



Marzo, 2022.

MEDICAMENTOS TERMOLÁBILES Y CADENA DE FRÍO

1. Buenas Prácticas en Farmacia (FIP/OMS- ANMAT)

Los servicios y sistemas sanitarios de todo el mundo están cambiando. Las Farmacias y los Farmacéuticos, como parte integral de estos sistemas de salud, necesitan adaptarse al cambio y avanzar para satisfacer las necesidades subyacentes.

La sociedad está más formada e informada en temas relacionados con la salud, por lo que demanda servicios de calidad y eficientes. La situación económica actual, junto con el envejecimiento generalizado de la población, hacen que sea fundamental optimizar recursos y obtener el máximo valor posible de cualquier intervención sanitaria. Por ello, Farmacéuticos, Médicos, Enfermeros y otros profesionales de la salud comparten la misión de garantizar un uso seguro, responsable, efectivo y eficiente de los servicios, intervenciones sanitarias, medicamentos y productos médicos, teniendo como objetivo optimizar los resultados en salud.

Además, la naturaleza cada vez más compleja y diversa de las funciones de los Farmacéuticos en los sistemas de salud y en la salud pública, demanda un continuo mantenimiento de sus competencias como profesionales sanitarios con experiencia y habilidades actualizadas. *El presente y el futuro profesional de la Farmacia están ligados a la provisión de servicios centrados en el paciente.*

En virtud de este contexto, la Federación Internacional de Farmacia (FIP) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), en sus *Directrices Conjuntas FIP/OMS sobre Buenas Prácticas en Farmacia: Estándares para la calidad de los Servicios Farmacéuticos*, tienen por misión orientar a las organizaciones profesionales farmacéuticas nacionales sobre el desarrollo de sus directrices nacionales sobre las buenas prácticas en Farmacia.

El objetivo de estas directrices es ofrecer una descripción de la manera mediante la cual los Farmacéuticos pueden mejorar el acceso a la atención sanitaria, la promoción de la salud y el uso de los medicamentos y productos médicos en beneficio de los pacientes. El elemento fundamental es el compromiso de la

profesión Farmacéutica a nivel mundial para promover la excelencia en el ejercicio profesional en beneficio de las personas a las que prestan servicio.

Buenas Prácticas en Farmacia: Definición (FIP/OMS)

Las buenas prácticas en Farmacia son aquellas que responden a las necesidades de las personas que utilizan los Servicios Farmacéuticos para ofrecer una atención óptima y basada en la evidencia.

Bajo las directrices de la FIP/OMS, se plantean cuatro ejes de funciones esenciales de los Farmacéuticos:

1. Preparar, obtener, almacenar, asegurar, distribuir, administrar, dispensar y eliminar medicamentos

- 2. Ofrecer una gestión eficaz de los tratamientos farmacológicos
- 3. Mantener y mejorar el ejercicio profesional
- 4. Ayudar a mejorar la eficiencia del sistema de salud y la salud pública

Para el objetivo de este módulo, nos centraremos en el punto 1 ampliando información en referencia a las “Buenas Prácticas Farmacéuticas en la Farmacia Oficial” establecidas según el marco regulatorio de nuestro país, bajo la supervisión de la *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)*.

Misión de la Práctica Farmacéutica

La misión de la práctica Farmacéutica es desarrollar, elaborar, conservar, dispensar, administrar y contribuir en la administración y seguimiento en el uso del medicamento, además de suministrar otros productos y servicios para el cuidado de la salud, ayudando a la sociedad a emplearlos de la forma adecuada.

