**PROPUESTA DE UN PROTOCOLO PARA LA VALIDACIÓN DE LA CADENA DE FRIO EN EL ALMACENAMIENTO DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS EN CLÍNICAS UBICADAS EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ D.C.**

PROPOSAL FOR A PROTOCOL FOR VALIDATION OF THE COLD CHAIN ​​STORAGE IN CANCER DRUG CLINICS IN BOGOTÁ D.C.

Autores: ***Guevara, C.S***

*Corporación Tecnológica de Bogotá, Tecnología en Regencia de Farmacia*

*Bogotá D.C, Colombia*

*Fecha 04/Noviembre/2016*

*Cguevara99@ctb.edu.co*

RESUMEN

Se busca proporcionar un protocolo guía que permita realizar la validación de la cadena de frio en el almacenamiento de medicamentos oncológicos en clínicas ubicadas en la ciudad de Bogotá, por lo anterior, para llegar a este objetivo, este proyecto se realizó por medio de una revisión evaluativa, es decir, que es una investigación hecha en base a información previamente hallada y su correlación entre ellas, lo más relevante de la revisión son los procesos a seguir para realizar una validación de la logística de cadena de frio de medicamentos.

Palabras Clave:

Cadena de frio, validación, calificación, termolábil.

ABSTRACT

It seeks to provide a guide protocol to perform validation of the cold chain in storage cancer drugs in clinics located in the city of Bogota, for this, to reach this goal, this project was conducted through a review evaluative, is, which is the most relevant research done based on information previously found correlation between them, reviewing the processes to follow to perform a validation of the cold chain logistics medication.

Key Words:

Cold chain, Validation, Rating, thermo labile

INTRODUCCIÓN

Aseguramiento de la calidad es un concepto que abarca todos los asuntos que individual o colectivamente pueden influir en la calidad de un producto. Esto engloba todos los procesos o acciones realizadas, con el objeto de asegurar que el producto farmacéutico tenga la calidad requerida para el uso que fue diseñado. (López Requena, 2015)

Un elemento esencial para el cumplimiento de este, es la validación de procesos; esta nos permite asegurar la calidad de los medicamentos que fabricamos, reducir la posibilidad de rechazos y/o re procesos, optimizar los procesos, incrementar la competitividad y productividad de la organización. (Vargas Alvarado, López Moreno, & Poot López, 2013)

Existen un gran número de fármacos que necesitan que se controle la temperatura de su conservación y transporte desde la salida de los laboratorios hasta cuando es usado, las temperaturas más usuales en las cuales se lleva la refrigeración y sin duda la más empleada esta entre 2 °C y 8 °C.(Domínguez Alonso, García Rodríguez, & Arias Carrillo, 2009)

Debido a la gran variedad y valor de los medicamentos termolábiles existentes en las clínicas de oncología, nace la preocupación de tipo ético, económico, asistencial y legal, por resolver la duda acerca de que estrategias y procedimientos existen, que protejan los medicamentos que tienen rangos específicos de temperatura, y quién debe diseñar e implementar estas estrategias y procedimientos. (López Requena, 2015)

En esta línea se proponen pautas de acción en caso de salir de los límites de temperatura establecidos, ya que, dependiendo de las características propias de cada medicamento, algunos pueden no experimentar alteraciones en sus propiedades fisicoquímicas y farmacológicas. En estos casos, resulta útil conocer el tiempo que pueden permanecer fuera del rango establecido, planteado en una eficiente logística de cadena de frío. (López Requena, 2015)

La importancia de la conservación de la cadena de frio de los medicamentos en las clínicas y la ausencia de información relacionada con procedimientos, guías o protocolos que permita establecer metodologías de trabajo para su seguimiento y control, plantea la necesidad de realizar una revisión bibliográfica, con su respetiva evaluación, análisis y selección de la metodología de trabajo más adecuada, para realizar la validación de la cadena de frio.

La cadena de frio es un factor determinante en la estabilidad de muchos medicamentos, ya que sus propiedades (químicas, físicas, terapéuticas, toxicológicas) podrían verse comprometidas al exponerse a altas temperaturas. El grado en que se ven comprometidos los medicamentos varían dependiendo de la temperatura a la que fue expuesta y la permanecía de la exposición. (Bovaria García, Lorente Fernandez, De La Rubia Nieto, & San Miguel Zamora, 2004)

Hay que señalar que los productos formados como consecuencia de la degradación de fármacos, aunque, en general, carecen de actividad farmacológica, a veces pueden ser potencialmente tóxicos o dar lugar a alteraciones en las características organolépticas. (López Requena, 2015)

En clínicas especializadas en tratamiento oncológico, se debe garantizar la conservación de la cadena de frio de los medicamentos que lo requieran de acuerdo a las recomendaciones del proveedor y estabilidad del fármaco, en todas sus fases de manipulación, almacenamiento, transporte, adecuación y entrega, no se encuentran antecedentes esto a pesar de ser un tema de importancia para no solo las clínicas si no para la industria farmacéutica en general.

