

## **Centro de Inmunología Molecular**

### **CADENA DE FRÍO: DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTO DE ENSAYOS CLÍNICOS**

Autores: Leslie Pérez Ruiz,<sup>I</sup> Daymys Estévez Iglesias,<sup>II</sup> Yoisbel Gastón Moreno Bermúdez,<sup>III</sup> María Marta García Vega<sup>IV</sup>.

<sup>I</sup> Lic. en Ciencias Farmacéuticas, Investigador agregado, profesor auxiliar.

<sup>II</sup> Téc. Medio en Farmacia Industrial.

<sup>III</sup> Téc. Medio en Comercio.

<sup>IV</sup> Lic. en Nutrición y Dietética.

Afiliación institucional: Centro de trabajo: Centro de Inmunología Molecular (CIM).

La Habana, Cuba.

leslie perez [leslie@cim.sld.cu]

## **Resumen**

*Introducción:* La logística de las vacunas se introdujo en la década de los ochenta a través del Programa Ampliado de Inmunización promovido por la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud. Dadas las características de labilidad de las vacunas, es importante disminuir los factores que pueden impactar negativamente en su calidad y asegurar que lleguen a los sitios de uso en estado óptimo. *Objetivos:* Diseñar e implementar un manual práctico para garantizar la cadena de frío de los productos en ensayos clínicos. *Métodos:* Se revisaron artículos de revistas, en internet, libros y regulaciones de agencias como la de Estados Unidos, Unión Europea y Cuba. *Resultados:* Se obtuvo un manual que incluye los recursos, métodos y materiales necesarios para el control de la cadena de frío, haciendo mención a los protocolos de actuación en caso de su alteración. El mismo se implementó en abril de 2011 y hasta el 15 de diciembre de ese año se enviaron 69 375 bulbos de vacunas para 5583 pacientes oncológicos a 42 hospitales y 74 policlínicos, involucrados en los ensayos clínicos. El porcentaje de desviación de la cadena de frío en el 2010 fue de 1.53%, mientras que en el 2011 fue solamente de un 0.44%, lo que se traduce en un 99.56% de cumplimiento de las normas establecidas; evitando de esta forma gastos innecesarios de recursos materiales, así como, garantizando el tratamiento de los pacientes. *Conclusiones:* Se elaboró una guía, la cual es un valioso instrumento de trabajo para todos aquellos profesionales que trabajan con productos de conservación en frío, puesto que el éxito y la calidad de los ensayos clínicos van a depender, en gran medida, del grado de asunción de los postulados que se recogen en este documento.

Palabras claves: cadena de frío, producto de investigación, ensayo clínico, vacunas.

### **Abstract**

Introduction: The logistics of the vaccine was introduced in the eighties through the Expanded Immunization Program sponsored by the World Health Organization and the Pan American Health Organization. Due to the lability characteristics of vaccines is important to reduce the factors that can negatively impact in their quality and ensure that they arrived in optimum condition to the clinical sites.

Objectives: To design and to implement a practical manual to ensure the cold chain of products in clinical trials. Methods: Journal articles, Internet, books and regulations of agencies from United States, European Union and Cuba were reviewed. Results: It was obtained a manual that includes the resources, methods and materials necessary to control the cold chain, referring to the protocols in case of any alteration. It was implemented from April 2011 and up to the December 15 69,375 bulbs of vaccines were sent for 5583 cancer patients from 42 hospitals and 74 polyclinics, involved in clinical trials. The percentage deviation of the cold chain in 2010 was 1.53%, whereas in 2011 was 0.44%, which translates into a 99.56% compliance with established standards; avoiding unnecessary expenses of material, as well as, ensuring the treatment of the patients. Conclusions: It was developed a guide, which is a valuable working tool for all professionals working with products from cold storage, because the success and quality of clinical trials will depend largely of assumption of the principles set out in this document.

Keywords: cold chain, product research, clinical trial, vaccines.