ACTIVIDADES ORIENTADAS AL MEDICAMENTO (Materias primas y envases, Medicamentos, Productos Sanitarios)	ACTIVIDADES ORIENTADAS AL PACIENTE		
Evaluación de la procedencia y adquisición	Dispensación	Intervención Farmacéutica	Cooperación en los resultados de la Farmacoterapia
Custodia, Almacenamiento, Conservación	Preparación de medicamentos, magistrales, oficiales y oficinales	Educación Sanitaria	
Devolución, descarte o destrucción de medicamentos. Eliminación de residuos patogénicos.		Farmacovigilancia	

- *Evaluación de la procedencia y adquisición:*

El Farmacéutico debe garantizar la calidad y legitimidad de los productos que dispense asumiendo la responsabilidad técnica por la adquisición a proveedores habilitados por la autoridad sanitaria. El Farmacéutico debe además cooperar en la detección y denuncia de medicamentos ilegales y de medicamentos con problemas de calidad o efectividad.

- *Custodia, almacenamiento y conservación:*

La Farmacia debe constar con instalaciones y condiciones adecuadas para el almacenamiento, custodia y conservación de medicamentos y productos sanitarios. FIP/OMS

El Farmacéutico debe asegurar las condiciones de almacenamiento y conservación adecuadas, manteniendo en caso necesario las condiciones especiales de almacenamiento de aquellos que así lo requieran (cadena de frío, medicamentos controlados, etc.) e instrumentar los mecanismos para detectar fechas de vencimiento previos al acto de dispensación. Asimismo, el Farmacéutico debe tener bajo su cuidado todos los medicamentos, materias primas y productos sanitarios disponibles en su farmacia, acorde a las normativas vigentes.

- *Descarte, destrucción, devolución:*

El Farmacéutico debe evitar la adquisición y dispensación de medicamentos y productos para la salud que presenten alteraciones no indicadas expresamente en sus rótulos y/ o prospectos. Se considera que la detección de cambios en el aspecto de los medicamentos o sus envases pueden ser evidencia de una posible inestabilidad o alteración en su composición. Se deben observar:

- Cambios en caracteres físicos como modificaciones de color u olor, coberturas deterioradas, cápsulas rotas, aparición de precipitados, separación de emulsiones, polvos que no se reconstituyen adecuadamente, entre otros.

- Alteraciones en el envase primario como pérdida del contenido del envase, deterioro de su aspecto, adulteraciones de fecha de vencimiento, lote y partida o sobre rotulación de los mismos

- Alteraciones en el envase secundario, como toda evidencia que permita suponer una mala conservación, fallas de impresión, adulteraciones o sobre rotulaciones de fecha de vencimiento lote o partida.

Comprobadas las irregularidades, el Farmacéutico deberá abstenerse de dispensar estos medicamentos e informar de inmediato a la autoridad competente sobre las anormalidades observadas o sospechadas. Deberá cumplir con los retiros del mercado indicados por la autoridad sanitaria pertinentes e instrumentar los mecanismos necesarios para la devolución o la correcta eliminación de los medicamentos, materias primas y productos sanitarios, acorde a la legislación vigente.

2. Medicamentos Termolábiles y Cadena de Frío (CF)

Los **medicamentos termolábiles**, susceptibles a temperaturas superiores a 8°C, constituyen actualmente una parte fundamental de la Guía Farmacoterapéutica (GFT) de las Instituciones de Salud públicas/privadas. Las condiciones de almacenamiento y conservación establecidas por el fabricante y descritas en la ficha técnica garantizan tanto la estabilidad como el mantenimiento de la eficacia y la

seguridad de estos fármacos hasta la fecha de caducidad, imprescindible para asegurar su actividad farmacológica. Para ello, es preciso:

- Mantenerlos en un lugar fresco (2°C a 8°C) y seco
- Preferiblemente dentro de su embalaje original para preservarlo de la luz, desde su fabricación hasta el momento de su administración

Con motivo del calor, los medicamentos termolábiles, se pueden descomponer o desnaturalizar, perdiendo sus propiedades originales, pudiendo afectar a la seguridad de los mismos. Mientras que, las bajas temperaturas pueden facilitar el deterioro de algunos materiales plásticos, o la formación de flóculos o gránulos, por ejemplo, en ciertas vacunas. Las propiedades de los medicamentos se ven modificadas en grado variable según la temperatura alcanzada y el tiempo de permanencia a dicha temperatura.

