que se observaron fueron: convulsiones, osteoporosis, artropatía degenerativa y letargo.

Debido a las evidencias de la carcinogenicidad de los nitrofuranos y sus metabolitos en diversos modelos animales a partir de 1995, el uso de los nitrofuranos fue completamente prohibido para la producción ganadera y avícola en la Unión Europea, y en otros países (Vass



et al (2008). Los nitrofuranos se metabolizan rápidamente luego de su ingestión para formar metabolitos (figura 2) que se unen a los tejidos. Se ha demostrado que estos metabolitos, que también poseen actividad tóxica, resisten la cocción de las carnes y del huevo por lo cual poseerían efectos nocivos sobre la salud humana. Dado que las sustancias genotóxicas presentan actividad mutagénica aún en dosis muy bajas y las dificultades técnicas para el control del uso ilegal la prohibición del uso se estableció en forma absoluta y sin tiempos de transición (Vass et al 2008, Bosquesi et al 2008).

En la figura 2 se muestran los principales metabolitos de los nitrofuranos: 3-amino-2-oxazolidinona (AOZ), 3-amino-5-morfolinometil-1,3-oxazolidinona (AMOZ), 1-aminohidantoína (AHD) y semicarbazida (SEM). El mecanismo sugerido de formación de estos metabolitos es a través de la escisión del anillo de nitrofurano, dejando el grupo R de los respectivos nitrofuranos unido covalentemente al tejido. In vivo, estos metabolitos pueden ser liberados por los ácidos del estómago al ser ingerido el producto cárnico ilegalmente contaminado. El metabolito de la nitrofurazona es la semicarbazida, este compuesto presenta actividad mutagénica en ensayos in vitro (De Flora et al 1984). En contraposición a la prohibición completa del uso de los nitrofuranos en la producción ganadera los mismos se utilizan en piscicultura (Nakamura et al 2008). También, la nitrofurazona se utiliza en formas farmacéuticas tópicas para la terapia humana y veterinaria, como ya hemos comentado.

Además, de los ensayos establecidos en USP 41 NF36 (2018), se han descrito metodologías analíticas para la identificación y cuantificación de nitrofurazona en presencia de productos de degradación y metabolitos. Entre otros por cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa Quilliam et al (1986); y la electroforesis capilar micelar, que permite separar especies no cargadas al pH de separación en base a sus características de hidrofobicidad (Smyth y Rodriguez



2007, Wickramanayake et al 2006). Una técnica sencilla y económica para analizar productos farmacéuticos conteniendo nitrofurazona en presencia de sus excipientes es la cromatografía en papel que modifica la fase estacionaria por tratamiento previo con urea (Shahjahan y Eneve1992).

Los ensayos de actividad mutagénica de nitrofuranos se han realizado empleando diversas metodologías, entre las que emplean microorganismos biosensores se ha utilizado el test de Ames de reversión o retromutación en ensayos con y sin activación metabólica y con diferentes paneles de cepas de prueba (De Flora et al 1984, Quilliam et al 1987, Nakamura et al 2008) y el ensayo de genotoxicidad basado en el sistema SOS “SOS Chromotest” (Kobierska-Szeliga y Czeczot 1994). También, se han empleado modelos in vitro que emplean células eucariotas (Vass et al 2008, Kobierska-Szeliga y Czeczot 1994), además de estudios en modelos animales.

Los materiales de curación (gasas e hidrogeles) y catéteres con recubrimiento de diferentes antimicrobianos constituyen una nueva clase de productos médicos que plantean desafíos normativos (FDA, 2016). El ente regulador en nuestro país la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos, y Tecnología Médica (ANMAT) los denomina: productos médicos especiales (ANMAT Disposición 2318/02 TO 2004) y la Federal Drug Administration (FDA) los denominan productos combinados. La ANMAT y la FDA emplean una clasificación de los productos o dispositivos médicos en base a reglas de acuerdo con el tiempo de contacto, y el grado de invasividad, principalmente. La FDA en un documento de trabajo “Classification of Wound Dressings Combined with Drugs” (FDA 2016) excluye los apósitos para heridas e hidrogeles que contienen antimicrobianos o diferentes fármacos de la clasificación como clase I establecida en 1999 y plantea su inclusión en la clase II, productos sujetos a controles. Dichos controles apuntan a garantizar la seguridad y eficacia de los dispositivos.



Los mismos incluyen: riesgo toxicológico, biocompatibilidad, citotoxicidad potencial, irritación y sensibilización en modelos animales. De acuerdo a los ensayos anteriores se pueden requerir estudios de toxicidad crónica o sistémica o ensayos de genotoxicidad. Para dispositivos que incluyan antimicrobianos se requieren también ensayos o controles de actividad antimicrobiana (FDA 2016).

El desarrollo de este trabajo de investigación surgió a partir de un problema farmacotécnico respecto a la preparación de gasas embebidas en nitrofurazona en un servicio de esterilización hospitalaria. Para ello, se cuantificó la nitrofurazona por técnicas analíticas y se emplearon técnicas microbiológicas para la evaluación de la actividad antimicrobiana y la genotoxicidad potencial (seguridad) de preparaciones de nitrofurazona sometidas a tratamientos térmicos de esterilización. En base a las experiencias realizadas se proponen dos esquemas de preparación aséptica de gasas embebidas en nitrofurazona.

## Materiales y métodos

Se ensayaron muestras de preparaciones farmacéuticas de nitrofurazona (NTZ) en solución (Número de Lote 750 y 784, IQB Argentina) tratadas mediante autoclave de vapor de agua a presión superior a la normal en un equipo con ciclo de prevacío (Hogner, Argentina) a 121°C por 20 minutos, y 134°C por 10 minutos respectivamente. Como referencia se emplearon muestras de las preparaciones farmacéuticas de los mismos lotes preservadas en las condiciones de almacenamiento y en los envases originales del laboratorio productor. Como referencia de NTZ degradada se empleó el modelo de fotodegradación, para lo cual muestras de NTZ fueron expuestas a luz fluorescente por 48 h a temperatura ambiente en frascos de vidrio incoloro. Las muestras tratadas fueron almacenadas en recipientes antiactínicos y al abrigo de la luz durante el desarrollo de los ensayos.



## Reactivos y medios de cultivo

Los reactivos de laboratorio empleados para los ensayos analíticos fueron de calidad analítica, provistos por los laboratorios Fluka (Suiza), Merck (Alemania) o Anedra (Argentina). Se emplearon los siguientes medios de cultivo comerciales agar tripteína soja, caldo tripteína soja, caldo Mueller Hinton (Laboratorios Britania, Argentina) y medio tioglicolato fluido (Becton Dickinson USA). El medio mínimo de Ames y el medio “top agar” fueron preparados a partir de drogas calidad analítica provistas por Sigma Aldrich (USA) o Fluka (Suiza). Los medios de cultivo se esterilizaron a 121 °C por 15 minutos.

## Cepas bacterianas

Para los estudios de actividad antimicrobiana de NTZ se utilizaron las siguientes cepas: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, y *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606. Para el ensayo de actividad mutagénica se emplearon las cepas de *Salmonella* entérica subesp entérica serovariedad Typhimurium (*Salmonella* Typhimurium) TA98 y TA100.

## Ensayos Analíticos

Determinación de nitrofurazona en preparaciones farmacéuticas por cromatografía en papel

Se empleó la técnica descrita por Shahjahan y Eneve (1992) que se basa en la impregnación del papel cromatográfico con un tampón de pH 4,0 que contiene 10% de urea que actúa como una fase estacionaria modificada. Brevemente, una hoja de papel Whatman N° 4 de 20 cm por 27 cm se impregnó con una solución con 10% (p/v) de urea en buffer McIlvaine (ácido cítrico fosfato monoácido de sodio, pH 4,0) y se dejó secar parcialmente al aire por 15 minutos. Se sembró de cada una de las muestras un volumen de 20 µl en la línea de siembra. Luego, los cromatogramas se colocaron en una cuba que contenía la fase móvil compuesta de acetato de etilo, n-butanol, benceno (3:2:1) saturado con urea. La cuba se cubrió con



papel de aluminio para proteger la NTZ de la luz. Cuando el disolvente alcanzo unos 20 cm por encima de la línea de siembra, los cromatofolios se retiraron y se secaron al aire. Los cromatogramas fueron observados con luz visible y con iluminación UV a 372 nm. Los cromatogramas fueron fotografiados y las imágenes digitalizadas empleando el programa Adobe Photoshop 8.0.1 y se determinaron los Rf de los spots principales.

### Espectrofotometría Ultravioleta

Se realizaron barridos espectrales entre 200 y 400 nm (Li et al 2005; Quilliam et al 1986) en un espectrofotómetro UV doble haz de barrido (Jasco V630, Japón) de las muestras de NTZ tratadas y de control previamente diluidas 1/60 en agua destilada. Los espectros fueron analizados utilizando el software OMNIC 8.0 Thermo Scientific.

### Cuantificación de Nitrofurazona por electroforesis capilar

La cuantificación se realizó mediante electroforesis capilar micelar utilizando un equipo Agilent Technologies G1600 AX (USA) (Smyth y Rodriguez 2007, Wickramanayake et al 2006, Bol'shakov et al 2016). Como electrolito soporte se empleó: Buffer Borato 15mM, SDS 20mM, pH: 9,5. Se empleó una columna capilar de sílice fundida de 50µm x 20 cm; las condiciones del ensayo fueron fuente positiva 15 kV, inyección 5 s, presión 10 mbar, detección a 375 nm. Entre las diferentes corridas se realizaron lavados con electrolito soporte de un minuto. Cada muestra fue analizada por duplicado.

### Ensayos Microbiológicos

Ensayo de Actividad Antimicrobiana cuantitativos. Determinación de la concentración Inhibitoria mínima (CIM)

Se realizó la CIM por microdilución de acuerdo a las normas del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (CLSI 2018). Se ensayaron las muestras de NTZ tratadas como se describió previamente y de control en las concentraciones teóricas de 512 a 2 µg/ml frente a



los siguientes microorganismos *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, y *Acinetobacter baumannii* (ATCC 19606). Las microplacas se incubaron por 24 h a 35 °C.

### Ensayos de Actividad Mutagénica. Test de Ames cualitativos y cuantitativo

Se realizaron los ensayos utilizando las cepas *Salmonella Typhimurium* TA98 y TA100, (Mortelmans y Zeiger, 2000). El ensayo cualitativo, ensayo en disco, sin activación metabólica se realizó con las cepas TA100 y TA98 (Bosquesi et al 2008). Se emplearon discos de papel de filtro impregnados con concentraciones estimadas de 20 y 40 µg de NTZ y de la misma con sus productos de degradación en las muestras tratadas (De Flora et al 1984). Como control positivo se emplearon discos de papel de filtro embebidos en azida (5 µg). Se incubaron las placas por 48-72 horas a 35 °C y se observó la presencia de halos de inhibición y el número de colonias por placa y la distribución de estas en el borde de los halos de inhibición (Mortelmans y Zeiger 2000)

Posteriormente, se realizó el ensayo cuantitativo en las muestras de NTZ no tratada, sometidas a los tratamientos térmicos y fotodegradada en función de la dosis en el rango de 0,25 µg/ml a 2 µg/ml con la cepa TA100 sin activación metabólica (Nakamura et al 2008). Paralelamente se realizó el ensayo de revertantes espontáneas. Las placas se incubaron por 72 horas a 35 °C y se realizaron los recuentos de unidades formadoras de colonias por placa (UFC). Se realizaron tres ensayos independientes por triplicado (Gatehouse et al 1994).

Se evaluó la actividad mutagénica en función de la concentración para cada condición de ensayo. Los resultados se expresaron como UFC en función de la concentración declarada de NTZ (µg/ml). Se compararon las curvas de las muestras tratadas y no tratadas y se analizaron los efectos sobre la varianza de las dosis y los tratamientos mediante el análisis de ANOVA de dos vías empleando el software Graph Pad Prism 5.0.0.



