

**Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos (EMCOMED)**

**PROGRAMAS DE ESTABILIDAD EN LA DISTRIBUCIÓN: UNA EXIGENCIA  
DEL PRESENTE**

Autora: Diana García García<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Licenciada en Farmacia. Master en Farmacia Clínica. Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos (EMCOMED). La Habana, Cuba. E-mail: [diana.garcia@emcomed.quimefa.cu](mailto:diana.garcia@emcomed.quimefa.cu). Teléfono: 648-7975.

## Resumen

La problemática que enfrenta el sector mayorista de distribución farmacéutica al ocurrir excursiones de temperatura de corta duración durante la distribución de los productos refrigerados constituye un punto de partida para el establecimiento de criterios de transportación individuales por producto, desarrollados por los fabricantes a partir de programas diseñados para el estudio de la estabilidad en la distribución. El estudio se centró en la caracterización de la logística de cadena de frío en el contexto nacional actual, describir las características de las rupturas que se producen y resaltar la necesidad de los estudios de estabilidad en la distribución como una alternativa para enfrentarlas. Se representó el esquema de las operaciones de distribución de medicamentos refrigerados realizadas por la empresa EMCOMED y se enumeraron sus principales riesgos. Se analizaron cuantitativa y cualitativamente las rupturas de cadena de frío registradas durante el año 2011 en dichas operaciones y se determinaron sus principales características. Como conclusión se estableció la correlación entre los riesgos presentes en la logística de frío actual y las limitaciones del transporte utilizado; la consistencia de las rupturas de cadena de frío que se producen con los riesgos identificados y la necesidad de disponer de resultados de programas de estabilidad que amparen la distribución y permitan conocer de manera objetiva el efecto de las variaciones de temperatura que se presentan durante la transportación sobre los productos refrigerados.

Palabras clave: estudios de estabilidad, distribución, medicamentos refrigerados, cadena de frío, excursiones de temperatura, transportación.

## **Abstract**

The problems faced by the wholesale pharmaceutical distribution when short-terms temperature excursions occur throughout the distribution of refrigerated products, is a starting point for establishing product-specific shipping criteria developed by manufacturers from distribution stability programs. This study focused on characterizing the cold chain logistic within the current national context, describing the characteristics of its ruptures and highlighting the need for distribution stability studies as an alternative to face them. A representation of the scheme of refrigerated products distribution operations conducted by the company EMCOMED was shown and the main risks were highlighted. Cold chain ruptures that took place during year 2011 were quantitatively and qualitatively analyzed and their characteristics were determined. In conclusion, we established the correlation between the identified cold chain logistics risks and the limitations of the transportation in use; the consistency of cold chain ruptures that took place with the identified risks; and the need to have results of stability programs supporting the distribution and the satisfactory handling of the effect of temperatures excursions on refrigerated product during transportation.

Key words: stability studies, distribution, refrigerated products, cold chain, temperature excursions, transportation.

## **Introducción**

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 uso en el lugar de administración. 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 fármaco pueda encontrarse finalmente en un estado alterado.<sup>1</sup>

Los márgenes óptimos entre los que debe situarse la temperatura para una buena conservación de los medicamentos refrigerados, se establecen de forma genérica entre los 2° C y 8° C. Sin embargo, en la práctica surgen situaciones en las que estos límites son rebasados, tanto por defecto como por exceso. Como consecuencia, especialidades farmacéuticas que requieren conservarse en frigorífico pueden permanecer almacenadas cierto tiempo a temperaturas inadecuadas para su conservación y la estabilidad del medicamento podría quedar comprometida.<sup>2</sup>

En términos generales, un incremento de la temperatura se acompaña de un aumento de la velocidad de degradación y teniendo en cuenta que este es uno de los factores más significativos de alteración, el mismo constituye la base de los estudios de estabilidad acelerada que recurren a la conocida ecuación de Arrhenius, que permite calcular la degradación de un producto en función de la temperatura.<sup>2, 3</sup>