Las propiedades del medicamento que podrían verse afectadas y sus consecuencias son:

- *Químicos*: pueden producirse diversas reacciones (oxidación, reducción, hidrólisis, evaporación de disolventes, destrucción de sustancias...).
- *Físicos*: pueden alterar las propiedades originales (apariciencia, uniformidad...).
- *Terapéuticos*: pueden modificarse los efectos terapéuticos de los medicamentos.
- *Toxicológicos*: pueden producirse cambios en la toxicidad al ser posible la formación de productos tóxicos.
- *Microbiológicos*: favorecen la proliferación de microorganismos.

La **cadena de frío (CF)**, es el conjunto de procesos de tipo logístico que permiten mantener la temperatura de conservación de los medicamentos dentro del rango estipulado en ficha técnica desde el momento de su fabricación hasta su administración, con el fin de conservar sus propiedades originales. Se distinguen dos subtipos: "Cadena fija" (cámaras frigoríficas, frigoríficos/heladeras, congeladores) y "Cadena móvil" (vehículos refrigerados, neveras/heladeras portátiles, contenedores isotérmicos, acumuladores).

El mantenimiento de la CF durante todo el proceso de almacenamiento y distribución es una responsabilidad compartida por el laboratorio y las empresas dedicadas a la logística del transporte. Una vez el medicamento es recepcionado por el Servicio de Farmacia, la legislación vigente establece que su custodia, conservación y dispensación es responsabilidad de dicho servicio.

Las roturas de la CF comprometen la estabilidad (propiedades fisicoquímicas), la eficacia (velocidad de degradación) y la seguridad de los medicamentos (compuestos tóxicos) en un grado variable en función de las características del fármaco, la temperatura registrada y el tiempo que haya estado expuesto a esa temperatura. Las consecuencias potenciales sobre el paciente, de la administración de un medicamento cuyas condiciones de conservación no han sido las adecuadas, pueden ser muy variables.

El potencial impacto tanto clínico como económico que supone la pérdida de este conjunto de medicamentos hace necesario disponer de un protocolo de actuación que contemple todos los procesos involucrados en su gestión.

3. Intervención Farmacéutica ante la rotura de la Cadena de Frío (CF)

En la práctica diaria se pueden producir situaciones inesperadas (fallo eléctrico, avería de los sistemas de almacenamiento, transporte inadecuado, error en las condiciones de conservación, etc.) que rompen la CF. Es competencia del Farmacéutico garantizar en todo momento el mantenimiento de la CF de los medicamentos termolábiles y establecer pautas de actuación cuando se presentan incidencias inesperadas.

En virtud de esto, se recomienda la elaboración por parte del Farmacéutico de protocolos normalizados de actuación que contemplen los procesos de recepción, almacenamiento y distribución de estos fármacos, así como la gestión de las posibles incidencias en la CF. Idealmente, estos protocolos deberían contener información sobre las temperaturas de conservación recomendadas en ficha técnica y los datos de estabilidad disponibles a distintas temperaturas de todos los medicamentos termolábiles.

Ejemplo Protocolo de Actuación:

ROTURA DE LA CADENA DE FRÍO PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO		Fecha
		Validez
		01/01/11

Todas las neveras deben disponer de un sensor de temperatura o de una sonda de control de temperatura.

Diariamente se comprueba la temperatura de las neveras a las 08:00h por una Auxiliar de Farmacia que registra que es correcta.

Si alguna temperatura está $>8^{\circ}\text{C}$ se avisa al farmacéutico que descarga la monitorización de temperaturas y valora la incidencia.

Si la temperatura ha estado 8°C - 12°C por un periodo < 8 horas no se hace nada.

Si la temperatura de la nevera ha sido $>12^{\circ}\text{C}$ o >8 hora se pone en marcha el protocolo de actuación.