## Resultados y discusión

Como hemos planteado en la introducción el origen de este trabajo fue evaluar la factibilidad de preparar gasa embebida en nitrofurazona (NTZ) estéril por un proceso de esterilización terminal. Es decir, preparar gasas en un contenedor para un solo uso embeberlas en solución de NTZ y esterilizarla por calor húmedo a presión superior a la normal (121 °C, 20 min) o (134 °C, 10 min). La NTZ sometida a estos tratamientos no debería degradarse, debería conservar su actividad antimicrobiana y dado su potencial mutagénico los eventuales productos de descomposición térmica no deberían poseer actividad mutagénica.

Se evaluó el efecto de los tratamientos térmicos sobre NTZ en solución en el solvente utilizado habitualmente en la forma farmacéutica, por presentar menos dificultades para el desarrollo de los ensayos. Las condiciones de esterilización seleccionadas corresponden a condiciones habituales de esterilización en un servicio hospitalario, donde dicho proceso de esterilización fue validado para materiales de curación. (USP 41 NF 36 2018, UNE EN 868-3 2009 y 863-5 2009).

En nuestro conocimiento no existen descripciones exhaustivas de la descomposición de la NTZ termotratada. Li et al (2005) describieron la cinética de descomposición de NTZ a productos que no absorben la luz UV a 365 nm en el rango de 65 a 95 °C; la pérdida de absorción a esta longitud de onda correspondería a la eliminación del grupo NO<sub>2</sub> en los productos de degradación (Edhlund et al 2006). Además, en las Farmacopeas se indica que se debe evitar el calentamiento excesivo, entendiéndose como excesivo la exposición a temperaturas superiores a 40 °C. En cambio, se ha publicado extensiva bibliografía que describe la fotodegradación de la NTZ en solución e identifica sus productos de degradación (Shahjahan y Shalaby 1998, Quilliam et al 1996, Nakamura et al 2008, Edhlund et al 2006). En base a esta información se decidió utilizar como referencia de la sustancia de-



gradada un modelo de fotodegradación en el cual muestras de NTZ se expusieron a luz fluorescente.

## Ensayos Analíticos

Determinación de nitrofurazona en preparaciones farmacéuticas por cromatografía en papel

Se empleó la técnica descrita por Shahjahan y Eneve (1992) que ha sido descrita para estudiar la pureza de NTZ en preparaciones farmacéuticas en presencia de sus excipientes.

En los cromatogramas obtenidos se observó en todas las muestras un spot de Rf aproximado 0,7 que corresponde a la NTZ. Con iluminación UV se observó también un spot de Rf 0,0 – 0,3 que correspondería a productos de degradación de la NTZ por efecto de la luz; los Rf obtenidos son similares a los descritos por Shahjahan y Eneve (1992) a partir NTZ fotodegradada. En cambio, en las muestras termotrataadas se observaron además nuevos spots entre Rf de 0,4 – 0,6 que corresponderían a nuevos productos de degradación.

## Espectrofotometría Ultravioleta

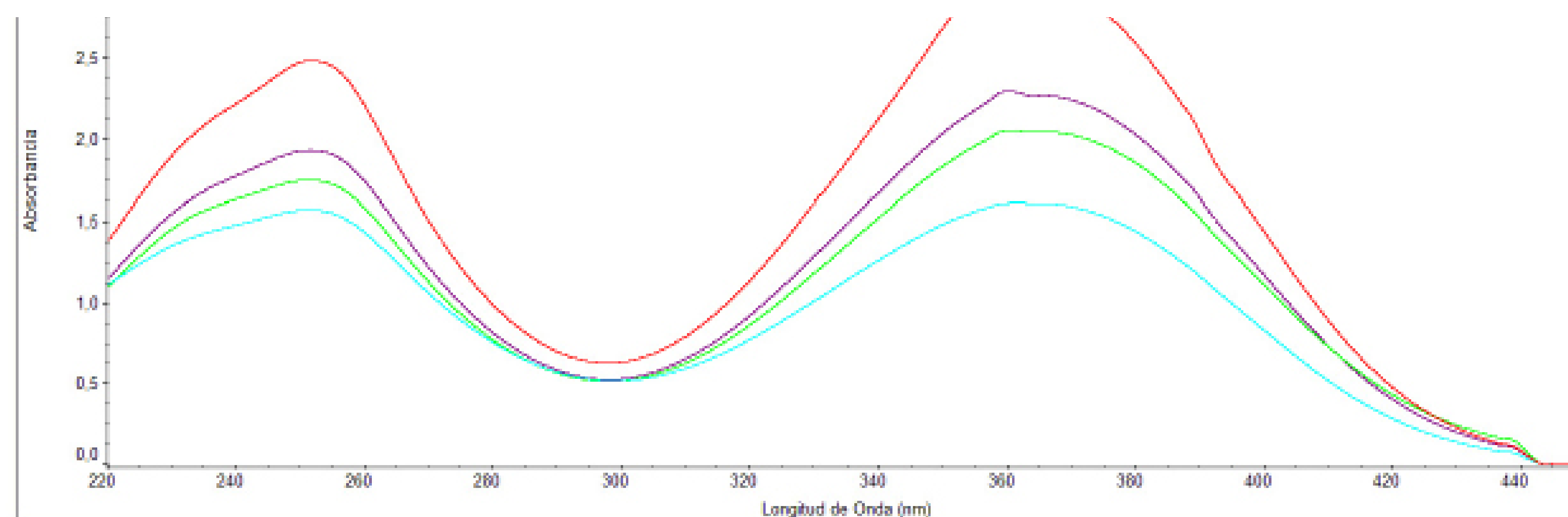


FIGURA 1: ESPECTROS DE ABSORCIÓN UV DE LAS MUESTRAS DE NTZ TRATADAS Y DE CONTROL: NTZ NO TRATADA (—); NTZ 121°C (—); NTZ 134°C (—); NTZ FOTODEGRADADA (—). SE REALIZARON BARRIDOS ESPECTRALES ENTRE 220 Y 440 NM. LOS ESPECTROS FUERON ANALIZADOS UTILIZANDO EL SOFTWARE OMNIC 8.0 THERMO SCIENTIFIC.



Se obtuvieron y analizaron los espectros de absorción UV de 220 nm a 440 nm de las muestras en estudio. Se observó que las 4 muestras retienen los picos máximos de absorción de 264 y 375 nm; no encontrándose desplazamientos de absorción o picos adicionales (figura 1). Estos resultados son coincidentes con los obtenidos por Li et al (2005) que no observó modificaciones en los espectros de absorción UV en la NTZ fotodegradada y termotratada entre 65 °C y 95 °C. En cambio, Quilliam et al (1987) a partir de productos de fotodegradación de la NTZ en solución acuosa identificó mediante HPLC en fase reversa dos compuestos principales: el isómero geométrico anti NTZ y 5-nitro-2-furaldehído azina (figura 2), este último compuesto retiene una fuerte banda de absorción cerca de los 370nm, pero disminuye el pico de absorción a 260 nm. Además, se ha caracterizado otro compuesto 5 nitro 2 furaldehído (Nakamura et al 2008) que se origina por ruptura del enlace azometina (C=N).

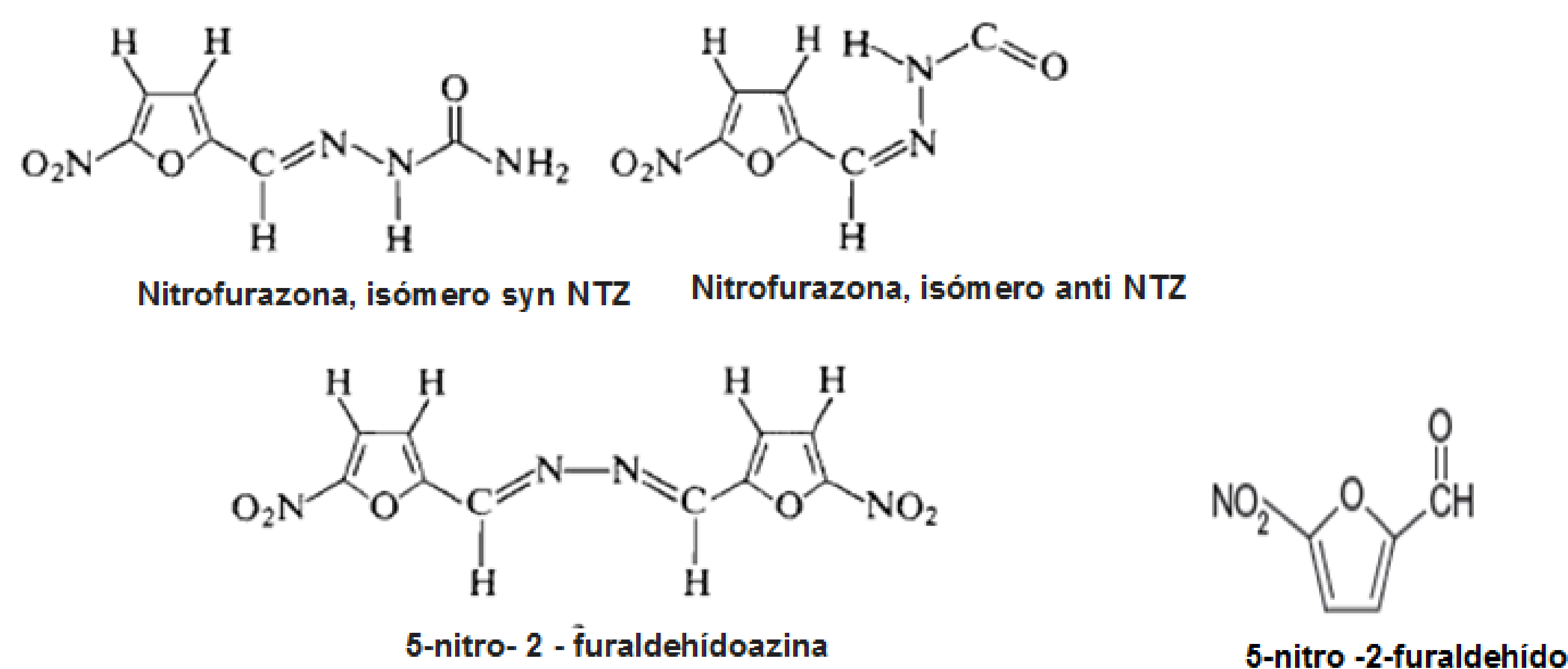


FIGURA 2: NITROFURAZONA Y SUS PRODUCTOS DE FOTODEGRADACIÓN, ADAPTADO DE QUILLIAM ET AL 1987 Y NAKAMURA ET AL 2008

Las Farmacopeas (USP 41 NF36, 2018) establecen que la NTZ se valora por espectroscopía UV a 365 nm. Sin embargo, de acuerdo con lo planteado por Shahjahan y Shalaby (1998), y en base a los resultados presentados esta técnica no permite cuantificar NTZ con precisión en presencia de sus productos de degradación, dado que



los productos de fotodegradación caracterizados también absorben a esta longitud de onda. Además, los productos de degradación térmica observados en este estudio aún no han sido caracterizados. En base a estos resultados se decidió evaluar otras técnicas analíticas y microbiológicas para cuantificar NTZ en presencia de productos de degradación.

### Cuantificación de Nitrofurazona por electroforesis capilar

La electroforesis capilar micelar es considerada una técnica de separación atractiva debido a su eficiencia de resolución, optimización rápida, tiempo de análisis corto, y el uso de pequeños volúmenes de analitos (Wickramanayake et al 2006, Smyth y Rodriguez 2007). Se ha descrito el uso de electroforesis capilar para cuantificar NTZ en presencia de sus metabolitos (Wickramanayake et al 2006).