## **Introducción**

Dentro de la Dirección de Investigaciones Clínicas del Centro de Inmunología Molecular (CIM) se encuentra el grupo de Organización de la Conducción de Ensayos Clínicos (EC) y Farmacia. Entre las tareas asignadas al mismo, se encuentra la distribución del producto de investigación (PI) a todos los sitios del país involucrados. Este PI necesita de conservación estable, por tanto de una fiable cadena de frío.

La cadena de frío puede definirse como el conjunto de condiciones o elementos que permiten conservar a una temperatura controlada un producto biológico o producto termolábil desde el momento de su fabricación hasta el de su utilización en el lugar de administración.<sup>1-2</sup>

El objetivo fundamental de una cadena de frío es el de mantener una temperatura adecuada y constante en cada uno de los eslabones que la componen, para asegurar la perfecta conservación de los componentes que constituyen los productos. Por ello, se deben minimizar y controlar los puntos críticos térmicos, ya que una alteración térmica inadecuada puede provocar alteraciones acumulativas consiguiendo que, al final de la cadena, el producto en investigación pueda encontrarse finalmente en un estado alterado.<sup>3-5</sup>

En el CIM, se producen vacunas para ser utilizadas en el tratamiento de diferentes enfermedades autoinmunes y en cáncer. Estas vacunas, desde que se fabrican hasta su administración, pasan por las fases de distribución, almacenamiento y son sometidas a manipulación. En cada una de las fases las actividades y recursos necesarios varían sensiblemente, por lo que al realizar la planificación

logística, hay que adecuar los recursos y las actividades de cada una de las fases de forma que se garantice una adecuada conservación de los productos en investigación.<sup>6</sup>

Teniendo en cuenta lo anterior y las dificultades presentadas en algunos sitios de investigación con respecto a la conservación de los productos de investigación se decidió elaborar un manual con las normas para su manipulación, almacenamiento y transportación de éstos, que sirviera de guía en el mantenimiento de la calidad de los mismos.

Objetivos:

- 1- Elaborar un manual para la conservación en frío de los productos en investigación utilizados en los ensayos clínicos.
- 2- Implementar el manual en la red farmacéutica de ensayos clínicos.

## **Métodos**

Para la elaboración de la guía se revisó bibliografía actualizada y de rigor científico como: artículos, normas y procedimientos normativos operacionales (PNOs) de las agencias regulatorias internacionales como la Agencia de Alimentos y Medicamentos (*FDA, del inglés Food Drug Administration*)<sup>7, 8</sup> y la Agencia Europea de Medicamentos (*EMA, del inglés European Medicines Agency*)<sup>9-11</sup>, así como, lo estipulado por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED)<sup>12,13</sup>, el cual es la agencia nacional reguladora de medicamentos. También se analizaron las normas de la Conferencia Internacional de Armonización (*ICH, del inglés International Conference of Harmonization*)<sup>14, 15</sup> y las Buenas Prácticas Clínicas (BPCs)<sup>16</sup>.

Con la información obtenida se procedió a la elaboración del manual teniendo como base los puntos esenciales y críticos de la cadena de frío.

Una vez elaborado se organizó un taller con el personal implicado en los ensayos clínicos y que de alguna manera estaba relacionado con la manipulación y/o almacenaje del PI. Además de capacitarlos se intercambiaron experiencias e ideas que pudieran ayudar a la mejora del documento confeccionado.

Posteriormente para corroborar el cumplimiento de lo estipulado en la guía se tuvo en cuenta la ocurrencia de alguna desviación en la cadena de frío en los envíos realizados.

## **Resultados**

Culminado el trabajo quedó elaborado un manual práctico que consta de las siguientes partes: presentación, prólogo, índice, introducción y 5 acápites divididos como sigue:

- La cadena de frío. Concepto.
- Elementos de la cadena de frío.
- La cadena de frío en cada fase.
- Fallo en el sistema de refrigeración.
- Consejos generales.

Además un acápite de preguntas de comprobación y sus respuestas con los puntos esenciales a no olvidar; y al final del manual la bibliografía consultada.

