



ORIGINALES

Medicamentos termolábiles: intervención farmacéutica como garantía del mantenimiento de la cadena del frío

I. Ricote-Lobera¹, B. Santos-Mena¹, S. Fraile-Gil², B. Ortiz-Martín¹, F. J. Hidalgo-Correas² y B. García-Díaz³

¹Residente de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España. ²FEA Farmacia. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España. ³Jefe de Servicio. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España.

Resumen

Objetivo: Determinar si el farmacéutico puede garantizar el mantenimiento de la cadena de frío (CF) durante la distribución de los medicamentos termolábiles (MT) utilizando la información disponible durante la recepción y comparar estos resultados con los obtenidos en una fase posterior de intervención, en la que se contactó con los laboratorios.

Métodos: Estudio de intervención, prospectivo, comparativo "antes-después". Se analizaron las condiciones de conservación durante el transporte de todos los MT recepcionados en un hospital de 400 camas durante 3 meses, excluyéndose los ensayos clínicos.

Resultados: Tras la intervención pudo garantizarse el mantenimiento de la CF en el 76,5% (n = 488) de los pedidos recepcionados, lo que supuso un incremento del 41,8% (IC95% 36,7-46,6%; p < 0,001) respecto al porcentaje pre-intervención.

Conclusiones: El farmacéutico no dispone de medios a su alcance para poder garantizar el mantenimiento de la CF de MT recepcionados sin indicador (64,6%). Los informes solicitados a los laboratorios permitieron incrementar significativamente este porcentaje.

Thermolabile drugs: pharmacist intervention as a guarantee of cold chain maintenance

Abstract

Objective: To determine whether pharmacist is able to guarantee cold chain maintenance of thermolabile drugs during transport using the available information in the reception process and to compare these results with those obtained in a subsequent intervention phase, in which the manufacturing laboratories were contacted.

Methods: Intervention study, prospective and comparative "before-after". It was analyzed the storage conditions during transport of all thermolabile drugs received in a 400-bed hospital for 3 months, excluding those from clinical trials.

Results: The intervention allowed to ensure cold chain maintenance in 76,5% (n = 488) of received drugs, representing an increase of 41,8% (IC 95% 36,7-46,6%; p < 0,001) compared with the percentage obtained before the intervention.

Conclusions: The pharmacist isn't able to ensure the cold chain maintenance of received thermolabile drugs without temperature monitoring device (64,6%). Reports requested from laboratories allowed to increase significantly that percentage.

PALABRAS CLAVE

Cadena de frío; Medicamentos termolábiles; Estabilidad de medicamentos; Distribución de medicamentos; Refrigeración; Intervención farmacéutica; Protocolo; Calidad

KEYWORDS

Cold chain; Thermolabile drugs; Drug stability; Drug distribution; Refrigeration; Pharmacist intervention; Protocol; Quality

Farm Hosp. 2014;38(3):211-215

Farm Hosp. 2014;38(3):211-215

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: isabel_rlobera@hotmail.com (Isabel Ricote-Lobera).

Introducción

Se denomina cadena de frío (CF) al 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 originales¹⁻³. Se distinguen dos subtipos: "Cadena fija" (cámaras frigoríficas, frigoríficos, congeladores) y "Cadena móvil" (vehículos refrigerados, neveras portátiles, contenedores isotérmicos, acumuladores)^{3,4}.

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, pudiendo ocasionar además importantes pérdidas económicas para el sistema sanitario⁴⁻⁸.

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 transporte⁹⁻¹². Una vez el medicamento es recepcionado por el Servicio de Farmacia de los hospitales, la legislación vigente establece que su custodia, conservación y dispensación es responsabilidad de dicho servicio⁹. Como consecuencia, se hace necesario disponer de protocolos que garanticen el mantenimiento de la CF, considerando el proceso de recepción como una etapa crítica en dicha cadena.

El objetivo del estudio fue determinar si el farmacéutico puede garantizar el mantenimiento de la CF durante el proceso de distribución de los medicamentos termolábiles (MT) utilizando la información disponible durante el proceso de recepción y comparar estos resultados con los obtenidos en una fase posterior de intervención, en la que se contactó con los laboratorios fabricantes para obtener información adicional.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo y comparativo de tipo "antes-después" en un hospital de 400 camas. Se determinaron durante el proceso de recepción las condiciones de conservación durante el transporte de todos los MT recepcionados durante 3 meses (abril-junio de 2012) excluyéndose las muestras de ensayos clínicos, y se determinó el porcentaje de los mismos en los que el farmacéutico podía garantizar el mantenimiento de la CF. Posteriormente se realizó una consulta a los laboratorios fabricantes y se determinó si esta intervención permitía incrementar dicho porcentaje.