El grado en que las propiedades de los medicamentos se ven modificadas es variable y depende tanto de la temperatura alcanzada como del tiempo de permanencia de las especialidades farmacéuticas a dicha temperatura.<sup>2</sup>

La Farmacopea de Estados Unidos (USP 32) en la sección Notas y requerimientos generales, define como “temperatura refrigerada controlada” aquella que se mantiene termostáticamente entre los 2° y 8° C (36° y 46° F), con excursiones permisibles entre los 0° y 15° C (32° y 59° F) durante el almacenamiento, la transportación y la distribución; siempre que la temperatura cinética media no supere los 8° C (46° F). Se permiten picos por encima de 25° C (77° F) si el fabricante así lo establece y se garantiza que los mismos no excedieron las 24 horas, a menos que esté soportado por data de estabilidad o lo establezca el fabricante.<sup>4, 5</sup>

A diferencia del almacenamiento, donde las condiciones de conservación de los productos farmacéuticos de temperatura controlada son relativamente constantes, los ambientes de distribución están sujetos a disímiles variaciones, propiciando que se produzcan excursiones de temperatura de corta duración que exponen a los productos a condiciones de almacenamiento diferentes a las reflejadas en el etiquetado. Aún cuando la mayoría de las regulaciones disponibles no establecen requerimientos de estudios de estabilidad en la distribución para la transportación de los productos farmacéuticos per se, cada vez más las agencias reguladoras reclaman a los fabricantes comprender rigurosamente los perfiles de estabilidad de sus productos en la transportación y mantener el control durante todo el proceso.<sup>6</sup>

La norma Q1A “Ensayos de estabilidad de nuevos principios activos y productos medicinales” de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH), establece que los datos obtenidos en estudios de estabilidad acelerados

pueden ser usados para evaluar el efecto de las excursiones de temperatura de corta duración que pueden ocurrir durante la transportación. Si durante los estudios de estabilidad acelerados ocurren cambios significativos, pueden realizarse ensayos adicionales en condiciones de almacenamiento intermedias.<sup>6, 7</sup>

Los protocolos para programas de estabilidad en la distribución pudieran ser desarrollados a través del conocimiento de las características del producto, las condiciones ambientales típicas de cada región y anticipándose a las condiciones ambientales extremas que pudieran presentarse. La unión de todos los datos colectados, pudiera proveer la información necesaria para desarrollar criterios de transportación específicos para cada producto, que posteriormente puedan ser usados para diseñar documentos de transportación que enriquezcan los propios programas de estabilidad en la distribución.<sup>6</sup>

Sentando como base que en la actualidad los citados preceptos no se hallan disponibles para el uso de los distribuidores mayoristas durante la transportación de productos refrigerados, incurriéndose con frecuencia en gastos innecesarios al producirse rupturas en la cadena de frío que condicionan tener que desechar productos sin una evidencia de daño o afectación real dictaminada por el fabricante a partir del desarrollo de programas de estabilidad en la distribución, se realiza el presente trabajo, el cual persigue los siguientes objetivos:

1. Caracterizar la logística de cadena de frío de la distribución de medicamentos refrigerados a escala nacional y sus principales fuentes de riesgo.
2. Describir las características de las rupturas de cadena de frío que ocurren actualmente durante la distribución de dichos productos.

3. Resaltar la necesidad de los estudios de estabilidad en la distribución como una alternativa para enfrentar las rupturas de cadena de frío que se producen.

### **Métodos**

Para caracterizar la logística de cadena de frío de la empresa EMCOMED se representó el esquema de las operaciones que integran la distribución de medicamentos refrigerados nacionalmente y se enumeraron los riesgos presentes en cada una de ellas.

Se describieron las características de las rupturas de cadena de frío que ocurren actualmente empleando la base de datos en Microsoft Access de las rupturas de cadena de frío del año 2011 de la organización.

