

**C A M E V E T**

**Cod:**

**TRÁMITE**

**FECHA:**

**Revisión final:**

# GUIA DE CADENA DE FRÍO



**Guía nº 6 - G.B.**



## AUTORES

Participaron en la confección de la guía las siguientes instituciones (aparición según orden alfabético), que conforman el grupo ad hoc de Biólogos Veterinarios de la Fundación PROSAIA:

- CAPROVE (Cámara Argentina de la Industria de Productos Veterinarios)
- CLAMEVET (Cámara de Laboratorios Argentinos Medicinales Veterinarios)
- Consultores independientes en investigación y desarrollo y asuntos regulatorios.
- INTA (Instituto de Virología del CICVyA, Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria).
- SENASA (Departamento de Control de Vacunas de la Coordinación de Virología. Dirección de Laboratorio Animal. Dirección General de Laboratorio y Control Técnico. Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria)

Coordinación del grupo a cargo de la Fundación PROSAIA.

## Prólogo

### ***PROSAIA: La Seguridad Alimentaria y la producción de productos farmacéuticos veterinarios.***

“Animales sanos, alimentos sanos, gente sana”.

La Argentina como productora de alimentos de calidad afronta entre otros desafíos la posibilidad aparición de enfermedades infecciosas emergentes y re-emergentes que, debido a los cambios culturales ocurridos en el mundo en los últimos años, se hallan en continua expansión (BSE, Influenza Aviar, Nipah, West Nile Fever, Rift Valley Fever entre otras). Muchas de estas son zoonosis, lo que ha ocasionado cambios muy profundos en los sistemas de garantías exigidos por las autoridades sanitarias, entre las cuales la seguridad sanitaria de los alimentos es un requisito indispensable. Para garantizar y certificar sobre la seguridad sanitaria de los alimentos es necesario, entre otras condiciones, disponer de productos farmacéuticos veterinarios y biológicos de seguridad y pureza probadas que garanticen, junto con su correcta aplicación, que los productos y subproductos obtenidos de los animales se conviertan en alimentos que no sean causantes de enfermedades por la presencia de contaminantes o agentes patógenos, en forma involuntaria -inocuidad- o deliberada -bioterrorismo- y contribuir así a preservar la salud y protección de los consumidores.

Se dispone de principios fundamentales que se deben tener en cuenta en la formulación y producción de los insumos para los animales de abasto incluidos los alimentos y los productos farmacológicos. Estos principios incluyen el control de la fuente, la manipulación de los materiales utilizados y el diseño de un sistema de elaboración adecuado que contemple:

#### ***La normativa, recomendaciones y estándares nacionales e internacionales.***

Este es un aspecto primordial que deben cumplir todos los productos farmacéuticos veterinarios ya que, de no ser así, se corre el riesgo de que los productos y subproductos obtenidos de los animales tratados queden fuera de los mercados.

#### ***Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).***

“Buenas Prácticas de Manufactura es aquella parte del aseguramiento de la calidad que garantiza que los productos sean consistentemente producidos y controlados de acuerdo a los estándares de calidad apropiados al uso al que están destinados y según lo requiera su autorización de comercialización.” WHO Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products.

Por lo tanto, mantenerse y desarrollar un negocio competitivo como proveedores de alimentos dentro de este contexto presupone además cumplir con los requisitos implícitos y explícitos que los consumidores demandan. Entre esos requisitos los atributos de inocuidad involucran la aplicación de sistemas de aseguramiento de la calidad tales como Buenas Prácticas Agrícolas, Buenas Prácticas de Manufactura, HACCP, determinación de niveles o ausencia de residuos, de pesticidas, de antibióticos, garantía de que los productos farmacológicos utilizados en el control de las enfermedades de los animales cumplen con las normas internacionales.

Dentro de este marco de referencia y en cumplimiento de los objetivos de su creación, PROSAIA convocó a los principales referentes en la materia del organismo regulador SENASA, la Academia y las cámaras representativas a conformar un Grupo Ad-Hoc para la Redacción y Actualización de Guías, Protocolos y Normativas para el Correcto Desarrollo de Productos Veterinarios, como un aporte para la adecuación a los tiempos que vivimos.