Las figuras 3A, 3B, 3C, y 3D muestran los electroferogramas de muestras de NTZ no tratada, sometidas a los tratamientos térmicos y fotodegradada (lectura a 375 nm) respectivamente. El pico observado al tiempo de migración de 4 min que se observa en los cuatro espectros corresponde a la NTZ. Se determinó el área de cada uno de los picos para cuantificar la NTZ presente en las muestras con referencia a la NTZ no tratada. Se observó la disminución de la concentración final de NTZ en las muestras tratadas: 121 °C 35,4 %, 134 °C 24,8 %, y fotodegradada 16,4 %, respecto a la solución original.

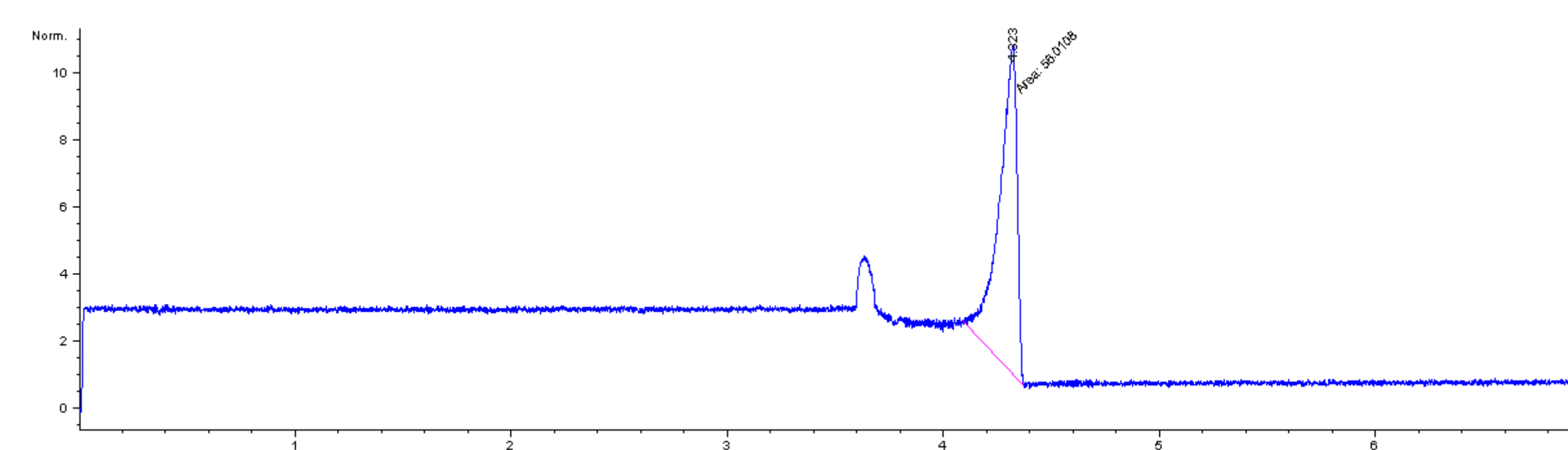


Figura 3 A: NTZ no tratada



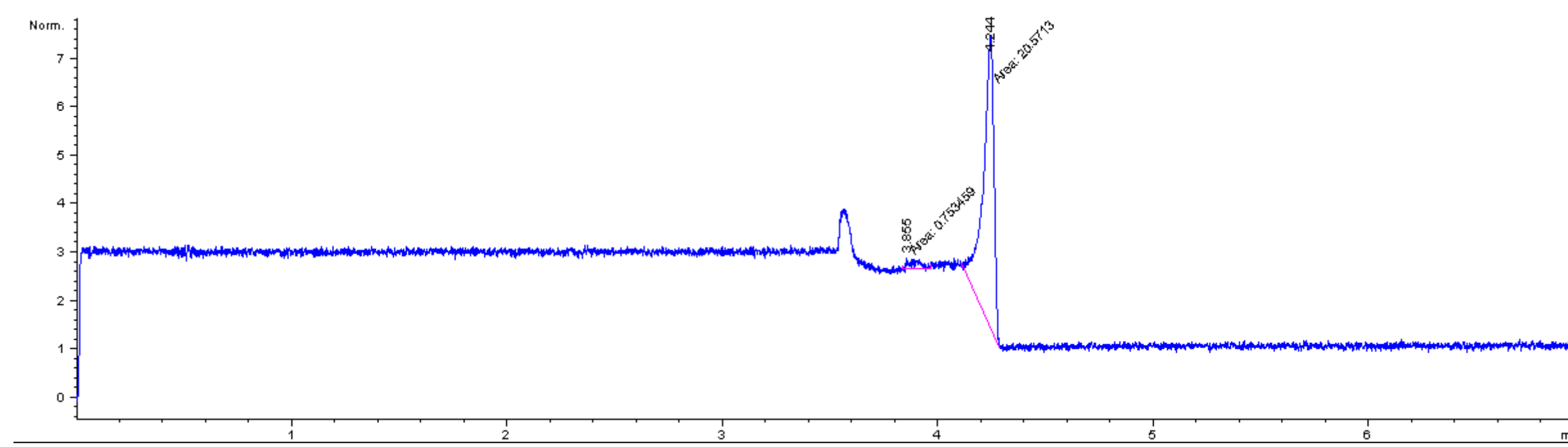


Figura 3 B: NTZ tratada 121 °C

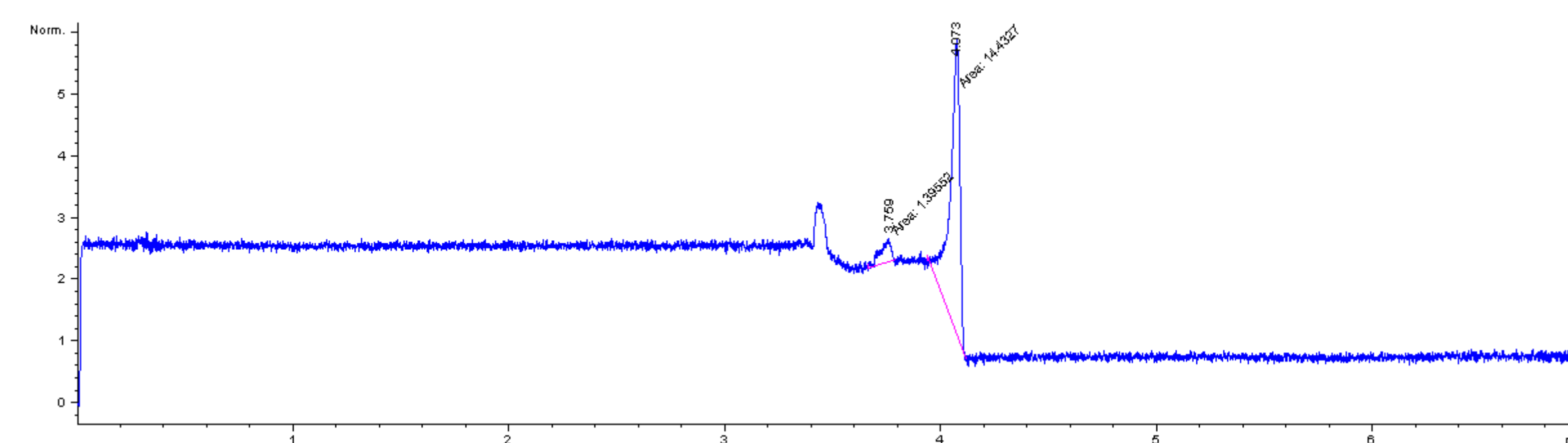


Figura 3 C: NTZ tratada 134 °C

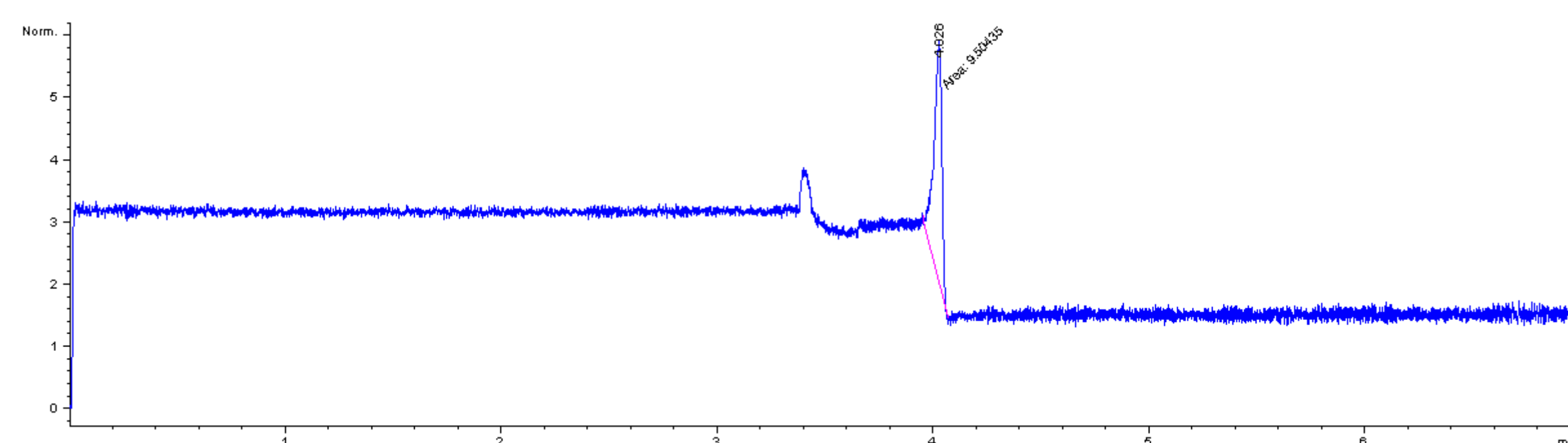


Figura 3 D: NTZ fotodegradada

Figura 3: Electroferogramas de electroforesis capilar micelar de las muestras de NTZ tratadas y de control

Se observó, además, en los espectros de NTZ sometida a tratamien-  
tos térmicos un pico con un tiempo de retención menor que podría  
corresponder a productos de degradación más hidrofílicos no carac-  
terizados previamente, este pico no fue observado en el electrofero-  
grama de la NTZ fotodegradada.

En la introducción hemos comentado que pocos trabajos describen  
la descomposición térmica de la NTZ. Li et al (2005) estudiaron la ci-  
nética de degradación de la NTZ en solución por procesos térmicos  
en el rango de 65 a 95 °C y por exposición a la luz. En este trabajo no  
se analizaron los productos de degradación, sino que se estudió la ci-



nética de degradación a productos que no absorben luz UV a 375 nm. En tratamientos isotérmicos se determinó que a cada temperatura la reacción posee una cinética de orden 0 y se determinó la constante de degradación (k) para cada temperatura.

Empleando los datos de k obtenidos experimentalmente por Li et al 2005 y asumiendo que a las temperaturas empleadas en este trabajo se puede extrapolar la misma cinética de degradación de orden 0 se calcularon las k respectivas para 121 °C y 134 °C.

Con la función calculada, los valores de k a 121 °C y 134 °C fueron de 0.0113 (mg/ml) \*h y 0.0312 (mg/ml) \*h, respectivamente (figura 4). Finalmente, aplicando la fórmula  $C = C_0 - k * t$  (Li et al 2005) se calcularon la concentración final de NTZ sometida a tratamientos térmicos, asignando tiempos de calentamiento totales de 40 min para el ciclo de 121 °C y de 20 min para el ciclo de 134 °C (tabla 1).