Inicialmente se cumplimentó una ficha de registro (Figura 1) por cada MT recepcionado y se valoró si con la información recogida era posible garantizar el manteni-

miento la CF durante la fase de distribución. Se estableció que el farmacéutico:

1. Podía garantizar las condiciones de conservación siempre que el pedido incluyera un indicador de temperatura (IT) que mostrara que ésta se había mantenido dentro de los límites establecidos.
2. Podía asegurar que no se habían mantenido la CF siempre que el IT así lo reflejara.
3. No podía asegurar el mantenimiento de la CF en aquellos envíos recepcionados sin IT.

Se determinó el número de especialidades farmacéuticas y pedidos recepcionados, su distribución según la forma farmacéutica y la clasificación de Pareto, el porcentaje de pedidos transportados en vehículo refrigerado y/o con embalaje adecuado, el porcentaje de los mismos que incluía IT y el porcentaje de pedidos en los que el farmacéutico podía garantizar el mantenimiento de la CF durante la distribución.

Posteriormente se solicitó un informe por laboratorio fabricante que avalase, para la totalidad de pedidos previamente recepcionados, tanto las condiciones de conservación durante el transporte como la existencia de protocolos de calidad y gestión de incidencias, según lo establecido en las guías de buenas prácticas de distribución^{11,13-15} y en las normas CCQI (Cool Chain Quality Indicator Standard)¹⁶ (Tabla 1). A partir de esta información se estableció que el farmacéutico podía garantizar también que el producto había mantenido condiciones óptimas de conservación durante el transporte si el fabricante había remitido dicho informe, incluso en el caso de pedidos sin IT, y se determinó de nuevo el porcentaje de pedidos en los que el farmacéutico podía garantizar el mantenimiento de la CF. Se incluyeron todos los informes remitidos en un plazo de 6 meses tras la solicitud.

Los datos se analizaron con el programa IBM SPSS Statistics versión 19. Los intervalos de confianza de las proporciones se estimaron mediante el método de Wilson y los de la diferencia de proporciones con el de Newcombe. Se utilizó la prueba Ji-Cuadrado para la comparación de proporciones. Los valores $p \leq 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Se recepcionaron 646 pedidos de MT (147 especialidades) de 39 laboratorios.

Un 23,1% ($n = 34$) de las especialidades estaban incluidas en el grupo A de Pareto, un 29,9% ($n = 44$) en el B y un 46,9% ($n = 69$) en el C. El 90,5% ($n = 133$) eran inyectables.

En el análisis por número de pedidos, un 44,7% ($n = 289$) pertenecían al grupo A de Pareto, un 30,5% ($n = 197$) al B, y el resto (24,8%; $n = 160$) al C. El 91,8% ($n = 593$) fueron pedidos de inyectables.

Tabla 2. Impacto de la intervención farmacéutica realizada**A) Clasificación de los pedidos recepcionados en función si incluyen o no indicador de temperatura**

| | | ¿Incluye indicador de temperatura? | | | Total |
|------------------------------------|------------------|------------------------------------|-----------------------|------------------|-------------|
| | | Sí | No | Dato no recogido | |
| Forma farmacéutica | | | | | |
| Inyectable (i.v., i.m., s.c.) | n (%) | 196 (33,1) | 390 (65,8) | 7 (1,2) | 593 (100,0) |
| Suspensión/Solución/Jarabe | n (%) | 10 (66,7) | 5 (33,3) | 0 (0,0) | 15 (100,0) |
| Inyectable intraocular | n (%) | 0 (0,0) | 10 (100,0) | 0 (0,0) | 10 (100,0) |
| Cápsulas | n (%) | 8 (88,9) | 1 (11,1) | 0 (0,0) | 9 (100,0) |
| Forma farmacéutica para inhalación | n (%) | 1 (12,5) | 6 (75,0) | 1 (12,5) | 8 (100,0) |
| Dispositivo vaginal | n (%) | 6 (100,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 6 (100,0) |
| Comprimidos | n (%) | 0 (0,0) | 4 (100,0) | 0 (0,0) | 4 (100,0) |
| Colirio | n (%) | 0 (0,0) | 1 (100,0) | 0 (0,0) | 1 (100,0) |
| Total | n [%; IC95% (%)] | 221 (34,2; 30,7-38,0) | 417 (64,6; 60,8-68,1) | 8 (1,2; 0,6-2,4) | 646 (100,0) |
| Grupo de Pareto (ABC) | | | | | |
| A | n (%) | 69 (23,9) | 219 (75,8) | 1 (0,3) | 289 (100,0) |
| B | n (%) | 83 (42,1) | 113 (57,4) | 1 (0,5) | 197 (100,0) |
| C | n (%) | 69 (43,1) | 85 (53,1) | 6 (3,8) | 160 (100,0) |
| Total | n [%; IC95% (%)] | 221 (34,2; 30,7-38,0) | 417 (64,6; 60,8-68,1) | 8 (1,2; 0,6-2,4) | 646 (100,0) |