En trabajos realizados enfocados a la validación de cadena de frio en la industria farmacéutica destacan la importancia de validar el transporte de estos uno de ellos es *Validación del sistema de cadena de frío en la logística de medicamentos y reactivos de 2 ºC a 8 ºC* del autor Luis Guillermo Rivera donde realiza una validación de cadena de frio enfocado en el transporte de medicamentos termolábiles entre ciudades en Perú, por otro lado tenemos el trabajo llamado *Elaboración de herramientas necesarias para calificar y validar un sistema de embalaje para la distribución de productos farmacéuticos que requieren mantención de la cadena de frío* del autor Pablo López Requena donde una vez más se valida la cadena de frio de medicamentos termolábiles esta vez entre ciudades de chile; con estos existen unos cuantos trabajos más elaborados a gran escala es decir industria farmacéuticas de gran tamaño, no se encontró procesos aplicados a clínicas; esto da una idea que a pequeña escala no se destaca la importancia de validar tal vez porque los tiempos de transporte son la tercera parte de la que es usualmente usada entre ciudades o inclusive en la misma ciudad pero con tiempos normales del tráfico de una ciudad, pero queda el vacío documental de las validaciones de transportes intrahospitalarios que son cortos de tiempo y por ende no se destaca la importancia de realizar la validación.

MÉTODOS

Este proyecto se realizó por medio de una revisión evaluativa, es decir, que es una investigación hecha en base a información previamente hallada y su correlación entre ellas, lo más relevante de la revisión son los procesos a seguir para realizar una validación de la logística de cadena de frio de medicamentos, para analizar y de esta manera responder a la pregunta previamente planteada en esta monografía.

Se recopilará información a partir de artículos encontrados en bases de datos como Science Direct y Google Académico, que son importantes base de datos bibliográficos donde encontramos documentos académicos y científicos de calidad y a su vez son fuentes confiables de búsqueda, un criterio de búsqueda será el idioma; principalmente documentos en español e inglés. Estas recopilaciones se realizarán para obtener información confiable sobre el tema, a partir de los artículos se obtienen los fragmentos informativos necesarios para dar respuesta a la pregunta previamente formulada; será una búsqueda para abarcar procesos claves sobre validaciones y calificaciones en logística de cadena de frio

Las palabras clave por las cuales se filtrará información será Cadena de frio, validación, calificación, termolábil. También se tendrán en cuenta criterios de inclusión como lo son los documentos que contengan información importante sobre procesos de validación en la industria farmacéutica. Se tendrán en cuenta los artículos que contengan información de los últimos 10 años, evitando la consulta de documentos antiguos y desactualizados. En los idiomas de inglés y español.

La información recopilada será trabajada a partir de Resúmenes analíticos escritos ya que, al ser un método de información corto y conciso, se facilitará su comprensión. También se realizarán mapas conceptuales ya que al ser representación gráfica facilitan la búsqueda de la información, buscando clasificar conceptos importantes dentro del tema investigativo, y de más métodos para facilitar su entendimiento y lograr una interpretación más clara de lo que se quiere decir en este tipo de archivo.

RESULTADOS

### Protocolo de validación

### Objetivo:

Cumplir con las buenas prácticas de almacenamiento de medicamentos oncológicos que requieran refrigeración a un rango de temperatura de 2 °C a 8 °C

## Responsabilidad:

Químico farmacéutico, encargado de almacenamiento y distribución

Personal farmacéutico (regente de farmacia y auxiliares de farmacia), encargados de almacenamiento y dispensación de productos farmacéuticos

## Alcance:

Este protocolo es aplicable a la validación de la cadena de frio en clínicas donde manejen medicamentos oncológicos en la ciudad de Bogotá D.C.