Dr. Carlos Van Gelderen



Dr. Alejandro Schudel

# GUIA DE “CADENA DE FRÍO”

## **1. INTRODUCCIÓN**

Cuando hablamos de vacunas y vacunaciones el concepto de “Cadena de Frío” se utiliza corrientemente en la práctica clínica sin embargo surgen algunas preguntas como ¿qué implica? ¿Cómo se lleva a cabo?

Es importante conocer los procedimientos adecuados que requieren los Productos Biológicos Veterinarios (PBV) que dependen de un manejo a temperatura controlada para llegar a ser utilizados con eficacia.

Dado que los PBV son termolábiles, su eficacia depende de la aplicación de procedimientos de conservación que se deben cumplir desde la fabricación, el almacenamiento, la distribución y que abarcan hasta el momento de su aplicación. Éstos procedimientos, deben ser bien detallados y bien conocidos por todas las partes que están involucradas.

El romper la cadena de frío es exponer a los PBV a la degradación de los mismos. Además de la temperatura, existen otros factores como la humedad y la luz que pueden generar de igual manera cambios físicos o químicos que disminuyen la potencia, y pueden alterar los antígenos de las vacunas y acarrear problemas de mala inmunización o respuestas indeseables.

La temperatura juega un papel crítico en el proceso de conservación de los PBV. Estos productos son termolábiles ya que temperaturas superiores al rango estipulado producen la pérdida o disminución de actividad de la misma y temperaturas inferiores pueden llegar a congelarla, produciendo una pérdida total de actividad.

Es importante subrayar que las alteraciones ocasionadas son irreversibles.

En esta guía no está incluido el manejo de PBV que se conservan congelados.

## **2. OBJETIVO Y ALCANCE**

Esta guía tiene como objetivo suministrar recomendaciones para el manejo adecuado de los PBV que requieran el uso de la “cadena de frío”.

Las recomendaciones de esta guía están dirigidas a los profesionales y personal involucrados en la manipulación de productos biológicos y farmacológicos veterinarios durante el transporte, conservación y aplicación de los mismos.

### **3. TERMINOS Y DEFINICIONES**

**Cadena de Frío:** Se denomina cadena de frío al conjunto de condiciones, elementos y procedimientos por medio de los cuales se mantiene a una temperatura controlada un producto sensible al calor desde el momento de su fabricación hasta el de su utilización. El principal objetivo de la cadena de frío es el mantener la temperatura adecuada y constante en cada uno de los eslabones (laboratorio productor, transporte, distribuidores, clínicas veterinarias y durante el proceso de la administración) que la componen, para asegurar la perfecta conservación de los componentes que constituyen el PBV.

### **4. PROCEDIMIENTO**

#### **4.1. Elementos Indispensables Para Mantener La Cadena De Frío:**

##### **4.1.1.) El Personal**

El recurso humano es el factor principal para el buen funcionamiento de la cadena de frío, ya que de él depende que el PBV llegue de manera óptima al usuario. El personal debe ser capacitado en el uso del equipo de refrigeración, en el empaque del PBV previamente a su despacho, en su disposición a la recepción, en la técnica y monitoreo de la temperatura durante el almacenamiento. Por lo general los laboratorios productores, son fuente inicial de información y capacitación sobre el manejo de la cadena de frío. En este sentido el veterinario debe conocer estas mismas condiciones de manejo del PBV, para que obtenga de él un óptimo rendimiento.

##### **4.1.2.) Recursos Materiales**

Los recursos materiales dependen directamente de la etapa de la cadena en que se encuentre el PBV, ya sea en el lugar de fabricación, en el depósito del distribuidor, en la veterinaria o en el campo. Estos recursos están constituidos por:

##### ***4.1.2.1.) Equipos de refrigeración***

El tipo y tamaño del equipo de refrigeración dependerá del volumen del PBV a almacenar. Los equipos de frío deberán situarse alejados de corrientes de aire, rayos solares y fuentes de calor.