B) Impacto de la intervención farmacéutica en la proporción de pedidos en los que el farmacéutico puede garantizar el mantenimiento de la cadena de frío durante el transporte

| | Antes de consultar al laboratorio* % (n/n) | Después de consultar al laboratorio % (n/n) | Diferencia % | IC 95% de la diferencia % | p |
|-------------------------------|---|--|-----------------|------------------------------|---------|
| Forma farmacéutica | | | | | |
| Inyectable (i.v., i.m., s.c.) | 33,4 (196/586) | 77,5 (454/586) | 44,0 | 38,7-48,9 | < 0,001 |
| Otras | 48,1 (25/52) | 65,4 (34/52) | 17,3 | -1,7-34,6 | 0,075 |
| Total | 34,6 (221/638) | 76,5 (488/638) | 41,8 | 36,7-46,6 | < 0,001 |
| Grupo de Pareto (ABC) | | | | | |
| A | 24,0 (69/288) | 65,6 (189/288) | 41,7 | 33,9-48,6 | < 0,001 |
| B | 42,3 (83/196) | 86,2 (169/196) | 43,9 | 35,0-51,8 | < 0,001 |
| C | 44,8 (69/154) | 84,4 (130/154) | 39,6 | 29,4-48,7 | < 0,001 |
| Total | 34,6 (221/638) | 76,5 (488/638) | 41,8 | 36,7-46,6 | < 0,001 |

*En base a si el pedido incluye indicador de temperatura.

36,7-46,6%; $p < 0,001$) respecto al porcentaje obtenido antes de la intervención. Esta proporción también aumentó de forma estadísticamente significativa en los pedidos de medicamentos inyectables (incremento del 44,0%; IC95% 38,7-48,9%; $p < 0,001$) y en todos los grupos de la clasificación de Pareto (Tabla 2).

Discusión

En el estudio se evidencia que el farmacéutico, durante la recepción de los pedidos, no dispone de medios a su alcance para poder garantizar el mantenimiento de la CF en el gran porcentaje de pedidos de MT

recepcionados sin IT (64,6%; $n = 417$). Esta situación generó un gran número de "incidencias potenciales", especialmente entre los medicamentos inyectables (66,6%) y en los de gran impacto económico, englobados en el grupo A de Pareto (76,0%). Las "incidencias potenciales" no deben ser valoradas como indicadores de la calidad del proceso de distribución, ya que esta puede ser óptima siempre que se garantice el mantenimiento de la CF mediante otros procedimientos controlados, tal y como reflejan las guías y normas actuales de buenas prácticas de distribución^{11,13-16}.

En los últimos años, como respuesta a la globalización (que condiciona una mayor complejidad en la cadena de

suministro, un incremento de la subcontratación de actividades y un aumento del riesgo de aparición de incidencias de carácter acumulativo¹⁷), las Agencias Reguladoras han planteado la necesidad de nuevas guías. Siguiendo esta iniciativa, en 2013 se publicaron en Europa las "Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use"¹¹, que contienen criterios ya contemplados en documentos anteriores^{9,10,13-16,18,19} e introducen nuevos aspectos como la necesidad de establecer un sistema de calidad robusto que incluya principios de gestión de riesgos y una adecuada monitorización de las condiciones de transporte. Sin embargo, ninguna de estas normativas exige la inclusión de indicadores de temperatura^{9,11,14-16}, pese a que estos sistemas constituyen la única fuente de información a disposición del farmacéutico para valorar el mantenimiento de la CF durante el transporte, ya que los registros relacionados con otros sistemas de control (embalajes validados, vehículos refrigerados con sistema de monitorización de temperatura, etc.) no son accesibles en el momento de la recepción del pedido. En otros países como Argentina sí se han publicado leyes que regulan la incorporación de testigos de temperatura en todos los envases²⁰.

Ante esta situación, el estudio demuestra que los informes solicitados a los laboratorios permiten aumentar significativamente la proporción de pedidos recepcionados sin IT en los que el farmacéutico puede garantizar el mantenimiento de la CF durante el transporte (incremento del 41,8% (IC95% 36,7-46,6%). Sin embargo, esta medida no resulta operativa por el elevado porcentaje de falta de respuesta por parte de los laboratorios (sólo un 38,4% respondieron) y el tiempo prolongado en que ésta se obtiene (más de 6 meses). Por ello recomendamos solicitar estos informes al laboratorio o mayorista antes de realizar cualquier contratación relacionada con el suministro de MT, especialmente en caso de no incluir IT.