Se realizó un taller dirigido al personal vinculado con la manipulación de los productos en investigación, los cuales tenían responsabilidades diferentes dentro de los ensayos clínicos. Debido a la cantidad de sitios involucrados, el mismo se impartió 3 veces de forma regional y tuvo un total de 121 participantes, divididos en: 96 farmacéuticos, 15 enfermeros y 10 médicos.

Posterior a la capacitación realizada, en abril de 2011 se comenzó a aplicar el documento. Para conocer el grado de cumplimiento del mismo, su impacto y factibilidad se tuvo en cuenta el despacho y distribución de los productos en investigación chequeando existencia de algún desvío en la cadena de frío.

Hasta el 15 de diciembre de ese año se enviaron 69 375 bulbos de los diferentes productos en investigación elaborados en el CIM (Racotumomab, EGF, NGcGM3, NAcGM3; Nimotuzumab, Th1, Her-1, AntiCD20 y el adyuvante vacunal Montanide) para el tratamiento de 5583 pacientes oncológicos distribuidos en 42 hospitales y 74 policlínicos involucrados en los ensayos clínicos.

Con respecto a los ensayos realizados en la Habana, los productos se trasladan en un vehículo ligero en cajas o bolsos termos debidamente cerrados y con refrigerante necesario de acuerdo a la cantidad de producto y distancia a recorrer.

Al llegar al sitio de investigación, el responsable mide la temperatura a la cual se recibe el producto. De no estar en el rango estipulado, el producto es devuelto al centro promotor. Válido aclarar que nunca ha sucedido lo anterior.

Referente a las restantes provincias, el envío se realiza a través de un contrato existente entre el CIM y el departamento de valijas de la terminal de ómnibus ASTRO, donde por cada bulto enviado se abonan \$ 3.10 pesos en moneda nacional.

En el período analizado para el trabajo, abril/2011 (mes en que implementó la guía) hasta diciembre/2011 se realizaron 907 envíos, de los cuales 4 tuvieron ruptura de la cadena de frío, lo cual representó el 0.44%. Comparando con igual período de 2010, de 653 envíos efectuados, la cadena de frío se vio afectada en 10 (1.53 %). Esta disminución en el 2011 puede traducirse en un 99.56% de cumplimiento de las normas establecidas en el documento; evitando de esta forma gastos innecesarios de recursos materiales, así como, garantizando el tratamiento de los pacientes.

Los problemas fundamentales en los sitios fueron, en su mayoría, debido a fallo en la transportación hacia la terminal de ómnibus para buscar las cajas termos, lo cual originó demoras y por tanto pérdida de la temperatura adecuada. En una sola ocasión fue por inadecuada manipulación y almacenaje en el sitio de investigación.

### **Discusión**

Dadas las características de labilidad de las vacunas, siendo productos que pierden potencia inmunológica a partir del momento de su fabricación, se debe asegurar que lleguen al usuario en un estado óptimo para su utilización, para lo



cual es importante disminuir al mínimo aquellos factores que pueden reducir o impactar de manera negativa en su calidad.

Comparando este manual con los encontrados en la literatura, vemos que existen similitudes y puntos de convergencias referentes a la temperatura adecuada, etapas, principales dificultades y factores fundamentales a no obviar durante el almacenamiento, distribución y manipulación de los productos termolábiles.<sup>5, 6, 10</sup>

También cumple con las regulaciones establecidas por diferentes agencias regulatorias<sup>7, 8, 10-13</sup>, así como con las normas y estatutos planteados por las BPC y la ICH.<sup>14-16</sup>

Desde el punto de vista práctico, el trabajo tiene aporte económico, social y científico, ya que el cumplimiento de la guía asegura que las vacunas lleguen a los hospitales y/o policlínicos en estado óptimo (evitando pérdidas materiales). Esto permitirá que los pacientes sean tratados mejorando la calidad de vida de los mismos y su supervivencia en una patología tan agresiva como es el cáncer, además de que las investigaciones podrán llevarse a cabo con la calidad y rigor requeridos de acuerdo a estándares establecidos.