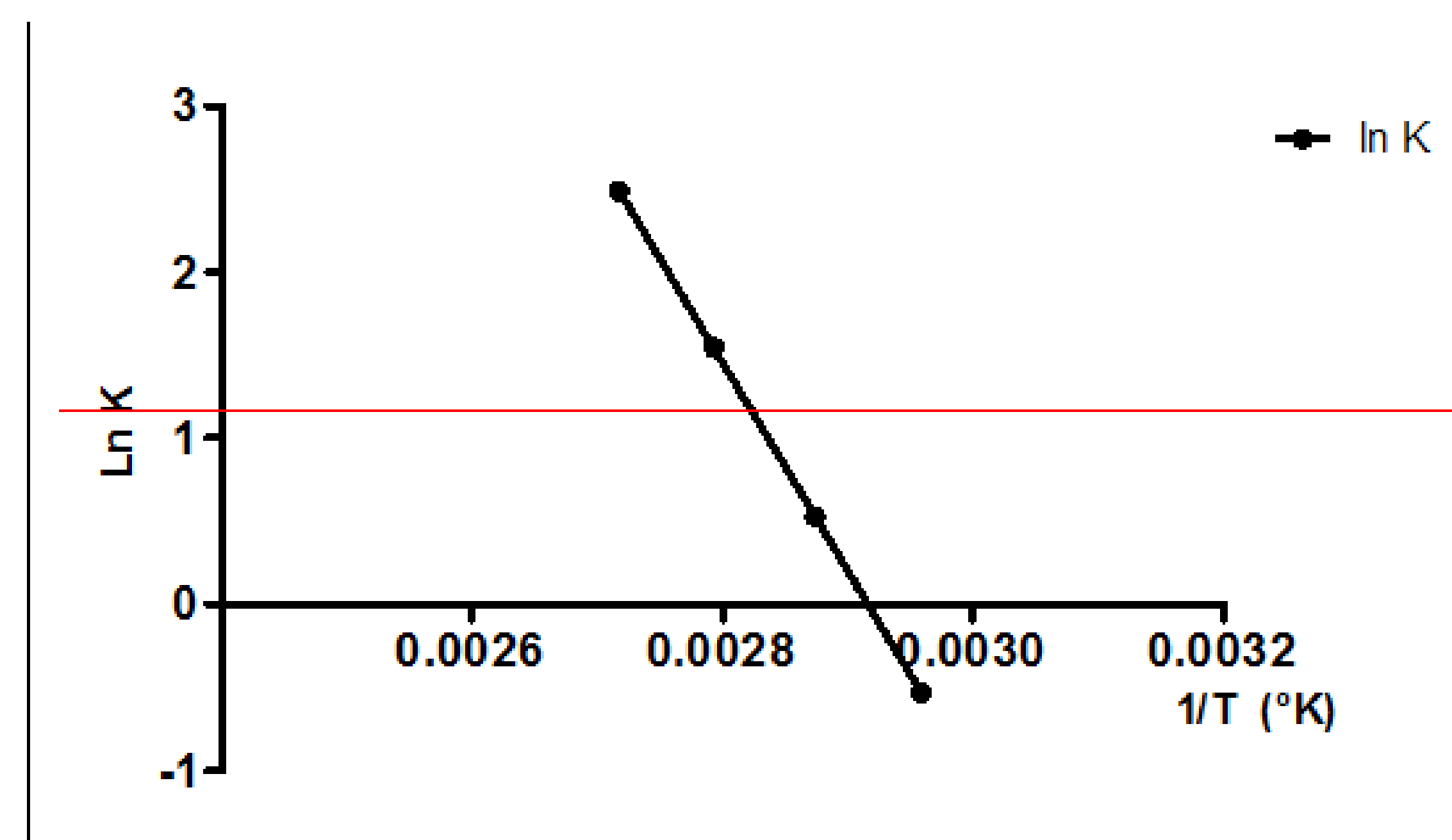


Figura 4: Constante de degradación (k) de la NTZ sometida a tratamiento calentamiento en régimen isotérmicos

Temperatura (°C)	k (mg/ml)/h	Tiempo (min)	Dism. concentración (mg/ml)	Concentración final (mg/ml)
121	0,0113	40	0,00753	2,192
134	0,0312	20	0,0208	2,179

Tabla 1: Parámetros cinéticos de descomposición de NTZ a 121 °C y 134 °C.



Con los parámetros y supuestos establecidos, estimamos que la degradación térmica de la NTZ a productos que no absorben radiación UV a 375 nm, que presumiblemente pierden el grupo NO<sub>2</sub> y la actividad antimicrobiana es insignificante. Por lo tanto, los productos de degradación por procesos térmicos retendrían actividad antimicrobiana.

$$Y = -12510x + 36,48 \quad r^2 1.0$$

## Ensayos Microbiológicos

Ensayo de Eficacia Antimicrobiana. Determinación de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM)

Para evaluar la actividad antimicrobiana de las muestras de NTZ se seleccionó un panel de *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 29213 y *A. baumannii* ATCC 19606. De las especies seleccionadas las 2 últimas son patógenos relevantes en heridas quirúrgicas y quemaduras. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 2.

	NTZ no tratada (µg/ml)	NTZ 121 °C (µg/ml)	NTZ 134 °C (µg/ml)	NTZ fotodegradada (µg/ml)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	4	8	16	32
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	8	8	8	16
<i>A. baumannii</i> ATCC 19606	32	32	64	128

Tabla 2: Concentración inhibitoria mínima de muestras de NTZ tratada y no tratada. Los resultados presentados corresponden a un ensayo representativo de tres ensayos independientes

Los resultados obtenidos muestran que las muestras termotratadas presentaron una leve o nula disminución del poder inhibitorio para la NTZ a 121 °C. Los resultados obtenidos por electroforesis capilar mostraron una disminución mayor al 50 % de la concentración de NTZ en las muestras termotratadas, por lo tanto, se esperaba una mayor



disminución de la actividad antimicrobiana. Los resultados obtenidos sugieren que los productos de degradación térmica de NTZ retienen parcialmente la actividad antimicrobiana. Los valores mayores de CIM fueron obtenidos con las muestras fotodegradadas, estos resultados son coincidentes con los resultados de menor concentración de NTZ observados en la cuantificación por electroforesis capilar. Las diferencias en la respuesta de las mezclas de NTZ y sus productos de degradación (térmica y lumínica) entre las cepas del panel ensayado podría deberse a la composición de los productos de degradación generados en las condiciones ensayadas y a la susceptibilidad diferencial frente a los mismos.

### Ensayos de Actividad Mutagénica. Test de Ames Cualitativo y Cuantitativo

Para caracterizar la actividad mutagénica de la NTZ en presencia de sus productos de degradación se realizó el test de Ames. Los ensayos descritos por De Flora et al (1984) y Quilliam et al (1987) no observaron diferencias en los ensayos realizados con activación metabólica con fracción microsomal S9 y sin activación metabólica. En forma preliminar, se realizó el ensayo cualitativo (en disco) con las cepas de *Salmonella Typhimurium* TA98 y TA100, sin activación metabólica (Mortelmans y Zeiger, 2000). Los discos de papel de filtro se impregnaron con concentraciones estimadas 20 y 40 µg de NTZ y de NTZ junto con sus productos de degradación en las muestras tratadas.

En todas las muestras ensayadas se observó en la cepa TA100 un halo de inhibición debido a la actividad antimicrobiana y/o tóxica de la NTZ, rodeado de un anillo de colonias revertantes indicativo de la actividad mutagénica de NTZ; con la cepa TA98 el anillo de revertantes es menos evidente. Estos resultados son coincidentes con los obtenidos por De Flora et al 1984 y Bosquesi et al 2008. Este ensayo no permitió caracterizar diferencias en las respuestas entre la NTZ no tratada y las muestras tratadas, (resultados no mostrados). Tampoco



se observaron diferencias significativas con las dos concentraciones ensayadas. En función de estos resultados se realizó el ensayo cuantitativo (test en placa) sin activación metabólica con la cepa TA100. Se evaluó la actividad mutagénica de las muestras de NTZ no tratada, sometidas a los tratamientos térmicos y fotodegradada en función de la dosis en el rango de 0,25 a 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  con la cepa TA100. El rango de concentraciones se seleccionó en base a los resultados de CIM de las muestras de NTZ no tratada y tratadas frente a la cepa TA 100 de 4 a 8  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Se realizaron tres ensayos independientes por triplicado y los resultados presentados corresponden a un ensayo representativo (Gatehouse et al 1994). La figura 5 muestra los resultados de un ensayo representativo.

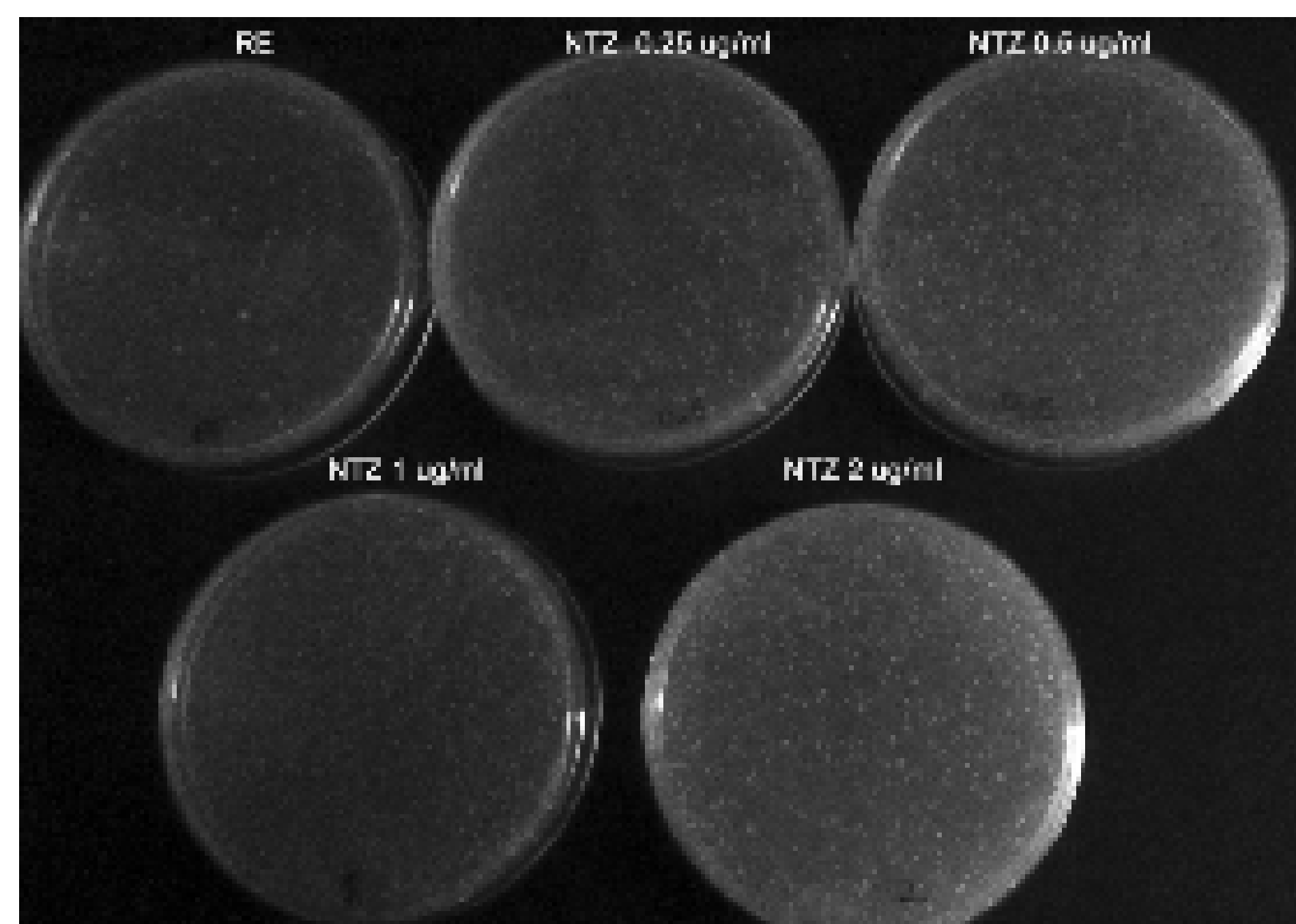


Figura 5: Test de Ames cuantitativo (en placa) de muestras de NTZ frente a la cepa TA100. (RE revertantes espontáneas).