1. Anotar la incidencia, indicando temperatura alcanzada y tiempo.
2. Hacer un listado de medicamentos, cantidad e inmovilizar los envases afectados.
3. Revisión de la estabilidad de cada uno de ellos.
4. Etiquetar todos los medicamentos afectados de categorías A, B y C con una etiqueta que indica

Nota de seguridad
Este medicamento estuvo fuera de nevera ... horas el día
No afecta a su actividad

5. Valorar los de categoría D según datos concretos y tipo de medicamentos
6. Desechar los de categoría E. Las vacunas, a pesar de su estabilidad se desecharan siempre.
7. Contactar con los laboratorios si se ha visto afectada alguna especialidad que depende del lote de fabricación.

Categoría	Estabilidad $>8^{\circ}\text{C}$	Actuación
A	Estable ≥ 1 mes (28 días) a 25°C	Etiquetar
B	Estable ≥ 1 semana (7 días) a 25°C	Etiquetar
C	Estable $\geq 48\text{h}$ a 25°C	Etiquetar
D	Estable $<48\text{h}$ a 25°C	Valorar cada caso
E	No estable fuera de nevera ($>8^{\circ}\text{C}$)	Desechar
F	Estabilidad depende del lote	Consultar laboratorio

8. Las roturas de stock afectan al medicamento de forma acumulativa. Si un medicamento se ha visto afectado por una rotura de cadena de frío anterior, se debe consultar al laboratorio fabricante sobre la actitud a seguir.

En líneas generales, si bien no se pueden establecer pautas que apliquen a todas las especialidades farmacéuticas, se recomienda:

- Registrar hora de inicio del incidente, temperatura alcanzada y duración. Mantener cerrado el refrigerador, ya que el mismo puede mantener por un tiempo la temperatura interior siempre

que permanezca cerrado, motivo por el cual es conveniente disponer de un termómetro de lectura externa.

- Registrar tipo, nombre y lotes de las especialidades afectadas.
- Inmovilización de stocks: No se utilizarán los lotes afectados hasta que haya sido comprobada su efectividad.
- Constatar mediante ficha técnica/ datos de estabilidad (a distintos tiempos y temperaturas) de cada especialidad y/o laboratorio titular de las mismas la estabilidad de cada especialidad afectada.
- Aspecto físico de los productos: Por ejemplo, en el caso de las vacunas, es importante que el personal responsable de la vacunación conozca cómo se modifica el aspecto de las mismas al alterarse la temperatura y durante cuánto tiempo se mantiene su termoestabilidad.

4. *Sistemas de almacenamiento de especialidades farmacéuticas termolábiles*

- ❖ Cámaras frigoríficas: En general, las cámaras frigoríficas se utilizan para el almacenamiento cuando el volumen medio del stock de medicamentos es elevado, suelen necesitarse en las Industrias Farmacéuticas, Almacenes de Distribución y Servicios de Farmacia Hospitalaria.
- ❖ Frigorífico o Heladera: Permite el almacenamiento de stocks más pequeños, suele usarse en unidades clínicas de hospitalización y en farmacias comunitarias. Para asegurar su buen funcionamiento es imprescindible que el aparato reúna una serie de requisitos:

a) Estar dotado de termostato (entre +2°C y +8°C).

b) Estar ubicado alejado de toda fuente de calor como radiadores, estufas, entre otros.

c) Se deben respetar una serie de recomendaciones, que resultan fundamentales para su correcto empleo dentro de la cadena de frío:

1.- El frigorífico/heladera debe estar situado a unos 15 cm de distancia con respecto a la pared, para permitir que el calor se disperse, e instalado sobre una base debidamente nivelada.

2.- Debe estar conectado a la red general, con toma de tierra, no a derivaciones, para evitar desconexiones accidentales.

3.- La puerta deberá abrirse solamente las veces necesarias.

4.- Es conveniente que se disponga de un enchufe de seguridad para evitar la desconexión fortuita, así como instalar mensajes de advertencia de no desconexión de la red eléctrica bajo ningún concepto.