La guía elaborada puede convertirse en un valioso instrumento para todos aquellos profesionales y/o centros del polo que estén relacionados con el manejo y/o distribución de productos de conservación en frío, puesto que el éxito y la calidad de la investigación se relaciona en gran medida con el grado de cumplimiento de las premisas que se recogen en este documento, sinónimo de garantía de calidad del producto de investigación, lo cual es importante para la seguridad de los participantes en los ensayos y en la confiabilidad de los datos resultantes del estudio.

## Referencias bibliográficas

- 1- Bott RF, Oliveira WP, Storage conditions for stability testing of pharmaceuticals in hot and humid regions. *Drug Dev Ind Pharm.* 2007; 33:393-401.
- 2- Tozzi AE, Field evaluation of vaccine safety. *Vaccine.* 2004; 22:2091-5.
- 3- Matthias DM, Robertson J, Garrison MM, New land S, Nelson C. Freezing temperatures in the vaccine cold chain: a systematic literature review. *Vaccine.* 2007; 25:3980-6.
- 4- WHO. Monitoring vaccine wastage at country level: Guidelines for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2003 (unpublished document WHO/V&B/03.18).
- 5- Logística de la cadena de Frío. Monografía sanitaria Serie E, nº50. Editado por la Generalitat Valenciana.
- 6- Rodes D, Vilanova S, Rosillo E, López O, Fraile LJ. Cadena de frio: la cadena del valor. Laboratorios Merial. Buenos Aires; 2010.
- 7- Hilts PJ. Protecting America's Health: The FDA, Business, and One Hundred Years of Regulation. New York: Alfred E. Knopf, 2003. ISBN 0-375-40466-X
- 8- FDA's Good Guidance Practices regulation. September 19 2000; 65(182):56468-56480.
- 9- Meneu R. La distribución y dispensación de medicamentos. *Gac Sanit.* 2006; 20 (Supl 1): 154-9.
- 10- Taylor D, Mrazek M, Mossialos M. Regulating pharmaceutical distribution and retail pharmacy in Europe. En: Mossialos E, Mrazek M, Walley T, editors.

Regulating Pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality.  
London: Open University Press; 2004.

11- Hudson S. Hospital pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality. London: Open University Press; 2004.

12- CECMED. Regulación No. 11-98. Buenas Prácticas de distribución de medicamentos.

13- CECMED. Regulación No. 26-2000. Requerimientos para el manejo y uso de los productos de investigación en los ensayos clínicos y responsabilidades de las partes.

14- Frías J. Buenas Prácticas clínicas (BPC) y normas ICH (Conferencia Internacional de Armonización. En: El Ensayo Clínico en España. Madrid. [citado 26 Mar 2011]. Disponible en: [http://www.ir.vhebron.net/easyweb\\_irvh/Portals/0/Guia\\_armonizacion.pdf](http://www.ir.vhebron.net/easyweb_irvh/Portals/0/Guia_armonizacion.pdf).

15- Guía ICH para la Buena Práctica Clínica. [citado 15 Abr 2011]. Disponible en: <http://www.gruposolti.org/upfiles%5Cnormativa%5Cfixers/A300.pdf>.

16- Normas de Buenas Prácticas Clínicas Good Clinical Practice (GCP). [citado 23 Ene 2011]. Disponible en: [http://www.reumatologia.org.ar/userfiles/file/investigacion-farmaco-clinica/Normas\\_buenas\\_practicas\\_clinicas.pdf](http://www.reumatologia.org.ar/userfiles/file/investigacion-farmaco-clinica/Normas_buenas_practicas_clinicas.pdf).

17- Mezzadri JJ. Cómo escribir un resumen estructurado. Rev Neurocir [serie en Internet]. 2007[citado 9 Oct 2007];9(3). Disponible en: [http://www.rneurocirugia.com/index.php?redi=V\\_ART&id=232&l=&vol=9&nro=3](http://www.rneurocirugia.com/index.php?redi=V_ART&id=232&l=&vol=9&nro=3).