Los ensayos de mutagénesis cuantitativos mostraron que la actividad genotóxica se incrementó significativamente en función de la dosis en todas las muestras en el rango de 0,25 a 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ( $P < 0,001$ ). La respuesta en el rango mencionado sigue una función lineal ( $r^2$  0,92 para la NTZ no tratada) (figura 6). En el estudio de Nakamura et al (2008) se estimó la potencia mutagénica de la NTZ en 192 revertantes/nmol; en las condiciones ensayadas en este estudio se determinó



un valor de 201 revertantes/nmol.

La disminución del número de UFC/ml para la concentración de 2 µg/ml se debería a efectos inhibitorios del desarrollo microbiano en concentraciones muy cercanas a la CIM.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las respuestas de NTZ no tratada y sometidas a tratamientos térmicos. En cambio, la NTZ fotodegradada mostró menor actividad mutagénica ( $P < 0,01$ ) (tabla 4, figura 6); en el estudio de fotodegradación de NTZ Quilliam et al (1987) describió que el compuesto 5 nitro 2 furaldehído azina uno de los principales productos de fotodegradación es un mutágeno débil respecto a la NTZ.

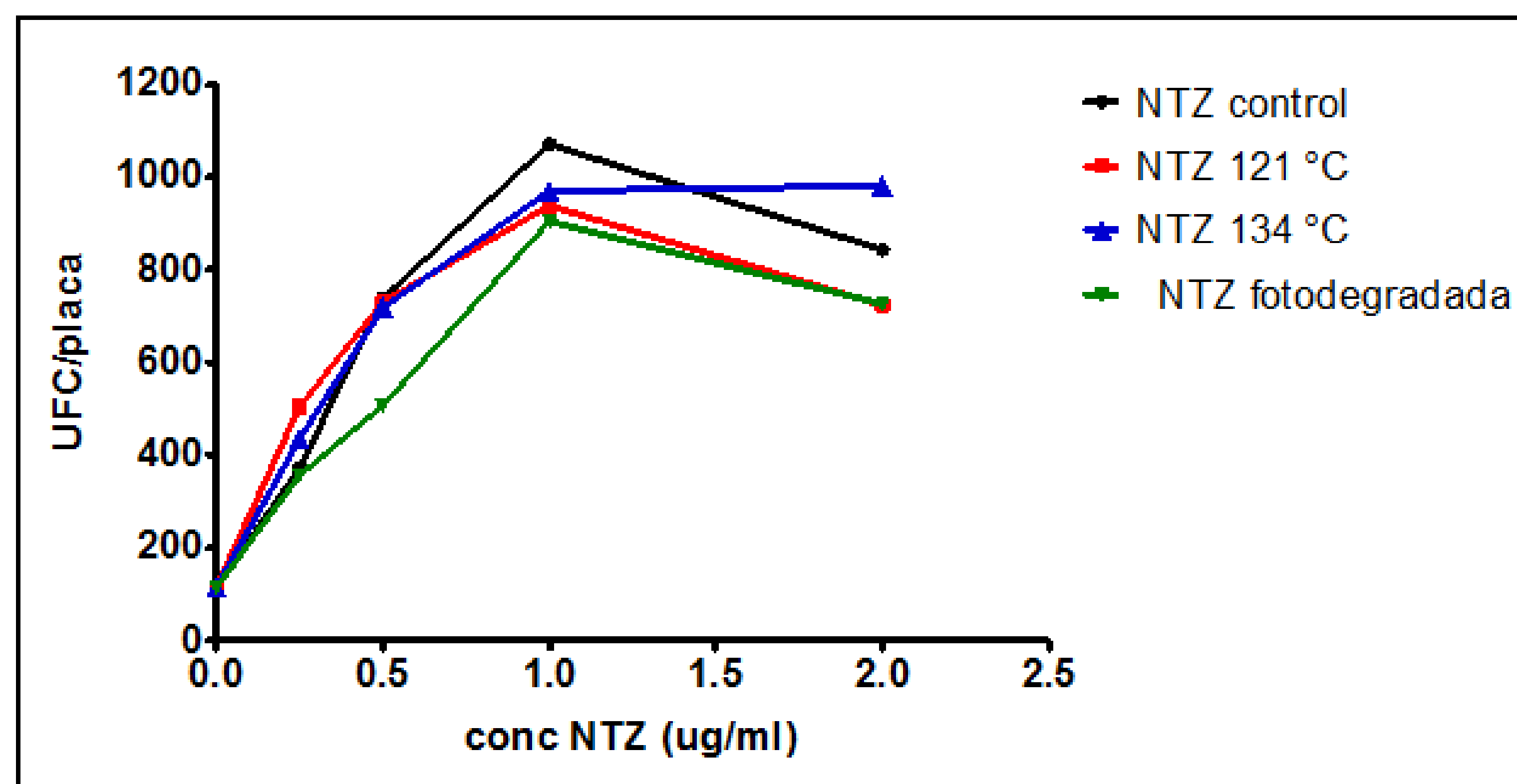


Figura 6: Actividad mutagénica en función de la dosis de NTZ para las muestras termotrata-  
das, fotodegradadas y de control. Los efectos sobre la varianza de las dosis y los tratamientos  
se analizaron mediante el análisis de ANOVA de dos vías.

En síntesis, los resultados analíticos y microbiológicos obtenidos fue-  
ron:

- Los métodos analíticos mostraron la presencia de productos de de-  
gradación y una disminución del contenido de nitrofurazona en las



muestras tratadas respecto a la solución original (NTZ 121 °C concentración final 35,4%; NTZ 134 °C concentración final 24,8%).

- Los ensayos de susceptibilidad antimicrobiana mostraron una leve disminución del poder inhibitorio sugiriendo la presencia de productos de degradación que retienen, parcialmente, la actividad antibacteriana.

- Las muestras sometidas a tratamientos térmicos presentaron actividad mutagénica cuantitativamente similar al control.

En conclusión, la nitrofurazona en solución sometida a tratamientos térmicos sufre procesos de degradación parcial dando productos desconocidos, que retienen actividad antimicrobiana y mutagénica. Por lo tanto, estos tratamientos no son aconsejables y a continuación se plantean dos alternativas para la preparación aséptica de materiales de curación con nitrofurazona. En la continuación de este trabajo nos proponemos encarar la identificación de los productos de degradación por HPLC/MS.

### Técnica Aséptica para la Preparación de Gasa Embebida en Nitrofurazona

El objetivo del procesamiento aséptico es mantener la esterilidad de un producto que se prepara o ensambla a partir de componentes esterilizados previamente. Las diversas operaciones de preparación de los componentes (como aquellas que involucran envases y cierres), de preparación del producto y llenado y esterilización se deben llevar a cabo en áreas separadas.

En este desarrollo se empleó una especialidad medicinal, Nitrofurazona solución, que debe cumplir el ensayo de ausencia de gérmenes revivificables (USP 41NF 36, 2018). Si la Institución prepara como fórmula magistral la solución, sería necesario realizar el ensayo de gérmenes revivificables adaptado a un producto con actividad antimicrobiana.



Se plantean dos alternativas para la preparación de materiales de curación embebidos en nitrofurazona. En el primer caso, se considera que la Central de Esterilización posee o accede a equipos o cabinas de flujo laminar horizontal (Procedimiento 1). En el segundo caso, si no se dispone de este equipo, se plantea el fraccionamiento aséptico en dosis unitaria de nitrofurazona y la entrega de esta, acompañada de una bandeja que contiene gasa estéril para una curación y una pinza estéril. Con estos materiales el personal de enfermería preparará las gasas embebidas en nitrofurazona al momento de utilizarla (Procedimiento 2).

### Procedimiento 1

1. Introducir los materiales en la cabina de flujo laminar
2. Extraer del "pouch" la bandeja de gasas estériles, sin manipular la tapa.
3. Verter asépticamente la solución de NTZ sobre las gasas hasta que queden totalmente embebidas.
4. Colocar la tapa de la bandeja
5. Rotular: descripción, fecha, servicio al cual se entrega
6. Colocar la bandeja en el "pouch" y sellar nuevamente fuera de la cabina mediante el uso de selladora continua.



Figura 7: Esquema de preparación aséptica en cabina de flujo laminar horizontal

### Procedimiento 2

1. El área destinada al fraccionamiento aséptico debe desinfectarse previamente y cubrirse con un campo estéril para delimitar la zona de trabajo. El personal deberá contar con elementos de protección



personal a fin de disminuir el riesgo de contaminación. Colocar los materiales necesarios sobre el campo estéril

2. Rotular los frascos estériles (frascos de vidrio color caramelo con tapa de baquelita, esterilizados por calor húmedo a 121° por 20 min): descripción, fecha, servicio al cual se entrega

3. Fraccionar asépticamente la NTZ solución (dosis unitaria)

4. Confeccionar el kit para que el personal de enfermería prepare las gasas nitrofuracinadas: dosis unitaria de NTZ, bandeja que contiene gasa estéril para una curación y pinza estéril



Figura 8: Fraccionamiento aséptico de NTZ solución en dosis unitaria



## Referencias bibliográficas

ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA.  
DISPOSICIÓN N° 2318/02 TO 2004

BOL SHAKOV D, AMELIN V, NIKESHINA T. (2016) IDENTIFICATION AND DETERMINATION  
OF ANTIBACTERIAL SUBSTANCES IN DRUGS BY CAPILLARY ELECTROPHORESIS. JOURNAL  
OF ANALYTICAL CHEMISTRY, 71:94-101

BOSQUESI P, ALMEIDA A, BLAU L, MENEGON R, SANTOS J, CHUNG M (2008) TOXICIDADE  
DE FÁRMACOS NITROFURANICOS. REVISTA DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS BÁSICA  
APLICADA, 29: 231-238.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. PERFORMANCE STANDARDS FOR  
ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING; 26TH INFORMATIONAL SUPPLEMENT,  
2016; M100-S. WAYNE, PA, EE.UU.

D, HAWORTH S, CEBULA T, GOCKE E, KIER L, MATSUSHIMA T, MELCION C, NOHMI T,  
OHTA T, VENITT S, ZEIGER E. (1994) RECOMMENDATIONS FOR THE PERFORMANCE OF  
BACTERIAL MUTATION ASSAYS. MUTATION RESEARCH, 312: 217-233

DE FLORA S, ZANACCHI P, CAMOIRANO A, BENNICELLI C, BADOLATI G. (1984) GENOTOXIC  
ACTIVITY AND POTENCY OF 135 COMPOUNDS IN THE AMES REVERSION TEST AND IN A  
BACTERIAL DNA-REPAIR TEST. MUTATION RESEARCH, 133: 161-198.

EDHLUND BL, ARNOLD WA, MCNEIL K (2006) AQUATIC PHOTOCHEMISTRY OF  
NITROFURAN ANTIBIOTICS. ENVIRONMENTAL SCIENCE TECHNOLOGY, 40: 5422-5427.