5.- Colocar en los últimos estantes del frigorífico/heladera botellas llenas de agua salada o de suero fisiológico, ya que funcionan como acumuladores de frío y ayudan a estabilizar la temperatura interna; en caso de corte de electricidad pueden mantener el frío durante 6-12 horas, siempre y cuando el frigorífico/heladera no se abra durante este tiempo.

6.- No ocupar más de la mitad del espacio disponible y dejar espacios vacíos entre los envases, con el fin de permitir la circulación de frío. Los medicamentos no deberán contactar con las paredes del

frigorífico/heladera por la posibilidad de congelación (se aconseja una separación mínima de 4 cm de la pared).

7.- No colocar nada de peso en la puerta ni en los estantes inferiores, para evitar el desajuste del cierre.

8.- No colocar bebidas, ni comida, ni otros productos ajenos a los propios de la farmacia.

9.- Es conveniente que las puertas sean de cristal, con el fin de visualizar su interior, y que las mismas sean de palanca, para que aseguren el cierre.

- ❖ Congelador: En caso de ubicarse dentro de la heladera, el cumulo de escarcha disminuye la capacidad frigorífica. Por tanto, cuando el grosor de la capa de hielo supere los 5 mm, deberá procederse a su descongelación.
- ❖ Acumuladores de frío: Son un elemento imprescindible en el transporte y almacenamiento de especialidades farmacéuticas termolábiles.

Durante el transporte de medicamentos termolábiles, los acumuladores de frío deben estar envueltos por materiales que absorban la humedad y no deben estar en contacto con las especialidades farmacéuticas, para evitar su congelación.

Se pueden emplear en caso de avería de la heladera portátil o del congelador. Cuando se utilicen a causa de una avería en la heladera portátil, los acumuladores de frío se ubicarán alrededor de las paredes interiores de la misma, evitando el contacto directo con las especialidades farmacéuticas almacenadas.

Por último, hay que tener en cuenta que antes de colocar los acumuladores de frío en el congelador, es conveniente mantenerlos durante unas horas en el frigorífico/heladera. Y una vez en el congelador, se deben mantener un mínimo de dos días antes de su utilización; colocándose en la base del congelador, de manera que no se apilen unos sobre otros.

- ❖ Neveras o heladeras portátiles: La mayoría suele estar fabricada con revestimiento externo de plástico o fibra de vidrio, revestimiento interior de polietileno o poliestireno y material aislante de poliuretano. Empleados para asegurar la cadena de frío durante el transporte.
- ❖ Cajas isotérmicas o contenedores de aislamiento térmico: Éstas por lo general son de poliestireno o tienen revestimiento exterior o interior de cartón y material aislante de poliuretano. Empleados para asegurar la cadena de frío durante el transporte.

5. Conservación de Vacunas

5.1- Consideraciones Generales

Las vacunas son productos biológicos termolábiles que se deben conservar entre +2º C y +8º C.

Temperaturas superiores pueden producir:

- Pérdida de actividad (con efecto acumulativo)
- Inactivación (irreversible)
- Cambios de aspecto (necesidad de controles)

A una temperatura dada, la velocidad a la que cae la potencia depende en gran medida de factores tales como la naturaleza de los excipientes, las cepas de las vacunas, la humedad residual o la técnica de liofilización.

La pérdida de potencia es variable y depende de los umbrales de temperatura alcanzados, así como el tiempo de permanencia de las vacunas expuestas a dichas temperaturas.

En general, periodos cortos de tiempo, no afectan sensiblemente al producto, siendo acumulativo, mientras que temperaturas inferiores provocan inactivación (quíntuple, DPT, antitetánica, antigripal, hepatitis B). Algunas veces sin modificación visible del aspecto.

La cinética de inactivación de las vacunas depende de múltiples factores, la temperatura máxima o mínima alcanzada, el tiempo de la excursión a temperaturas fuera de rango, la humedad o la luz en vacunas fotosensibles, las vibraciones, etc.