Como limitaciones del estudio se puede considerar que algunos de los laboratorios no remitieron el informe solicitado y que sólo se muestrearon pedidos procedentes de los laboratorios que distribuyen actualmente MT en nuestro hospital.

En conclusión, consideramos necesario que las Autoridades competentes establezcan medidas que permitan al farmacéutico garantizar, en el momento de la recepción del pedido, el mantenimiento de la cadena de frío de los medicamentos termolábiles transportados actualmente sin indicador de temperatura.

Agradecimientos

Agradecemos a las auxiliares administrativas del Servicio de Farmacia, encargadas de la recepción de medicamentos, Ángeles Isidro Curiel, María Isabel Domínguez Gregori y Dolores Castro Cardenal, su colaboración en la recogida de datos de los fármacos recepcionados. Igualmente agradecemos la colaboración a todos los laboratorios que remitieron el informe solicitado, avalando las

condiciones de conservación durante el transporte de los medicamentos termolábiles, contribuyendo de esta forma a la mejora de nuestro protocolo de calidad en materia de mantenimiento de la cadena de frío.

Bibliografía

1. Taylor J. Recommendations of the control and monitoring of storage and transportation temperatures of medicinal products. *Pharm J*. 2001;267:128-31.
2. Izquierdo María R, Barreda Aznar A. El manejo de los medicamentos termolábiles: cadena de frío. In: Drug Farma, editor. Manual de Farmacia de Atención Primaria. Almirall; 2006, pp. 413-26.
3. Feo de la Iglesia F, de Lucas Pérez L, Delicado Gálvez I, Sánchez Mellado B, Pérez Martín JL, Benítez Prudencio JM et al. La cadena de frío. Normas de almacenamiento y administración de vacunas. 2010.
4. Portero Alonso A, Pastor Villalba E, Navarro Valdivielso L, Lluch Rodrigo JA. Logística de la Cadena de Frío. *Monografies Sanitàries*. 2004;Sèrie E(50):1-48.
5. Ortega Molina P, Astasio Arbiza P, Alvadalejo Vicente R, Arrazola Marínez P, Villanueva Orbáiz R, de Juanes Pardo JR. Mantenimiento de la cadena del frío para las vacunas: una revisión sistemática. *Gac Sanit*. 2007;21(4):343-8.
6. Galindo Rueda MM, Arocas Casañ V, de la Rubia Nieto A, Muros Ortega M, Mendoza Otero F. Conservación de Medicamentos Termolábiles. Actualización 2010. Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca". Murcia: 2011.
7. Periañez Parraga L, Gómez Lobón A, Gamón Runnenberg I, Seco Melantuche R, Delgado Sánchez O, Puigventós-Latorre F. Medicamentos termolábiles. Protocolo de actuación en la rotura de la cadena de frío. *Farm Hosp*. 2011;35(4):190.e1-190.e28.
8. Bajaj S, Singla D, Sakhuja N. Stability Testing of Pharmaceutical Products. *JAPS* 2012;2(3):129-38.
9. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE. 2006;178:28122-65.
10. Generalitat de Catalunya Departament de Salut Direcció General de Recursos Sanitaris. Guía de Buenas Prácticas en el Transporte de Medicamentos. 1 ed. 2005.
11. Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01). Official Journal of the European Union 2013;C68:1-14.
12. Ammann C. Stability studies needed to define the handling and transport conditions of sensitive pharmaceutical or biotechnological products. *AAPS PharmSciTech*. 2011;12(4):1264-75.
13. Health Products and Food Branch Inspectorate. Guidelines for Temperature Control of Drug Products during Storage and Transportation. GUI-0069. Canada: 2011.
14. Annex 9: Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products. WHO Technical Report Series. 2011;(961):324-72.
15. ICH Expert Working Group. Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients Q7. 4 ed. 2000.
16. Germanischer Lloyd Certification & Cool Chain Association - Cool Chain Quality Indicator Standard (CCQI). Versión 2.2 ed. 2009.
17. Rafik H, O'Donnell K. Developing Temperature Profiles for Medicinal Products in Distribution. *Pharm & Medical Packaging News*. 2007;15(9).
18. European Commission and European Medicines Agency. Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information. EMA/INS/GMP/321252/2012. Compliance and Inspection. 15 ed. 2012.
19. Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (94/C 63/03). OJ 1994;C63.
20. Ley 26.492. Ley de Regulación de la Cadena de Frío de los medicamentos. Ley de la Nación Argentina 2009 Mar 30.