Se consideraron parámetros claves en las rupturas de cadena de frío los siguientes:

*Temperatura:* valor medido en el destino final, consistente en una excursión del rango de conservación fijado para los productos refrigerados (entre 2° C y 8° C). Se considera el máximo valor alcanzado por el parámetro durante la ruta de distribución, al no ser posible determinar si ocurrieron otras fluctuaciones por no contarse con dispositivos electrónicos de monitoreo.

*Tiempo máximo de exposición:* intervalo de tiempo determinado por la diferencia entre el tiempo final y el tiempo inicial de la ruta de distribución. Se considera el máximo valor alcanzado por el parámetro durante la ruta de distribución, al no ser posible determinar el intervalo de tiempo exacto en que los productos estuvieron expuestos a las excursiones de temperatura por no contarse con dispositivos electrónicos de monitoreo.

Toda la información registrada en la base de datos fue procesada a través de consultas de selección y tablas de referencias cruzadas, realizándose el

compendio estadístico de los eventos confrontados para definir sus patrones generales. Se confeccionaron tablas de salida de los datos registrados.

## **Resultados**

En la figura 1 se ilustra el esquema logístico de cadena de frío puesto en práctica por la empresa EMCOMED para la distribución de los productos termolábiles en el país.

En el año 2011 se registraron un total de 26 rupturas de cadena de frío, en las que estuvieron implicados 79 productos. De acuerdo a su origen, 56 eran nacionales (71%) y 23 importados (29%). Las tablas 1 y 2 muestran el número y porcentaje de las rupturas de cadena de frío de acuerdo al tipo de operación afectada y el tipo de falla confrontada respectivamente.

Los valores de temperatura registrados en las rupturas mostraron un mínimo de 9° C, un máximo de 22.3° C y un promedio de 7.8° C. En cuanto al tiempo de exposición de los productos en las excursiones de temperatura, el valor máximo registrado fue de 138 horas, el mínimo de 1 hora y el promedio de 21 horas.

79 productos estuvieron involucrados en rupturas de cadena de frío durante el año 2011. De ellos, 65 (82%) fueron sometidos a consultas con las instituciones facultadas para obtener su opinión acerca de las posibles afectaciones que los mismos pudieron haber sufrido frente a las excursiones de temperatura. Los 14 productos restantes (18%) no se consultaron al conocerse el criterio de conformidad del fabricante en excursiones de temperatura semejantes previamente confrontadas.

Se obtuvo respuesta en las consultas de 41 productos (63%), quedando los restantes 24 productos (37%) consultados sin una respuesta al cierre del año.



En la tabla 3 se cuantifican las distintas respuestas recibidas de las instituciones facultadas que fueron consultadas.

### **Discusión**

En el contexto de la economía cubana actual, permeada de limitaciones y carencias materiales condicionadas en su mayoría por el bloqueo económico a que ha sido sometido el país por más de 5 décadas, la empresa EMCOMED se ha visto obligada a asumir los retos del presente y buscar alternativas factibles que le permitan llevar a cabo la distribución de los productos que requieren cadena de frío a través de una logística de transportación que consiga garantizar el servicio haciendo un uso más racional y eficiente de los recursos materiales a su alcance, minimizando los costos tanto como sea posible y ajustándose a la normativa vigente exigida para el sector.

El esquema de transportación de productos refrigerados de la empresa EMCOMED (figura 1) se divide dos etapas fundamentales: distribución primaria o nacional y distribución secundaria o territorial. Además, existe una distribución interprovincial “alternativa” que consiste en el movimiento de pequeñas cantidades de productos solicitados como urgencias médicas, que al no poder ser resueltas en un determinado territorio, precisan el envío del producto desde provincias vecinas en donde existen las coberturas suficientes para asumir estas distribuciones no planificadas. También se realizan transportaciones locales destinadas a trasladar los productos refrigerados desde los puntos de entrega, ya sea el puerto o aeropuerto o las instalaciones productivas, hacia el Frigorífico Nacional, en donde se almacenan y se distribuyen a los distintos centros de distribución ubicados en las diferentes provincias del país.