Cámara frigorífica: Las cámaras frigoríficas son los medios idóneos para laboratorios y depósitos debido a la capacidad de almacenamiento de grandes volúmenes. Deben ser de fácil acceso, poseer alarma visual y/o sonora, termostato y registro continuo de temperatura y estar conectadas a un grupo electrógeno para suplir eventuales cortes de energía eléctrica.

Refrigerador farmacéutico o Refrigerador doméstico: Son medios idóneos para la conservación de pequeños volúmenes de vacunas, con un adecuado mantenimiento y manejo, en la clínica veterinaria.

- Destinar un refrigerador de buena calidad para almacenar los biológicos. Este puede ser de tipo doméstico o bien farmacéutico, que sería la opción deseable, ya que estos

están diseñados ex profeso para el mantenimiento de biológicos y farmacéuticos, así mismo la gran mayoría de éstos cuentan con termómetros integrados que nos permiten una mejor vigilancia de la temperatura. Pueden contar con alarma de falla de corriente eléctrica y o temperatura fuera del rango.

- En todos los casos es recomendable ubicar en lugar visible el número telefónico del técnico en caso de falla y contar con un equipo de emergencia (refrigerador alternativo o generador de electricidad) para el caso de falla eléctrica o rotura del refrigerador principal.

- Independientemente del tipo de refrigerador, éste debe colocarse lejos de cualquier foco de calor, debe estar separado de la pared al menos 15 cm y del techo al menos por 45 cm, se debe asegurar la circulación de aire a su alrededor. El piso debe estar bien nivelado para asegurar el correcto funcionamiento.

- En el caso de los refrigeradores farmacéuticos (con puerta de vidrio) estos no deben ser ubicados cerca de ventanas, puertas o en sitios en donde reciban la luz solar directa que puede afectar la viabilidad del PBV.

- En el caso de los refrigeradores domésticos es preferible contar con un equipo de una sola puerta que tenga el congelador integrado.

- El congelador debe tener buena capacidad y estar lleno de refrigerantes congelados , esta situación ayuda a mantener la estabilidad térmica. Y puede resultar de utilidad en caso de falla en el suministro eléctrico, ya que puede ayudar a que la ganancia de calor sea lenta.

- El refrigerador se debe utilizar exclusivamente para productos veterinarios , éste es un punto de vital importancia.

- Se debe abrir sólo lo indispensable, es decir, únicamente para la extracción del producto veterinario para su destino inmediato.

- Contar con termómetro que indique la temperatura del refrigerador, preferentemente ubicado en la parte exterior y conectado al interior, lo que permite vigilar la temperatura sin necesidad de abrir la puerta del refrigerador. De no ser esto posible, se debe establecer una rutina de medición de la temperatura, generalmente se hace al momento de iniciar las actividades del día y al momento del cierre, y todo esto se debe de asentar en una planilla de registro.

- El termómetro se debe colocar en el centro del refrigerador, de modo que no quede en los flujos de aire y esto dé lecturas erróneas de la temperatura.

- En el caso de vacunas, que en general se deben mantener en un rango de temperatura de 2 a 8°C, es conveniente mantener el refrigerador entre 2 y 6°C, dado que es mucho más pequeño que una cámara fría, es menos estable y al abrir la puerta es muy probable que la temperatura se incremente de forma rápida.

- Los refrigeradores funcionan mediante la circulación de aire frío. Por lo que se debe colocar el PBV a una distancia de entre 3 y 4 cm entre uno y otro, para no obstruir el flujo de aire en el refrigerador ya que esto conlleva a variaciones de temperatura en los

diferentes espacios. No se debe saturar el refrigerador, ya que esto limita el paso del aire frío.

- No colocar vacunas ni bacterinas en el congelador ni freezer, ni cerca de él para evitar su congelación. Además no se deben colocar en las puertas de los refrigeradores.

- En la parte inferior del refrigerador se pueden colocar botellas de agua o bien suero salino fisiológico, separadas de dos a tres centímetros, ello ayudará a estabilizar la temperatura, además al igual que los refrigerantes en el congelador, nos permiten amortiguar la ganancia de calor en caso de falla en el suministro eléctrico.

#### **4.1.2.2.) Conservadoras**

El objetivo de la utilización de las conservadoras es el disminuir la velocidad de intercambio de temperatura entre el exterior y el interior de la misma.