## Rangos de aceptación:

Temperatura de refrigeración: 2 °C a 8 °C y Temperatura de congelación: -18 °C a -28 °C

## Proceso para la validación del sistema de cadena de frio:

Se definirán elementos imprescindibles en el sistema de cadena de frío como lo son neveras portátiles y fijas, medidores de temperatura y gel packs, se debe hacer énfasis en que durante la conservación de los productos farmacéuticos que requieren manejo de la temperatura, recogidas en la ficha técnica de cada especialidad farmacéutica, se deben respetar las recomendaciones del laboratorio fabricante quien posee la autorización en relación a las temperaturas de almacenamiento. (López Requena, 2015)

Primero se realiza una Selección de equipos y componentes para la cadena de frío. La elección de equipos frigoríficos y componentes para la Cadena de Frío, requiere de un minucioso análisis, evaluando aspectos de logística, ambientales, y de costo, así como también de identificar quien realiza su reparación en caso de avería. La adquisición de materiales necesarios para la validación, luego de esto se procederá a la calificación del instrumental que debe realizarse en etapas; se comenzará con la calificación del diseño. (López Requena, 2015)

## Calificación del instrumental

### Calificación del diseño

### 

Información general del equipo

* Descripción del equipo: planos, esquemas y medidas
* Características del equipo: listado de componentes (bombas, válvulas, conexiones,), localización, fabricante, marca, modelo, nº serie, etc.
* Especificaciones del fabricante.
* Materiales del equipo en contacto con el producto: certificación y compatibilidad con los productos.
* Materiales del equipo que no entran en contacto con el producto: instrumentos críticos (tipo, fabricante, equipo, localización, certificado calibración,)
* Esquema, planos de las instalaciones (eléctrica, mecánica,).
* Productos para la limpieza, certificación de origen y comprobación analítica.
* Listado de software asociado a la instalación y localización en archivos.
* Relación cambios introducidos en el sistema.
* Manual operación.
* Lista de referencias de los documentos técnicos.
* Sanitación (limpieza, productos, desinfección,).(García Montoya, 2001)

### Calificación de la instalación

Los sistemas y equipos deben operar correctamente y su operación debe ser verificada de acuerdo con un protocolo de calificación de operación., se deben identificar los parámetros críticos de operación. Los estudios de variables críticas deben incluir condiciones que abarquen circunstancias y límites superiores e inferiores (también conocido como “condiciones del peor caso”). (Antonio & Celis, 2012)

Debido a que no se ha reportado se plantea como el peor caso en la cadena de cadena de frio la rotura de la cadena de frio por encima o debajo del rango establecido, descongelamiento de los gel pack en caso de requerirlos como plan de contingencia, deficiencias en el nivel de información del personal responsable y mantenimiento inapropiado de los equipos

### Calificación de la operación

La calificación de operación debe incluir la verificación de operación de todos los elementos, piezas, servicios, controles, medidores y otros componentes del sistema. Deben existir registros documentados para la verificación de operación (informe de calificación de operación) que indique la conformidad de la operación, los Procedimientos de Operación Estándar (POEs) para la operación deben encontrarse finalizados y aprobados.(García Montoya, 2001)

Procedimientos aplicables:

* Lista de productos con que se utilizará el equipo
* Descripción del proceso
* Variables claves del proceso
* Equipo auxiliar necesario para realizar las pruebas
* Calibración de los instrumentos o certificado de calibración
* Calibración del equipo auxiliar o certificado de calibración
* Condiciones de trabajo normales (carga máxima, mínima exposición, vibración) demostrarán que el proceso es reproducible y homogéneo. (García Montoya, 2001)

#### Realizar el ensayo de energizado de la nevera

* Debe observarse el encendido del equipo y éste debe quedar energizado.

#### Realizar el ensayo de marcha y detención del equipo en condiciones normales

#### Realizar el ensayo de marcha y detención del equipo en caso de corte de energía

* El equipo debe detenerse y encenderse normalmente una vez restablecida la energía.

#### Condiciones de seguridad

* Verificar que las puertas de las neveras portátiles aíslan térmicamente al producto del medio ambiente. Se debe proporcionar capacitación a los operarios de los sistemas y equipos, manteniendo los registros de éstas. (García Montoya, 2001)
* Los sistemas y equipos deben ser liberados para el uso rutinario sólo una vez finalizada la calificación de operación, siempre que todos los resultados de las calibraciones, limpieza, mantención, capacitación, y ensayos relacionados, se encuentren conformes. (García Montoya, 2001)

### Calificación del desempeño

Los sistemas y equipos se deben desempeñar consistentemente de acuerdo a las especificaciones de diseño. El desempeño debe ser verificado de acuerdo con el protocolo de calificación de desempeño.