FEDERAL DRUG ADMINISTRATION (FDA) CLASSIFICATION OF WOUND DRESSINGS  
COMBINED WITH DRUGS (2016)

GOODMAN MF, WOODGATE R. (2013) TRANSLESION DNA POLYMERASES. COLD SPRING  
HARBOR PERSPECTIVES IN BIOLOGY, 5: A010363

HOOPER G, COVARRUBIAS J. (1983) CLINICAL USE AND EFFICACY OF FURACIN:  
A HISTORICAL PERSPECTIVES. THE JOURNAL OF INTERNATIONAL MEDICAL  
RESEARCH, 11: 289-293

IKEDA M, FURUKOHRI A, PHILIPPIN G, LOECHLER E, AKIYAMA M, KATAYAMA T, FUCHS  
R, HISAJI M. (2014) DNA POLYMERASE IV MEDIATES EFFICIENT AND QUICK RECOVERY



OF REPLICATION FORKS STALLED AT N<sup>2</sup>-dG ADDUCTS. NUCLEIC ACIDS RESEARCH, VOL. 42, No. 13 8461-8472

KOBIERSKA-SZELIGA M, CZECHOT H. (1994) CHARACTERIZATION OF THE GENOTOXIC PROPERTIES OF NITROFURANS: NITROFUZAZONE AND FUZAZOLIDONE. ACTA BIOCHIMICA POLONICA, 41:1-5

KOTTUR J, SHARMA A, GORE K, NARAYANAN N, BISWAJIT S, PUSHANGADAN I, PRADEEPKUMAR, DEEPAK N. (2015) UNIQUE STRUCTURAL FEATURES IN DNA POLYMERASE IV ENABLE EFFICIENT BYPASS OF THE N<sup>2</sup> ADDUCT INDUCED BY THE NITROFUZAZONE ANTIBIOTIC. STRUCTURE, 23:56-67

LI Z, ZHAN X, LI L, LI K, YANG X, LIN T. (2005) INFLUENCE OF LIGHT AND HEAT ON THE STABILITY OF NITROFUZAZONE SOLUTION. CHINESE JOURNAL OF CHEMISTRY, 23: 918-924

MORTELMANS K, ZEIGER E (2000) THE AMES SALMONELLA/MICROSOME MUTAGENICITY ASSAY. MUTATION RESEARCH, 455: 29-60

NAKAMURA H, KAWAKAMI T, NIINO T, TAKAHASHI Y, ONODERA S (2008) CHEMICAL FATE AND CHANGES IN MUTAGENIC ACTIVITY OF ANTIBIOTICS NITROFUZAZONE AND FUZAZOLIDONE DURING AQUEOUS CHLORINATION. THE JOURNAL OF TOXICOLOGICAL SCIENCES, 33: 621-629.

QUILLIAM M, MC CARRY B, HOO K (1987) IDENTIFICATION OF THE PHOTOLYSIS PRODUCTS OF NITROFUZAZONE IRRADIATED WITH LABORATORY ILLUMINATION. CAN. J. CHEM, 65: 1128

SHAHJAHAN M, ENEVER R. P (1992) A STABILITY-INDICATING ASSAY FOR NITROFUZAZONE BY PAPER CHROMATOGRAPHY. INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, 82: 215-221

SHAHJAHAN M, SHALABY A (1998) DETERMINATION OF NITROFUZAZONE IN SOME PHARMACEUTICAL PREPARATIONS. INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, 168: 169-172

SMYTH WF, RODRIGUEZ V (2007) RECENT STUDIES OF THE ELECTROSPRAY IONISATION BEHAVIOUR OF SELECTED DRUGS AND THEIR APPLICATION IN CAPILLARY ELECTROPHORESIS-MASS SPECTROMETRY AND LIQUID CHROMATOGRAPHY-MASS



SPECTROMETRY, JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A, 1159: 159-74

UNE-EN 868-3 (2009) MATERIALES DE ENVASADOS PARA PRODUCTOS SANITARIOS  
ESTERILIZADOS EN SU FASE FINAL. PARTE 3

UNE-EN 868-5 (2009) MATERIALES DE ENVASADOS PARA PRODUCTOS SANITARIOS  
ESTERILIZADOS EN SU FASE FINAL. PARTE 5

USP41-NF36 THE UNITED STATES PHARMACOPEIA AND NATIONAL FORMULARY, 2018.  
THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. WASHINGTON, D. C., UNITED  
STATES.

VASS M, HRUSKA K, FRANE M (2008) NITROFURAN ANTIBIOTICS: A REVIEW ON THE  
APPLICATION, PROHIBITION AND RESIDUAL ANALYSIS. VETERINARNI MEDICINA, 53:  
469-500

WICKRAMANAYAKE P, U, TRAN Tc, HUGHES JG, MACKA M, SIMPSON N, MARRIOTT  
PJ (2006) SIMULTANEOUS SEPARATION OF NITROFURAN ANTIBIOTICS AND THEIR  
METABOLITES BY USING MICELLAR ELECTROKINETIC CAPILLARY CHROMATOGRAPHY  
.ELECTROPHORESIS, 20:4069-77



## COMUNICADO DE PRENSA: Asociación entre Sterigenics International y Noxilizer

TRADUCIDO POR FARM MARIANA BENZO

*Sterigenics International y Noxilizer anuncian una asociación para proporcionar esterilización de NO<sub>2</sub> para productos farmacéuticos, biotecnológicos y de dispositivos médicos. El acuerdo respalda a los clientes con redes de fabricación globales.*

El día 3 de octubre de 2017 (Baltimore, MD y Broadview Heights, OH) Noxilizer, Inc. y Sterigenics International LLC anuncian la firma de un acuerdo global que hará Sterigenics el proveedor exclusivo mundial de servicios de esterilización por dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>), así como estudios de viabilidad e investigación, a las industrias farmacéutica, biotecnológica y de fabricación de dispositivos médicos.

La esterilización basada en NO<sub>2</sub> fue comercializada por primera vez por Noxilizer en 2012. Los clientes prefieren la esterilización por dióxido de nitrógeno por sus ventajas clave: temperatura ultrabaja (10 ° -30 ° C), requisitos mínimos de presión, sin residuos citotóxicos y tiempos de ciclo rápidos (2- 4 horas, incluida la aireación). La esterilización con NO<sub>2</sub> abre nuevas vías para la innovación de dispositivos médicos y se ha demostrado que es particularmente efectiva en la esterilización de jeringas prellenadas, productos combinados de medicamentos y dispositivos e implantes personalizados.

“Estamos muy entusiasmados con nuestra asociación con Sterigenics, ya que juntos podemos ampliar rápidamente la capacidad de esterilización de NO<sub>2</sub> para nuestros clientes”, afirma Lawrence Bruder, presidente y CEO de Noxilizer. “Los clientes de Noxilizer ahora tendrán instalaciones a gran escala para satisfacer sus necesidades de servicios por contrato, redundancia y volúmenes crecientes”.

“Sterigenics se compromete a proporcionar a nuestros clientes servicios de esterilización eficientes y modernos utilizando los procesos



más adecuados para sus productos específicos”, dice Philip Macnabb, presidente de Sterigenics. “Supervisamos regularmente las nuevas tecnologías y estamos entusiasmados de poder agregar procesamiento de NO2 a nuestro conjunto de ofertas”

Noxilizer espera tener los primeros sistemas de esterilización por NO2 en funcionamiento y en instalaciones seleccionadas de Sterigenics en los Estados Unidos y Europa para fin de año con instalaciones adicionales a seguir. Como parte del acuerdo, Sterigenics también ofrecerá servicios de consultoría de esterilización con dióxido de nitrógeno a sus clientes.

Los clientes también podrán beneficiarse de los servicios de prueba integrados disponibles a través de la empresa Nelson Laboratories de Sterigenics International. “Esta combinación única de tecnologías de esterilización de vanguardia, soporte de consultoría experto y servicios de prueba de servicio completo proporcionará a los clientes un soporte incomparable para que los productos lleguen al mercado de manera rápida y confiable”, dice Jeff Nelson, presidente de Nelson Labs.

“Sterigenics ha establecido un alto estándar para satisfacer las necesidades de sus clientes con las mejores tecnologías de esterilización disponibles”, concluyó Lawrence Bruder. “Noxilizer comparte este compromiso con la excelencia y esperamos trabajar con el equipo de Sterigenics International mientras continúan remodelando el mercado.”

### Sobre Sterigenics International LLC:

Sterigenics International LLC, junto con sus filiales, es un líder mundial en servicios de esterilización por contrato tercerizados, servicios de laboratorio, tecnologías gamma e isótopos médicos, y la única compañía de esterilización integrada verticalmente en el mundo.



Con operaciones en 51 ubicaciones en 13 países de América, Europa y Asia, Sterigenics ofrece servicios de esterilización e ionización por contrato para las industrias de dispositivos médicos, productos farmacéuticos, seguridad alimentaria y materiales de alto rendimiento. Su filial Nordion posiciona a Sterigenics como el mayor proveedor mundial de Cobalt-60 utilizado en el proceso de esterilización gamma, así como de isótopos médicos utilizados en el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades y cánceres.

A través de Nelson Labs, Sterigenics ofrece pruebas microbiológicas y analíticas y asesoría para ayudar a los clientes a desarrollar y mantener soluciones de esterilización en dispositivos médicos, tejidos / productos implantables, y campos farmacéuticos y biológicos. Sterigenics International LLC y sus filiales prestan servicios a más de 2.500 clientes en todo el mundo y es propiedad de las firmas de capital privado Warburg Pincus y GTCR. Obtenga más información sobre Sterigenics en [sterigenics.com](http://sterigenics.com), sobre Nordion en [nordion.com](http://nordion.com) y sobre Nelson Labs en [nelsonlabs.com](http://nelsonlabs.com). Sobre Noxilizer, Inc. : Noxilizer, Inc. proporciona un proceso de dióxido de nitrógeno a temperatura ultrabaja que ofrece muchos beneficios sobre los métodos tradicionales de esterilización y biodescontaminación. Noxilizer vende equipos de esterilización y biodescontaminación a fabricantes farmacéuticos, biotecnológicos y de dispositivos médicos. El equipo experto en microbiología y compatibilidad de materiales de Noxilizer está listo para asociarse para resolver los desafíos de esterilización en cada fase del proceso.

NOXILIZER, INC. TIENE OFICINAS EN LOS ESTADOS UNIDOS Y JAPÓN. PARA OBTENER MÁS INFORMACIÓN, VISITE: [WWW.NOXILIZER.COM](http://WWW.NOXILIZER.COM).

CONTACTO DE PRENSA DE STERIGENICS INTERNATIONAL LLC: PAUL MONLEZUN

ASESORES DE ASUNTOS PÚBLICOS 613-222-7184 [PAUL.MONLEZUN@PUBLICAFFAIRSADVISORS.COM](mailto:PAUL.MONLEZUN@PUBLICAFFAIRSADVISORS.COM) NOXILIZADOR

CONTACTO DE PRENSA: MAURA O. KAHN VICEPRESIDENTE DE DESARROLLO DE NEGOCIOS Y MARKETING

O (443) 842-4403 C (202) 744-6337 [MOKAHN@NOXILIZER.COM](mailto:MOKAHN@NOXILIZER.COM)



## Deterioro en la calidad de instrumental quirúrgico asociado a procesos de lavado y esterilización comparando diferentes marcas comerciales

FARM. VARGAS, MARIELA<sup>2</sup>; DRA. VALENTI, LAURA.<sup>3</sup> ; FARM. ESPECIALISTA CAPRA, VALERIA<sup>4</sup>

### Resumen

La Central de Esterilización cumple un papel fundamental en el cuidado del instrumental quirúrgico como responsable de los procesos de lavado, acondicionamiento y esterilización.

En este trabajo se analizaron dos marcas de instrumental quirúrgico, una de primera línea de origen alemán y otra de similares características de origen pakistaní, con el objetivo de determinar los efectos de los procesos de lavado y esterilización sobre el deterioro de las piezas de acero quirúrgico, sometiendo a todas las piezas de ambas marcas a las mismas condiciones de lavado y esterilización.

Se evaluó la funcionalidad de las piezas con test específicos para cada una, realizando cortes de evaluación a los 20, 40, 60 y 100 ciclos consecutivos de lavado y esterilización. Finalizados los 100 procesos sucesivos de las piezas se llevaron a cabo los ensayos de corrosión a las muestras.

En base a los resultados obtenidos mediante los ensayos realizados, pudimos concluir que los sucesivos procesos de lavado y esterilización no ocasionaron un deterioro significativo en las superficies y funcionalidad de las piezas evaluadas.

---

2 Mariela Vargas, Farmacéutica, Servicio de Farmacia Hospital Militar Regional Córdoba, Av. Cruz Roja Argentina 1114  
Tel:03514333223

3 Laura Valenti, Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de Físicoquímica, Córdoba, Argentina, valenti@fcq.unc.edu.ar / Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas CONICET, Instituto de investigaciones de Físicoquímica de Córdoba INFIQC. Córdoba. Argentina.