Las conservadoras son fabricadas con diversos materiales, los más comunes son el poliestireno y el poliuretano, de distinta densidad y grosor.

Son utilizadas principalmente para el transporte, ya sea desde el laboratorio productor al depósito del distribuidor, del distribuidor a la clínica veterinaria, o de ésta última hasta el lugar de aplicación.

El uso de estas conservadoras es muy importante dentro del ámbito de la clínica veterinaria ya que pueden ser medios de almacenamiento o transporte en casos de emergencia, como es el caso de una avería del refrigerador o falta de suministro eléctrico.

La conservadora seleccionada deberá asegurar el mantenimiento de la temperatura dentro del rango indicado para el producto, durante todo el tiempo de transporte, teniendo en cuenta las diversas condiciones climáticas (temperatura y humedad).

Es importante destacar que cada laboratorio productor, debería recomendar las condiciones de conservación y transporte, según los ensayos de validación realizados para cada producto.

A la recepción, la conservadora debe estar siempre cerrada, íntegra, sin perforaciones o daño físico. Cualquiera de estos casos compromete gravemente la cadena de frío. En el caso de que se reciba un recipiente con estas irregularidades debe ser rechazado.

#### **4.1.2.3.) Refrigerantes**

La función del refrigerante es la de absorber el calor que penetra a la conservadora. Estando el refrigerante más frío que los otros objetos, absorberá el calor circundante hasta que llegue a la misma temperatura del PBV y el interior de la caja. A partir de este punto, todo el contenido de la conservadora ganará progresivamente el mismo calor, incluyendo el PBV en cuestión.

Existen varios tipos de refrigerantes, pueden ser de hielo, elaborados a base de gel, o bien envases de plástico con agua en su interior que luego se congelan.

Sin duda, los refrigerantes fabricados a base de gel, ofrecen mayores beneficios, porque no aportan humedad a la conservadora y colocados de forma horizontal garantizan la uniformidad del gel, facilitando el empaque del PBV. Es deseable que el refrigerante no esté en contacto directo con el envase primario del PBV para evitar su deterioro y el congelamiento del producto. Una vez cerrada la conservadora, deberá sellarse con cinta adhesiva alrededor de la unión tapa-caja. Las cajas deben estar identificadas con etiquetas que tengan impresas leyendas de advertencia tales como “Vacuna”, “Material refrigerado”, “Producto veterinario”, “No exponer al calor”.

Los refrigerantes no deben de colocarse de manera irregular sino de manera horizontal para equilibrar el nivel del líquido o gel interior. El refrigerante deberá congelarse como mínimo durante 48 horas antes de su utilización. La proporción de refrigerantes a utilizar dentro de la conservadora debe asegurar el mantenimiento de la temperatura dentro del rango recomendado por el elaborador para el PBV, durante todo el tiempo de transporte y utilización.

#### ***4.1.2.4.) Controladores de la temperatura***

La temperatura debe ser medida regularmente y registrada para asegurar que todos los PBV se mantengan en condiciones adecuadas y que el equipo refrigerador funciona correctamente.

Para comprobar el perfecto funcionamiento de la cámara fría se dispone de monitores de la temperatura. Los siguientes son los más empleados:

##### **- Termógrafos:**

Instrumentos que miden la temperatura de forma continua y automática, pueden registrarla en papel y/o estar asociados a un sistema informático. Permiten analizar con exactitud las oscilaciones sufridas en el interior de las cámaras frías.

##### **- Termómetros**

Pueden emplearse los de lectura única que nos informarán sobre la temperatura real de cada momento. Sin embargo se recomienda preferentemente los termómetros de mercurio o bien digitales denominados de máxima y mínima, nos permiten conocer la temperatura real y también señalan las temperaturas máximas y mínimas alcanzadas desde el último ajuste. Esto nos permite observar cuales han sido las condiciones más extremas que soportó PBV ya sea por un corte de energía eléctrica o bien por el efecto de abrir y cerrar la puerta. Dentro del refrigerador de la clínica veterinaria el termómetro deberá colocarse en la parte central y no cerca de los flujos de aire. Un aspecto importante a considerar es el registro en una bitácora de la temperatura que marca el termómetro instalado dentro del refrigerador.