La distribución primaria o nacional se realiza en vehículos especiales (*termoking*), tanto propios como contratados a terceros. Los vehículos propios se operan desde bases nacionales de transporte pertenecientes a la propia empresa y tienen la ventaja de ser una flota con estructura logística dedicada a la transportación de productos farmacéuticos, con personal de la propia organización, capacitado en Buenas Prácticas de Distribución (BPD) y cadena de frío. Estas características la convierten en la opción idónea para garantizar el cumplimiento de los requisitos exigidos por la Autoridad Nacional Reguladora (ANR) CECMED a los distribuidores mayoristas en la transportación de productos farmacéuticos, aunque la misma no puede ser explotada en la totalidad de la transportación de cadena de frío que se realiza debido a limitaciones existentes.

Por esta causa la empresa tiene que recurrir a la tercerización mediante la contratación del servicio a agencias transportistas nacionales, que si bien cuentan con equipos de alto rendimiento y buen estado técnico, carecen de la orientación estratégica enfocada hacia la satisfacción de los altos estándares de calidad exigidos para la industria farmacéutica. Esto constituye una gran desventaja, al ser esta la vía mayoritaria que se emplea.

La distribución secundaria o territorial es llevada a cabo por los centros distribuidores con que cuenta la empresa en cada provincia y el municipio especial. La misma se realiza empleando vehículos ligeros propios. Para mantener la cadena de frío, se transporta en camionetas refrigeradas un grupo de productos, priorizando los más sensibles al efecto de la temperatura como las vacunas, los derivados de la sangre y los diagnosticadores, siempre tratando de abarcar tantos productos como la capacidad máxima de carga de los vehículos permita. El resto de los productos se transporta en carros de

temperatura ambiente utilizando como sistema de refrigeración pasivo, embalajes isotérmicos acondicionados con acumuladores de frío. Estos, aunque son más ecológicos y disminuyen los costos de la transportación, incrementan considerablemente el riesgo de que se produzcan rupturas de cadena de frío al no estar validados para las distintas rutas de transportación y estacionalidad, no pudiéndose garantizar la correspondencia entre el tiempo de vida fría de las cajas y el tiempo consumido en las rutas de distribución, además de tener la limitante de no ser de fácil adquisición en el mercado nacional.

Para asumir la distribución interprovincial de urgencias médicas se contratan los servicios de una agencia nacional para transportación de pasajeros y se emplean también contenedores isotérmicos con acumuladores de frío para mantener la cadena de frío de los productos. Esta logística de transportación aumenta considerablemente el riesgo de rupturas de cadena de frío, ya que sumado a lo anterior, se incrementan las distancias de las rutas de distribución y de los tiempos de recorrido.

La extracción de mercancías refrigeradas de puerto y aeropuerto y de productos termolábiles destinados a la distribución nacional desde las instalaciones productoras hacia el Frigorífico Nacional, son otras operaciones que se realizan, que por su alcance local hasta el presente no representan una fuente importante de riesgos de ruptura de cadena de frío, salvo por la influencia de errores humanos y fallas técnicas en los sistemas de refrigeración de los propios equipos.

Complementa la logística de transportación para garantizar la cadena de frío de la empresa, la existencia de instalaciones de almacenamiento equipadas con medios de refrigeración de alto nivel de desempeño. Forman parte de este