4 María Valeria Capra, Farmacéutica Especialista en Calidad y Esterilización, Encargada de Central de Esterilización Sanatorio Allende, Hipólito Irigoyen 384-Cba., Tel:03514261274, vcapra@sanatorioallende.com



Palabras clave

Acero inoxidable, calor húmedo, corrosión, instrumental quirúrgico, reprocesamiento.

## Introducción

La Central de Esterilización bajo la supervisión de un profesional farmacéutico debe establecer estrictos procedimientos de trabajo que permitan, no solo garantizar la esterilidad, sino además garantizar las buenas condiciones del instrumental.

Instrumentos quirúrgicos defectuosos o que no funcionan, podrían hacer la diferencia entre tener una cirugía exitosa y perder una extremidad u órgano, o la muerte del paciente. Otro inconveniente frecuente que compromete el éxito de una cirugía es el de infecciones asociadas a los instrumentos quirúrgicos, ya sea por el mal estado de los mismos y los inconvenientes que pueden ocasionar.

En cuanto a procesos de lavado, existen estudios realizados mediante microscopia electrónica de barrido, que demuestran la presencia de contaminación por biofilms en instrumental quirúrgico listo para su uso. Cuanto más compleja es la pieza mayor es la posibilidad de encontrar contaminación por presentar un desafío superior en el lavado.

Por otro lado, los procesos de esterilización producen cambios en las propiedades físicas de las piezas quirúrgicas, especialmente en el acero inoxidable. Siendo el calor húmedo el método de elección para el instrumental quirúrgico, es también uno de los más sensibles, teniendo la posibilidad de un secado defectuoso alojando restos de humedad favoreciendo a la corrosión. Además, pueden presentarse cambios de coloración y pérdida del filo de las piezas, lo cual generaría inconvenientes y demoras a la hora de requerir afilado o reposición de la misma.

Frente al evidente deterioro de las piezas quirúrgicas nos alertan en



cuanto a la necesidad de establecer una vida útil del instrumental, y el desarrollo de criterios para evaluar cuando retirar una pieza. Teniendo en cuenta que a mayor cantidad de reprocesos mayor será el deterioro de las piezas aumentando las fisuras y rasguños sobre la superficie, proporcionando además de esta forma espacios para el depósito y desarrollo de microorganismos.

En este trabajo analizaremos dos marcas de instrumental quirúrgico, una de primera línea de origen alemán y otra de similares características de origen pakistaní, con el objetivo de determinar los efectos de los procesos de lavado y esterilización sobre el deterioro de las piezas de acero quirúrgico, sometiendo a todas las piezas de ambas marcas a las mismas condiciones de lavado y esterilización. El estado final de cada instrumento se evalúa mediante ensayos de corrosión y test de funcionalidad específicos.

Objetivo: Determinar el efecto de los procesos de lavado y esterilización frente al deterioro del instrumental quirúrgico de acero inoxidable.

## Materiales y Métodos

Se adquirió instrumental quirúrgico de dos marcas diferentes, una de primera línea de origen alemán (Grupo A) y otra de origen pakistaní (Grupo B).

Se seleccionó el siguiente instrumental para estas pruebas: 2 tijeras, 2 pinzas Halstead, 2 porta-agujas de Hegar, 2 pinzas Kocher rectas y 2 pinzas de disección con dientes. La elección de estos materiales se debe a que normalmente son los de mayor uso y rotación en las instituciones de salud.

Se sometieron los 2 grupos a 20, 40, 60 y 100 ciclos continuos de lavado y esterilización. Las piezas fueron esterilizadas en un autoclave marca Matachana Mod: SC500, el ciclo seleccionado es específico para



instrumental a 134°C, 7 minutos de exposición, 2 atm de presión.

Para comenzar, se realizó un análisis macroscópico evaluando el estado general de cada pieza del modo en que provino de fábrica, teniendo en cuenta soldaduras, integridad del material, marcas, etc. A dicho material se le realizó un registro fotográfico inicial para tener como base para futuras comparaciones.

Se realizó una profunda inspección visual con la ayuda de una lupa de 5x. En los casos en que se detectó alguna anomalía se procedió a realizar una microscopia de 20x a los fines de dimensionar el daño.

Se evaluó el desgaste de las piezas con test específicos para cada una, realizando cortes de evaluación a los 20, 40, 60 y 100 ciclos consecutivos de lavado y esterilización. Se evalúan cambios en la superficie del instrumental, depósitos, decoloraciones y corrosiones. Se inspeccionan visualmente la superficie de los instrumentos para localizar grietas, roturas, deformaciones, signos de fatiga, desgaste y envejecimiento.

Se evaluó la funcionalidad de las piezas con test específicos para cada una, realizando cortes de evaluación a los 20, 40, 60 y 100 ciclos consecutivos de lavado y esterilización. Se determinaron los criterios para asegurar un óptimo estado, específico para cada tipo de pieza evaluada. Se emplearon diferentes tipos de material textil (vendas, compresas de algodón o rayón, tejido de algodón, etc.) de acuerdo con las características de las tijeras a comprobar.

Finalizados los 100 procesos sucesivos de lavado y esterilización de las piezas se llevan a cabo ensayos de corrosión a las muestras.

Prueba de la solución de sulfato de cobre: En un método standard para determinar la corrosión en instrumental quirúrgico. Este ensayo cubre generalmente el procedimiento y el criterio de evaluación para la resistencia a la corrosión de los instrumentos quirúrgicos que se reutilizan en cirugía y que están fabricados de acero inoxidable, si-



guiendo la norma ASTM F 1089 – 87, “Ensayos y Métodos Estándares para la Corrosión en Instrumentos Quirúrgicos”.

Prueba de hervido en agua destilada: Es realizada para evaluar la resistencia a la corrosión, que poseen los instrumentales quirúrgicos de acero inoxidable bajo ciertas condiciones, siguiendo la norma ASTM F 1089 – 87, “Ensayos y Métodos Estándares para la Corrosión en Instrumentos Quirúrgicos”. La prueba de ebullición se utiliza para detectar imperfecciones de la superficie, hierro libre u otros contaminantes de la superficie anódica en acero inoxidable.

Piezas alemanas	Observaciones	
<b>Tijera</b>	<b>20 ciclos</b>	No presenta cambios en la coloración de la superficie ni signos de rotura, grietas o deformaciones.
	<b>40 ciclos</b>	No presenta cambios en la coloración de la superficie ni evidencia de corrosión.
	<b>60 ciclos</b>	Presenta leve cambio de coloración en articulación y desgaste causado por la fricción metal-metal
	<b>100 ciclos</b>	La coloración de la pieza es uniforme, presenta evidencia de posible corrosión en articulaciones causado por el desgaste metal-metal
<b>Pinza con diente</b>	<b>20 ciclos</b>	No se observan cambios en la coloración, ni evidencia de desgaste en la superficie de la pieza ni en partes dentadas
	<b>40 ciclos</b>	No presenta cambios en la coloración de la pieza ni signos de desgaste o corrosión.
	<b>60 ciclos</b>	Se observa coloración uniforme en toda la superficie, sin evidencia de desgaste o corrosión
	<b>100 ciclos</b>	No presenta cambios en la coloración general de la pieza, sin presencia de grietas o fisuras, sin signos de envejecimiento o corrosión
<b>Porta aguja</b>	<b>20 ciclos</b>	Presenta un leve cambio de coloración en la zona de articulación, el resto de la pieza no presenta evidencia de desgaste o corrosión
	<b>40 ciclos</b>	La pieza en general conserva su color original y uniforme, se observan cambios en la coloración en articulación y desgaste por fricción
	<b>60 ciclos</b>	No se observan cambios en el estado general de la superficie de la pieza. Presenta cambios en la coloración de articulación y cremallera, toma un color gris oscuro.
	<b>100 ciclos</b>	No presenta cambios en la coloración de la superficie de la pieza, pero presenta cambios de coloración en articulación y cremallera, se observa desgaste por fricción metal-metal. Al abrir y cerrar produce ruido posiblemente por falta de lubricación



<b>Halstead</b>	<b>20 ciclos</b>	No se observan cambios en la coloración de la superficie de la pieza, no hay cambios en cremalleras ni partes dentadas.
	<b>40 ciclos</b>	Sin signos de desgaste o corrosión. No observa cambios en la coloración de la superficie de la pieza.
	<b>60 ciclos</b>	No se observan cambios en la coloración general de la pieza, no presenta cambios que evidencien envejecimiento o corrosión.
	<b>100 ciclos</b>	Se observa coloración uniforme en la superficie de la pieza, presenta poco cambio de coloración en articulación. Se observa marcas de desgaste por apertura.

**Tabla 1:** Resultados de test de desgaste de marca alemana

<b>Piezas pakistani</b>	<b>Observaciones</b>	
<b>Tijera</b>	<b>20 ciclos</b>	Se observan marcas de fábrica, coloración uniforme en toda la superficie sin cambios. No presenta signos de corrosión o envejecimiento.
	<b>40 ciclos</b>	No se observa modificación en la coloración de la superficie de la pieza. Presenta desgaste por fricción metal-metal en articulación con leve cambio de color
	<b>60 ciclos</b>	No se observan signos de corrosión o envejecimiento en la superficie de la pieza, presenta desgaste en la zona de articulación por contacto metal-metal

	<b>100 ciclos</b>	Se observa cambio de coloración en articulación con signos de desgaste por contacto metal-metal conjuntamente con marcas causadas por la apertura. El grabado se deterioró. La pieza en general no sufrió alteraciones en la coloración ni presenta signos de corrosión
<b>Pinza con diente</b>	<b>20 ciclos</b>	No se observan cambios de coloración en la superficie de la pieza, no presenta signos de desgaste o envejecimiento. No se observan modificaciones en partes dentadas
	<b>40 ciclos</b>	Sin modificaciones en el estado general de la pieza, no se observan signos de desgaste o envejecimiento.
	<b>60 ciclos</b>	Se observa leve cambio de coloración en la parte interna de la pieza, el estado general no indica signos de desgaste o corrosión. La parte dentada no presenta modificaciones
	<b>100 ciclos</b>	Se observa cambio de coloración en la superficie interna de la pieza, un tono gris oscuro leve. El resto no presenta cambios de coloración o signos de corrosión. No se observan modificaciones en partes dentadas



<b>Porta aguja</b>	<b>20 ciclos</b>	Se observa cambio de coloración en la zona de articulación de la pieza, toma un color gris oscuro. No se abre y cierra con facilidad. En general la pieza no modifica su coloración original
	<b>40 ciclos</b>	No se observan modificaciones en el color original de la pieza, en zona de articulación presenta cambio de coloración a gris oscuro.
	<b>60 ciclos</b>	En general la pieza no presenta cambios en la coloración original. Se observa signo de desgaste por fricción metal-metal y cambio de coloración en articulación.
	<b>100 ciclos</b>	Presenta cambio de coloración en articulaciones, se torna más oscura esa zona, se observa un punto de corrosión en la soldadura de unión en articulación. Se debe aplicar fuerza extra para cerrarlo.
<b>Halstead</b>	<b>20 ciclos</b>	No se observan cambios en la coloración o signos de corrosión. No presenta indicios de envejecimiento o grietas. El cierre no es uniforme.
	<b>40 ciclos</b>	No presenta cambios en la coloración general de la pieza. Sin signos de envejecimiento o desgaste. Cierre no uniforme
	<b>60 ciclos</b>	No se observan modificaciones en la coloración original de la pieza. Presenta leve signos de desgaste en articulación. Cierre no uniforme, solo
	<b>100 ciclos</b>	No se observan cambios en la coloración de la pieza, no presenta marcas de corrosión. Presenta signos de desgaste en articulación. Se observa una modificación en la parte dentada, no coinciden los dientes en el cierre. Presenta un ruido al abrir y cerrar que puede deberse a la falta de lubricación

**Tabla 2:** Resultados de test de desgaste marca pakistani

## Resultados y Discusión

En las tablas 1 y 2 se presentaron los resultados obtenidos en los test de desgaste de la marca alemana y pakistani respectivamente. Los test de corte se realizaron utilizando compresas rectilíneas descartables dispuestas de manera doble (cuatro capas de gasa rectilínea) y tela no tejida de 40 gr dispuesta en cuatro pliegues. Los resultados se expresan en la tabla 3.