##### **- Indicadores de umbral crítico.**

Son aquellos dispositivos que nos alertan sobre la exposición por encima o por debajo de las temperaturas marcadas como ideales para el manejo de los PBV. Generalmente son alarmas sonoras o luminosas.

a) Termómetros de infrarrojos: son muy empleados dada la rapidez con la que realizan la lectura térmica con un cierto margen de error de unos  $\pm 2^{\circ}\text{C}$  en algunos modelos. Hay que tener presente que informan de la temperatura superficial de los objetos.

Los termómetros de infrarrojos son cada vez más empleados. Existen múltiples modelos de diferente complejidad. Hay que tener presente que los infrarrojos consideran una superficie de medición variable en función de la distancia de la medición.

b) Indicadores de congelación: se trata de indicadores de temperatura irreversibles y de un sólo uso que muestran si los PBV han sido expuestos a temperaturas inferiores a  $0^{\circ}\text{C}$ . Este sistema, recomendado por la OMS, consiste en una ampolla de vidrio que puede llegar a explotar si la temperatura desciende de los  $0^{\circ}\text{C}$  durante más de una hora, dejando una marca roja en el soporte de cartón.

Los indicadores de congelación son muy empleados en transportes de largas distancias indicando valores alcanzados inferiores a la temperatura requerida para un determinado producto. Antes de la activación de estos sistemas, deben conservarse en frigorífico durante, al menos, 30 minutos antes de activarse a temperatura ambiente. De este modo, evitamos que alguna ventana pueda virar.

c) Indicadores de tiempo/temperatura: el modelo más empleado consiste en una tarjeta o etiqueta que monitorea la cadena de frío. Este indicador dispone de cuatro “ventanas” denominadas A, B, C y D que registran de forma combinada dos variables, la temperatura y el tiempo, en una sola lectura. Este tipo de indicadores se activan al retirar una lengüeta que pone en funcionamiento el sistema. Una franja negra a lo largo de unas numeraciones vira a un color brillante de manera irreversible indicando la relación tiempo-temperatura a la que el producto ha sido sometido, siempre por encima del nivel de respuesta establecido por el indicador; por ello, se usarán indicadores apropiados según la temperatura crítica de cada mercancía.

d) Indicadores de frío para refrigerantes: se trata de indicadores de temperatura reversibles destinados a evitar la congelación del PBV por contacto directo con el refrigerante. Es un monitor adecuado para el transporte de PBV altamente sensibles a la congelación. Consiste en una etiqueta que se adhiere a los refrigerantes cuando están congelados y vira de color según la temperatura exterior del refrigerante, indicando el momento adecuado para su incorporación a la conservadora.

## **5. ESLABONES DE LA CANDENA DE FRÍO**

### **5.1 Manejo del producto dentro del laboratorio elaborador**

Desde la conservación de semi-elaborados y graneles, incluido el envase del producto en su presentación final, deberá asegurarse que el producto se mantenga dentro del rango de temperatura especificada, monitoreado constantemente de acuerdo a los protocolos de la planta elaboradora.

## **5.2 Despacho desde el laboratorio elaborador hacia la distribuidora**

Durante el acondicionamiento para despacho (armado de la conservadora) el PBV debe mantenerse refrigerado. De este modo, nos aseguramos que el producto se mantenga a la temperatura indicada. Antes de sellar la conservadora, los espacios vacíos que quedan entre los recipientes de PBV y los refrigerantes, deben rellenarse de papel de embalar o poliestireno.

Debemos tener presente que las vacunas muestran una rápida ganancia térmica tras su extracción de las cámaras. Por lo tanto, de existir etapas intermedias, entre transporte y transporte, se deberá almacenar el producto de nuevo en refrigeración y esperar unas 24 horas para someterlo a un nuevo transporte. Es recomendable realizar el acondicionamiento para despacho del PBV en un lugar refrigerado.

Cuando se transportan grandes volúmenes o se trata de transportes de largo recorrido, es conveniente introducir dentro del transporte un marcador de tiempo-temperatura, y activarlo antes de cerrar la puerta del transporte. También se pueden utilizar termómetros de máximas y mínimas. Es aconsejable colocar dos indicadores ubicados en diferentes lugares.