conjunto de instalaciones, un moderno Frigorífico en el que se realiza el almacenamiento a largo plazo de los productos refrigerados, que funciona como plataforma de distribución nacional, y 20 centros de distribución territoriales equipados con cámaras refrigeradas, encargados del almacenamiento a corto plazo y la distribución local de los productos refrigerados en las distintas provincias y el municipio especial. Esta etapa constituye la de mayor fortaleza debido a la gran especialización del equipamiento empleado y la capacitación del personal a cargo de la actividad. Las fuentes de riesgo asociadas al almacenamiento consisten fundamentalmente en la posibilidad de interrupciones en el suministro de energía o de fallas técnicas que conlleven a la parada de los equipos de refrigeración. Como medidas preventivas para controlar estos riesgos, los distintos centros distribuidores se han dotado con plantas auxiliares que garantizan el suministro de energía para el funcionamiento de los equipos de refrigeración en caso de ocurrir interrupciones o averías en las redes eléctricas externas y se ejecutan planes de mantenimiento programado y de reparación en caso de mal funcionamiento o parada, contratando el servicio a empresas especializadas en el mantenimiento y/o la reparación de estas tecnologías.

Todos los riesgos presentes en la logística de cadena de frío de la empresa EMCOMED en la actualidad, se ven consistentemente reflejados en las rupturas de cadena de frío registradas durante el año 2011. Tal como es de suponer, la operación más afectada por rupturas de cadena de frío (tabla 1) resultó la distribución interprovincial entre centros distribuidores, la cual representó el 54% de todas las rupturas. Le siguió en magnitud la distribución primaria con una incidencia del 35%, mientras que la extracción de mercancías

refrigeradas del aeropuerto y el almacenaje tuvieron una incidencia mucho menor, representando de conjunto el 12% de las rupturas.

Del mismo modo, las fallas que ocasionaron las rupturas (tabla 2) estuvieron en total correspondencia con los riesgos presentes en la cadena de frío empresarial. El motivo del mayor número de rupturas fue el empleo de embalajes isotérmicos no validados para las distintas rutas de distribución (69%). El restante 32% estuvo comprendido por fallas que resultan consistentes con riesgos de menor incidencia en la cadena de frío como son: las interrupciones del funcionamiento de los equipos de refrigeración, los errores humanos de tipo operacional y la rotura del embalaje isotérmico durante la transportación.

Un punto de observación importante en las rupturas de la cadena de frío confrontadas fue la temperatura. El valor de este parámetro en las rupturas registradas mostró un máximo de 22.3° C, inferior al límite de 25° C de la USP para considerar “picos máximos” las excursiones de temperatura que sobrepasan el rango de 2° a 8° C. Por su parte, 9° C fue el valor mínimo registrado, que por estar tan próximo al límite superior del rango de conservación establecido para los productos termolábiles (8° C), no cabe considerarlo una excursión de temperatura significativa. Por último, los valores relativamente moderados del conjunto de excursiones registradas, condicionaron que la media aritmética de las mismas fuera 7.8° C, valor promedio que se encuentra dentro del rango de conservación de 2° a 8° C establecido, que no resulta consistente con el criterio de “ruptura de la cadena de frío” manejado en estos eventos. Particularmente estos dos últimos valores de temperatura, mínimo y promedio, ponen de manifiesto que el patrón térmico

de las rupturas que acontecen actualmente no puede ser considerado de “gran intensidad”.

El tiempo de exposición de los productos a las temperaturas durante las rupturas fue otro punto de revisión en la data colectada. El valor máximo registrado fue de 138 horas (5.75 días), que si bien resulta significativo por la nocividad del efecto que pudo provocar en los productos, se trató de un valor aislado dentro de toda la muestra, no pudiendo considerarse representativo. Antagónicamente, los tiempos mínimo y promedio observados, de 1 y 21 horas respectivamente, quedaron por debajo del límite de 24 horas citado por la USP al analizar la permisibilidad de las excursiones de temperatura, poniendo de manifiesto que las rupturas de la cadena de frío que tienen lugar mayormente en la distribución, no se ajustan al criterio de excursiones de temperatura de “larga duración”.