En resumen, fuera de su entorno de conservación ideal las vacunas pueden sufrir las siguientes alteraciones:

1. Pérdida de eficacia

- Pérdida acumulativa e irreversible de la potencia inmunogénica
- La pérdida de eficacia depende del umbral alcanzado, del tiempo de exposición y de si el preparado se encuentra liofilizado o reconstituido

2. Cambios en la seguridad

- Toxicidad de los productos de degradación
- Aumento de la reactogenicidad local de las vacunas

3. Reducción del periodo de validez

5.2- Consideraciones sobre Termoestabilidad

Las vacunas pueden diferenciarse por su termoestabilidad, teniendo en cuenta que no solo las temperaturas elevadas producen daño, también lo hacen las temperaturas inferiores a 0°C (punto de congelación).

Tolerancia de las vacunas a la temperatura:

Vacunas atenuadas (virus vivos)

- Toleran temperaturas bajas
- Los virus atenuados se deterioran con gran rapidez cuando dejan de estar refrigerados

Vacunas inactivadas o recombinantes y vacunas combinadas

- Toleran períodos de tiempo con temperaturas superiores a 8°C
- El hidróxido de aluminio como potenciador para producir la inmunidad protectora precipita a congelación

5.3- Tabla orientativa Termoestabilidad de Vacunas

- Anexo I. Fuente: Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles.

5.4- Consideraciones generales Vacunas COVID-19

- Anexo II. Fuente: Organización Mundial de la Salud (OMS). Vacunación frente a la COVID 19: Guía de suministro y logística 2021.

5.5- Compendio material informativo

- Anexo III. Fuente: Organización Panamericana de la Salud. Inmunización.



- Anexo IV. Fuente: Organización Panamericana de la Salud. Inmunización.

Recomendaciones generales para almacenamiento de vacunas en los refrigeradores de las Unidades de Salud

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE SALUD- BOLETIN DE INMUNIZACIÓN

- Anexo V. Fuente: Organización Panamericana de la Salud. Inmunización.

Transporte de vacunas en neveras portátiles y termos

- Anexo VI. Fuente: Instituto para el uso seguro de los medicamentos, ISMP- España. Ministerio de Sanidad España.

Recomendaciones
para utilizar con seguridad
las vacunas frente a la COVID-19



Bibliografía consultada:

- Federación Internacional Farmacéutica, FIP. Buenas Prácticas en Farmacia. Directrices conjuntas FIP/OMS sobre Buenas Prácticas en Farmacia: Estándares para la calidad de los servicios farmacéuticos. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/GPP-guidelines-FIP-publication-ES-2011.pdf>
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, España. Buenas Prácticas en Farmacia Comunitaria en España. <https://www.farmaceuticos.com/wp-content/uploads/2019/09/Buenas-Practicas-Profesionales.pdf>
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT. http://www.anmat.gov.ar/fna/buenas_practicas_farmac_farmacia_oficial.pdf
- I. Ricote-Lobera, B. Santos-Mena, S. Fraile-Gil, B. Ortiz-Martín, F. J. Hidalgo-Correas, B. García-Díaz. Medicamentos termolábiles: intervención farmacéutica como garantía del mantenimiento de la cadena del frío. SCIELO. Revista de Farmacia Hospitalaria; Vol.38 Num. 3; Mayo- junio 2014.
- Organización Panamericana de la Salud, OPS. <https://www.paho.org/es/inmunizacion/cadena-frio>
- Organización Mundial de la Salud. Vacunación frente a la COVID 19: Guía de suministro y logística, 2021.
- Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. VACUNACIÓN SEGURA: Cadena de frío “Manual de almacenamiento de las vacunas para el Nivel Operativo”, 2013.
- L. Periañez Parraga, A. Gómez-Lobón, I. Gamón Runnenberg, R. Seco Melantuche, O. Delgado Sánchez, F. Puigventós Latorre. Medicamentos termolábiles. Protocolo de actuación en la rotura de la cadena de frío. EL SEVIER. Revista de Farmacia Hospitalaria; Vol.35 Num. 4; Julio- agosto 2011.