Se deberá tener en cuenta también la duración y las condiciones ambientales durante el transporte.

## **5.3 Manejo de los biológicos dentro de las distribuidoras y las clínicas veterinarias**

En la recepción de la vacuna, ya sea en la distribuidora o en la clínica veterinaria, deben tomarse en cuenta las siguientes recomendaciones:

- Verificar el estado de la conservadora (integridad, sellado).
- Verificar el adecuado empaque del PBV.
- Verificar el buen estado de los refrigerantes.
- Al momento de abrir la conservadora, verificar inmediatamente la temperatura con un termómetro correctamente calibrado. Colocar el termómetro en contacto con el envase final del PBV. La temperatura debe estar en el rango aceptado por las especificaciones para ese producto.
- En el caso de conservadoras que posean monitor de temperatura, verificar que no haya virado el color del indicador. Esto indicaría que en algún momento se perdió la cadena de frío.
- Comprobar que los productos están en perfecto estado, sin alteraciones visibles en aspecto y color
- No aceptar PBV congelados.

- Debe comprobar que no vengan envases rotos, con la etiqueta desprendida.
- No se debe exponer el PBV a la luz solar.

Tras el transporte, el contenido de la conservadora debe extraerse inmediatamente.

#### **5.4 Manejo de la cadena de frío durante el proceso de la vacunación**

La cadena de frío continúa al momento de la vacunación y concluye cuando se administra el PBV al animal. Son varios los puntos que se deben considerar en esta fase:

Retirar solo las dosis a utilizar.

Si se trata de un frasco multi-dosis se deben tomar en forma aséptica las dosis a aplicar, una vez obtenida regresar el frasco a la conservadora. Repetir el proceso cada vez que extraen las dosis a aplicar.

Es recomendable también en los tiempos de espera entre vacunación y vacunación colocar la jeringa multidosis dentro de la conservadora.

No exponer el PBV a la luz solar.

En el caso de las vacunas liofilizadas, deben aplicarse preferentemente dentro de los 15 minutos de preparada. El proceso de pérdida de propiedades por parte de la vacuna se acelera una vez reconstituida y expuesta a la temperatura ambiente.

### **6. CONCLUSIÓN**

Como hemos visto, el tema de la cadena de frío es sumamente importante, debido a que debemos garantizar que el PBV cumpla con la finalidad para la cual fue elaborado y utilizado, ya sea para una adecuada inmunización o con fines diagnósticos. De producirse una ruptura en la cadena de fría, las consecuencias pueden implicar fallas vacunales, fallas de eficacia, reacciones adversas y pérdidas económicas. La cadena de frío no solo es responsabilidad de los laboratorios y de las distribuidoras, sino que existe una gran responsabilidad en cada médico veterinario que recibe y utiliza un producto termolábil.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

- Montaña Hirose. Temas Selectos de Inmunología Veterinaria. Manual Moderno. México. 2005
- [www.vacunas.net](http://www.vacunas.net)
- DG. Salud Pública. “La Cadena de Frío” Generalitat Valenciana.
- [www.medicinatv.com](http://www.medicinatv.com)
- Tozzi AE, Field evaluation of vaccine safety. Vaccine. 2004
- <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook-home>.
- Astasio Arbiza, Paloma; Albaladejo Vicente, Romana; Gómez Rábago, María Luisa; Domínguez Rojas, Vicente; Ortega Molina, Paloma; Juanes Pardo, José. Cadena del frío para la conservación de las vacunas en los centros de atención primaria de un área de Madrid: mantenimiento y nivel de conocimientos . Revista española de salud pública, Vol. 76, N°. 4, 2002, pag. 8, 2009
- Publicación trimestral “Virbac al día” N° 18: “Manejo de biológicos: Cadena Fría”.
- Boletín Proyecto Regional Integrado Control Progresivo Fiebre Aftosa. Boletín de novedades n° 10. Oficina Regional de la FAO para América Latina. “Importancia de la cadena de frío para el manejo de vacunas contra la Fiebre Aftosa”