Debe contarse con registros documentados para la verificación de desempeño (informe de calificación de desempeño) que indique la conformidad de la operación durante un período de tiempo.(García Montoya, 2001)

Programa documentado para demostrar que una operación, cuando se lleva a cabo entre unos parámetros determinados, cumplirá perfectamente la función propuesta y cumplirá los criterios de aceptación predeterminados repetitivamente, para cada una de las localizaciones y situaciones previstas (funcionamiento normal y extremo). Una vez transcurrido cierto tiempo de funcionamiento, es necesario demostrar que el sistema se ha mantenido y calibrado de forma adecuada con el fin de no perder las especificaciones funcionales.(García Montoya, 2001)

### Análisis E Informe

Tras el cumplimiento y verificación satisfactoria de cada control y certificación, se redacta un informe completo compilado incluyendo los resultados, fallos, revisiones, puntos mejorados, mejoras a realizar en un futuro y las conclusiones completas. (García Montoya, 2001)

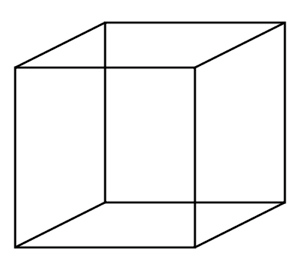
### Dictamen Final

Según las conclusiones parciales de cada fase. (García Montoya, 2001)

## Pruebas de desempeño

### Pruebas de desempeño de congelador sin/con carga

* Se descongela totalmente dejándolo desconectado por 6 horas, con la finalidad de eliminar el exceso de hielo en las paredes conocido como frost
* Al cabo de 6 horas comprobando el descongelado total, se procede conectar nuevamente el congelador dejándolo restablecer su función normal por 4 horas
* Se colocan los termómetros o data logger según disponibilidad de la institución en los puntos señalados en la imagen número 1



**P2**

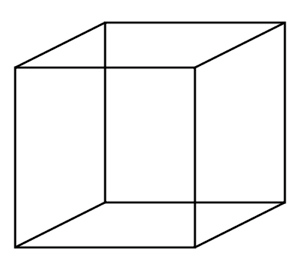
**P1**

***Figura N° 1: Puntos donde se colocan los termómetros o data logge,r Tomado de: (Rivera Rivera, 2007)***

* Se registra la temperatura durante 48 horas en intervalos de tiempo de 2 horas, se realizan gráficos de la variación de temperatura
* Se realiza el mismo proceso en congelador con carga distribuyendo los medicamentos adecuadamente. (Rivera Rivera, 2007)

### Pruebas de desempeño de nevera sin/con carga

* Se descongela totalmente dejándolo desconectado por 4 horas, con la finalidad de evaluar el comportamiento de la temperatura trasmitida luego de un periodo de desactivación
* Al cabo de 4 horas comprobando el descongelado total, se procede conectar nuevamente la nevera dejándolo restablecer su función normal por 3 horas
* Se colocan los termómetros o data logger según disponibilidad de la institución en los puntos de la imagen número 2



**P4**

**P2**

**P3**

**P1**

***Figura N° 2: Puntos donde se colocan los termómetros o data logger, Tomado de: (Rivera Rivera, 2007)***

* Se registra la temperatura durante 24 horas en intervalos de tiempo de 2 horas, se realizan gráficos de la variación de temperatura
* Se realiza el mismo proceso en congelador con carga distribuyendo los medicamentos adecuadamente

### Pruebas de desempeño de nevera portátil sin/con carga

**Registro:**

**4 h/20 min**

***Figura N°3 : Manera de organizar gel packs en nevera portátil ,Tomado de: (Rivera Rivera, 2007)***

* Se procede a colocar los gel packs rodeando la nevera por todos los lados formando una especie de cubo
* Luego se toman registros de temperaturas durante 4 horas en intervalos de tiempo de 20 minutos durante 4 horas
* Se retiran los termómetros y se realizan curvas de variación de temperatura
* Luego se realiza la prueba con carga en donde se ponen medicamentos que requieren permanecer en rangos de temperatura de 2 °C a 8 °C. (Rivera Rivera, 2007)

Se mencionan los resultados del estudio, resaltando los hallazgos relevantes (incluso los resultados contrarios a los objetivos propuestos, si es el caso). Los resultados se deben presentar utilizando texto, tablas e ilustraciones.