Piezas	Resultado		
	Ciclos	Cumple	Observaciones
Tijera alemana	20 ciclos	Cumple	Se realizan 3 cortes sin interrupción. Se observan cortes uniformes sin enganchar o rasgar el tejido.
	40 ciclos	Cumple	El corte se observa levemente deteriorado pero cumple con las especificaciones cortando 2/3 de la hoja
	60 ciclos	Cumple	Cumple con las especificaciones cortando con 2/3 de la hoja. Realiza 3 cortes sin interrupción.
	100 ciclos	Cumple	Se observa un corte uniforme sin enganchar o rasgar el tejido, cumple cortando con 2/3 de la hoja.
Tijera pakistani	20 ciclos	Cumple	Cumple con las especificaciones cortando con 2/3 de la hoja. Realiza 3 cortes sin interrupción, pero se observan las hojas dobladas, con espacio entre ellas.
	40 ciclos	No cumple	Se observa el corte deteriorado, se engancha el tejido. No realiza 3 cortes sin interrupción. Puede observarse espacio entre las hojas lo cual dificulta su funcionalidad.
	60 ciclos	No cumple	La pieza no cumple con las especificaciones, se observa pérdida de funcionalidad agravándose a medida que aumentan los procesos. Solo 1/3 de la hoja realiza el corte.
	100 ciclos	No cumple	Se observa el corte deteriorado, la pieza perdió totalmente su funcionalidad. Las hojas doblan el tejido pero no lo corta, solo 1/3 de la tijera realiza el corte.

Tabla 3: Resultados de test de funcionalidad de tijeras

Los resultados de funcionalidad específicos para cada pieza se presentan en las tablas 4, 5 y 6.

Pieza	Cumple	Observaciones
Pinza con diente alemana	Cumple	Concluidos los 100 procesos, la pieza no presentó modificaciones en su estructura general. Las ramas cierran correctamente, no se desplazan lateralmente. Los dientes están intactos y afilados, encajan con precisión cuando cierran. No requiere de fuerza extra para cerrar la pinza lo que permite un manejo delicado.
Pinza con diente pakistani	Cumple	Concluidos los 100 procesos, la pieza no presento modificaciones en su estructura general, no presento signos de deterioro ni envejecimiento solo una leve coloración gris oscura en el interior. Las ramas cierran correctamente, no se desplazan lateralmente. Los dientes son simétricos, están intactos y afilados, encajan con precisión sin enganchar al cerrar. Comparada con la marca Alemana requiere aplicar una fuerza mayor para realizar el cierre.

Tabla 4: Resultados de funcionalidad pinza de disección con dientes



Pieza	Especificaciones	Cumple	Observaciones
Porta-aguja alemán	Test de sutura	Cumple	Cumple con el test de sutura, la sutura no se desliza por la boca del porta-aguja cuando se le aplica una fuerza de aproximadamente 2 kg
	Test de cierre	Cumple	Cumple con el test de cierre, al soltar una de las ramas las bocas se juntan sin aplicar ninguna fuerza extra para lograr el cierre.
Porta-aguja pakistani	Test de sutura	Cumple	Cumple con el test de sutura, al aplicar una fuerza aproximada de 2 kg la sutura no se desliza por la boca de la pieza
	Test de cierre	No cumple	No cumple con el test de cierre, las bocas no se juntan al soltar la rama, se debe aplicar fuerza de cierre para lograr juntarlas.

Tabla 5: Resultados de test de funcionalidad de porta-agujas

Pieza	Especificación	Cumple	Observaciones
Halstead alemana	Perforación de bolsa	No cumple	Al realizar el ensayo con la bolsa de polietileno llena de agua una de las ramas de la pieza perfora la bolsa
	Perforación de papel	Cumple	No perfora ninguna de las dos láminas de papel con las que se realizó el ensayo. Se observa por la marca que queda en la hoja, que la presión que ejercen los dientes de la pinza es uniforme en toda la superficie de contacto.
Halstead pakistani	Perforación de bolsa	No cumple	Ambas ramas de la pinza perforan la bolsa de polietileno llena de agua.
	Perforación de papel	Cumple	Al realizar el ensayo no se observa perforación de las láminas de papel por acción de las ramas. Por la marca que queda en la lámina se evidencia que la presión ejercida por la pinza no es uniforme, aplica mayor presión sobre la punta de la pinza.

Tabla 6: Resultado de test de funcionalidad de pinzas halstead

Mediante la prueba de solución de sulfato de cobre se observó un cambio de coloración en la superficie del porta-agujas, marca pakistani, en la parte superior de la unión de ambas. En la pinza de disección con dientes de origen pakistani, en la soldadura de la pieza, se observó un cambio de coloración en este caso de mayor intensidad indicando presencia de



corrosión. En el resto de las piezas no se observó ningún cambio de coloración como presencia de corrosión.

Luego del ensayo de hervido en agua destilada solo una de las piezas, la pinza de disección con dientes de origen pakistaní, presentó cambio de coloración indicando la corrosión en la zona de la soldadura de ambas ramas, como lo muestra la siguiente figura. En el resto de las piezas no se observó cambio de coloración o evidencia de corrosión.

Durante la evaluación de las piezas, luego de los procesos de esterilización se detectaron manchas en los pouch y la superficie de las piezas, lo cual evidencia presencia de impurezas en el vapor de esterilización proveniente de la mala calidad del agua de alimentación del equipo. Si bien este tipo de impurezas genera un deterioro en el instrumental quirúrgico, las manchas fueron temporales ya que, desaparecían luego del lavado. Pero en otros casos, ciertas impurezas se depositan en las piezas, y si acumulan con el paso del tiempo obteniendo como resultado el deterioro del instrumental que da lugar a la corrosión del instrumental.

## Conclusiones

A la hora de adquirir instrumental quirúrgico es fundamental que el farmacéutico especialista participe de la gestión de compra, a fin de poder verificar las características de los materiales. Es quien conoce sobre las condiciones a las cuales se van a someter las piezas en cada proceso. Tiene los conocimientos para analizar las especificaciones del fabricante y evaluar si en la institución se disponen de los métodos necesarios para brindar el correcto acondicionamiento que esas piezas requieren. De lo contrario, puede sugerir algún método alternativo que cumpla con las recomendaciones del fabricante. Es necesario verificar los agentes de limpieza recomendados y la disponibilidad de los mismos. En ocasiones la falta de consulta ha resultado en



productos médicos que no pueden ser descontaminados y procesados correctamente.

En base a los resultados obtenidos mediante los ensayos realizados, podemos concluir que los sucesivos procesos de lavado y esterilización no ocasionaron un deterioro significativo en las superficies y funcionalidad de las piezas evaluadas. Si bien las piezas de origen pakistaní no cumplieron con muchos de los ensayos de funcionalidad, ello no se considera asociado a lavado y esterilización sino a defectos de fábrica, dado a que las piezas que no cumplían con las especificaciones no lo hacían desde la evaluación inicial de funcionalidad previa a la realización de los ciclos. Solo una de las piezas de origen pakistaní presentó rastros de corrosión en su superficie, en el resto de las piezas no se observaron rastros significativos de envejecimiento o deterioro. Las piezas con uniones metal-metal, presentaron desgaste por fricción, pero se lo considera normal por el uso de la pieza, si bien existe un cambio de coloración en esas zonas no hay evidencia de corrosión luego de los ensayos realizados. En cuanto al filo de las tijeras, se ve deteriorado a medida que aumenta el procesamiento de las piezas. Si bien la tijera marca pakistaní presentó defecto de fábrica en una de sus hojas, el filo se deteriora progresivamente conforme avanza la cantidad de ciclos de igual manera que la tijera de marca alemana.

El instrumental quirúrgico de buena calidad mejora la seguridad quirúrgica. Cuando las piezas no son procesadas, acondicionadas y esterilizadas apropiadamente, con el tiempo se verán deterioradas y su superficie presentará fisuras ideales para el desarrollo de microorganismos e ingreso de partículas dando lugar a la corrosión de la pieza. Este trabajo demuestra que mediante sencillos ensayos y observación macroscópica, es posible detectar con relativa facilidad algunas irregularidades en la funcionalidad del instrumental quirúrgico, evitando futuras complicaciones en el sitio quirúrgico.



En base a los resultados obtenidos en el desarrollo de este trabajo, teniendo en cuenta la inversión que requiere la compra de instrumental de calidad alemana, resulta recomendable adquirirlo para el uso en quirófano donde los procedimientos son de mayor complejidad requiriendo instrumentos más precisos y de mejor calidad. En cambio, para otros usos como consultorios externos o cajas de curaciones la compra de instrumental de marca pakistaní puede resultar apropiada teniendo en cuenta que en estas áreas el cuidado del instrumental es escaso y la pérdida de las piezas es frecuente, lo que no justifica una inversión importante.

## Bibliografía

ASTM F 1089, "STANDARD TEST METHOD FOR CORROSION OF SURGICAL INSTRUMENTS" AMERICAN NATIONAL STANDARD. PHILADELPHIA: ASTM INTERNATIONAL 2018.

HORAK, CELINA Y OTROS: "MANUAL DE MICROBIOLOGÍA APLICADA A LAS INDUSTRIAS FARMACÉUTICA, COSMÉTICA Y DE PRODUCTOS MÉDICOS" SECCIÓN II, Bs As, ARGENTINA, 2011

ALDER, V. G Y SIMPSON, R: "PRINCIPIOS Y PRÁCTICAS DE DESINFECCIÓN, CONSERVACIÓN Y ESTERILIZACIÓN", 2ª EDICIÓN CAPÍTULO 18: ESTERILIZACIÓN POR CALOR. PUBLICACIONES CIENTÍFICAS DE BLACKWELL; OXFORD, 1992

WINFRIED MICHELS "CONSERVATION OF THE FUNCTIONALITY OF ARTICULATED SURGICAL INSTRUMENTS THROUGH SPECIFIC CARE" WARBURG, ALEMANIA. FORO PANAMERICANO, 2016.

ISO 7151 "INSTRUMENTOS QUIRÚRGICOS ARTICULADOS NO CORTANTES. REQUISITOS GENERALES Y MÉTODOS DE ENSAYO", 1988.

ALESSANDRA NOGUERIA PORTO Y OTROS: "EFFECT OF REPEATED STERILIZATION CYCLES ON THE PHYSICAL PROPERTIES OF SCALING INSTRUMENTS: A SCANNING ELECTRON MICROSCOPY STUDY" JOURNAL OF INTERNATIONAL ORAL HEALTH 2015;



7(5):1-4

MELO COSTA, D Y OTROS: "EVALUATION OF STAINLESS STEEL SURGICAL INSTRUMENTS  
SUBJECTED TO MULTIPLE USE/PROCESSING" INFECTION DISEASE & HEALTH (2018)  
23 3-9.

BATISTA MENDEZ, G Y OTROS. "INFLUENCE OF DRILLING MATERIALS: WEAR,  
DEFORMATION AND ROUGHNESS AFTER REPEATED DRILLING AND STERILIZATION"  
IMPLANT DENT (2014), 23(2):188-94.

L'HOCINE YAHIA: "THE EFFECTS OF STEAM STERILIZATION ON STAINLESS STEEL  
INSTRUMENTS". PRESENTATION 11TH WORLD STERILIZATION CONGRESS, 2010, SAO  
PAULO, BRAZIL.