Referidos a las tablas y figuras. Extensión libre

**CONCLUSIONES**

* La información bibliográfica existente sobre validaciones de cadena de frio es amplia y variada, esta información está en gran medida enfocada a la validación de cadena de frio en industria farmacéutica y centrales de preparación de medicamentos, no existe información sobre procesos de validación para el almacenamiento y transporte de medicamentos oncológicos que requieren cadena de frio y que se manejan en clínicas.
* Teniendo en cuenta la información recopilada; se evidencia que existen metodologías y protocolos que su contenido se puede acondicionar a clínicas para realizar la validación del almacenamiento de medicamentos que requieren cadena de frio para su conservación, temperatura que se debe mantener entre 2 °C y 8 °C.
* La información contenida en los protocolos orientan los pasos a seguir en cuanto a variables como tiempos y lugares de toma de temperatura, así mismo, pautas para calificación de diseño, instalación, operación y desempeño, las cuales dieron como resultado este documento que contiene conceptos teóricos claves sobre validación y la cadena de frio; a su vez un protocolo que describe como ejecutar las pruebas desempeño a realizar en el congelador, nevera y neveras portátiles todos estos con y sin carga; también las recomendaciones sobre la información que debe conocer el personal; esto con el fin de llevar a término una validación de la cadena de frio en clínicas que almacenen medicamentos oncológicos.
* Es importante la validación de la cadena de frio en clínicas, ya que estas requieren métodos confiables y la reproducibilidad de los procesos; esto con el fin de garantizar una mejor estabilidad para los medicamentos oncológicos que requieran cadena de frio y así mismo, una mejor eficacia de los mismos y evitar pérdidas económicas, por lo que el presente protocolo puede servir de guía para clínicas que almacenen medicamentos oncológicos.

**BIBLIOGRAFIA**

Antonio, J., & Celis, H. (2012). Validación de embalaje isotérmico para distribución en cadena de frío de GlaxoSmithKline Venezuela.

Bovaria García, M. J., Lorente Fernandez, L., De La Rubia Nieto, M. A., & San Miguel Zamora, M. T. Conservación de Medicamentos Termolábiles, 30Farmacia Hospitalaria 1–112 (2004). Murcia. http://doi.org/10.1016/S1130-6343(06)73935-6

Caro, C. (1996). Validación de procesos no estériles en la Industria Farmacéutica (I).

CECMED. (1994). Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Regulación 5: Principios generales para la validación de los procesos en la industria farmacéutica. Ciudad de México.

Celis Hernández, J. A. (2012). Validación de embalaje isotérmico para distribución en cadena de frío de GlaxoSmithKline Venezuela. Universidad Simón Bolívar.

Chaloner-larsson, G., Anderson, R., Egan, A., & General, G. (1998). Guía de la OMS sobre los requisitos de las práticas adecuadas de fabricación (PAF) Primera parte : Procedimientos de operación normalizados y. Ottawa: Organización Mundial de la Salud.

Domínguez Alonso, M., García Rodríguez, C., & Arias Carrillo, J. M. (2009). La cadena del frio de productos farmaceúticos. Madrid.

García Montoya, E. (2001). Optimización, validación y modelización de un proceso de fabricación de comprimidos. Desarrollo de una aplicación interactiva multimedia. Universidad de Barcelona. Retrieved from http://www.tdx.cat/handle/10803/1608

López Requena, P. (2015). Elaboración de Herramientas Necesarias para Calificar y Validar un Sistema de Embalaje para la Distribución de Productos Farmacéuticos que Requieren Mantención de la Cadena de Frio. Universidad de Chile.

Ministerio de Salud Pública de argentina. (2013). VACUNACIÓN SEGURA: Cadena de frío “Manual de almacenamiento de las vacunas para el Nivel Operativo.”

Pérez Capcha, M. N. (2014). Calificación de instalación , operación y desempeño de una estufa de secado de lecho estático empleada en los procesos de secado del granulado de formas farmacéuticas sólidas. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Rivera Rivera, L. G. (2007). Validación del sistema de cadena de frío en la logística de medicamentos y reactivos de 2oC a 8oC. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Tuan, F., Perone, V., Verdini, R., Betina, M., & Luz, M. (2015). Validación de la conservación de la cadena de frío durante la distribución de mezclas de nutrición parenteral, 39(5), 269–274. http://doi.org/10.7399/fh.2015.39.5.8869

Vargas Alvarado, Y., López Moreno, A., & Poot López, L. F. (2013). Importacia de la validación en la industria farmacéutica. Pharmanews.

Vertiz Combe, U. (2011). La cadena de frio en la industria farmacéutica: Del fabricante al paciente. Ingeniería Industrial, 29, 11–34.

Zavaleta, G. (2015). Tema de importancia creciente : Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución. Farmacia Industrial. Retrieved from http://www.colfar.com/revistas/1420476556/Farmacia Industrial.pdf1447363678.pdf