Las consultas a las instituciones facultadas en busca de una opinión autorizada para conocer la conformidad de los productos y determinar el destino final más adecuado para los mismos se dirigieron mayoritariamente a los fabricantes por ser estos los máximos conocedores de la estabilidad del producto. Se consultó en menor medida a los importadores al necesitarse la opinión de los fabricantes de productos foráneos. Excepcionalmente, en productos cuya disponibilidad en la cadena de distribución se vio sensiblemente afectada al ocurrir las rupturas de la cadena de frío, se consultó a la ANR para conocer su opinión y actuar consecuentemente de manera inmediata.

El porcentaje de respuestas recibidas al consultar a las instituciones facultadas (63%) aún resulta insuficiente para satisfacer las necesidades del distribuidor mayorista, dificultándole que pueda disponer de manera oportuna en cada

caso, del criterio autorizado que necesita para conocer si el producto se encuentra apto y decidir el destino final más adecuado que debe darle.

De acuerdo a los tipos de respuestas recibidas (tabla 3) solo el 52% fueron concluyentes. El 26% dictaminó la conformidad de los productos, el 18% el rechazo y el 8% recomendó darles uso inmediato bajo vigilancia intensiva en las instituciones de salud.

El 48% restante de las consultas formuladas no tuvieron igual réplica, ya fuera porque resultaron en respuestas no concluyentes o porque quedaron sin ser respondidas, dejando ambas salidas insatisfecha la necesidad de información del distribuidor mayorista en estas situaciones.

También relacionado con las respuestas recibidas cabe suponer que en muchos de los casos en que se dictaminó el rechazo de los productos consultados, se consideró básicamente la estabilidad de los mismos en las condiciones de almacenamiento establecidas en el registro sanitario (entre 2° y 8° C) y no así otras evidencias de estabilidad a temperaturas diferentes a las reflejadas en el etiquetado, como sucede en las excursiones de temperatura que se producen durante la transportación.

Esta suposición constituye una señal de alarma para el distribuidor mayorista, que implicaría un riesgo económico importante a ser tenido en cuenta, ya que la posibilidad de que se dictamen productos “falsos rechazados”, que se desechen sobre la base de una supuesta no conformidad, ocasionaría pérdidas económicas innecesarias.

Los riesgos presentes en la logística de cadena de frío empleada en la distribución de medicamentos refrigerados en el país requieren de costosas inversiones, por lo que su eliminación no resulta una meta alcanzable a corto plazo. Se impone entonces contar con los resultados de programas de

estabilidad llevados a cabo por los fabricantes que amparen la distribución y permitan predecir la calidad de los medicamentos refrigerados ante las potenciales variaciones de temperatura que se puedan presentar durante la transportación como alternativa para manejar el riesgo sanitario y económico que ocasiona la destrucción de productos por falta de evidencias de su estabilidad en los procesos de distribución.

Las rupturas de la cadena de frío que se presentan actualmente durante la distribución de los productos termolábiles resultan consistentes con los riesgos identificados y muestran un patrón de “baja intensidad” y “corta duración” en lo que respecta al valor de temperatura y tiempo de exposición registrado.

### **Referencias bibliográficas**

1. Cadena de Frío: la cadena de valor. Monográfico Merial Laboratorios.
2. Bovaira García MJ, Lorente Fernández L, De la Rubia Nieto MA, San Miguel Zamora MT. Conservación de medicamentos termolábiles. Hospital Universitario “Virgen de la Arrixaca”; 2004.
3. Feld SA, Baenziger C. MKT. Mean Kinetic Temperature. Pharma Logistics Forum; 2005.
4. USP - NF General Notices and Requirements, USP 32 – NF 27, (May 1, 2009).
5. USP General Chapter <1079> Good Storage and Shipping Practices, USP 28, Suppl. 2, (August 1, 2005).
6. Lucas TI, Bishara RH, Seevers RH. A Stability Program for the Distribution of Drug Products. Pharmaceutical Technology; 2004: 68-63.



7. International Conference on Harmonization (ICH) Q1A: Stability Testing of New Drug Substances and Products, 2nd Revision, November 2003, originally published in 1994.

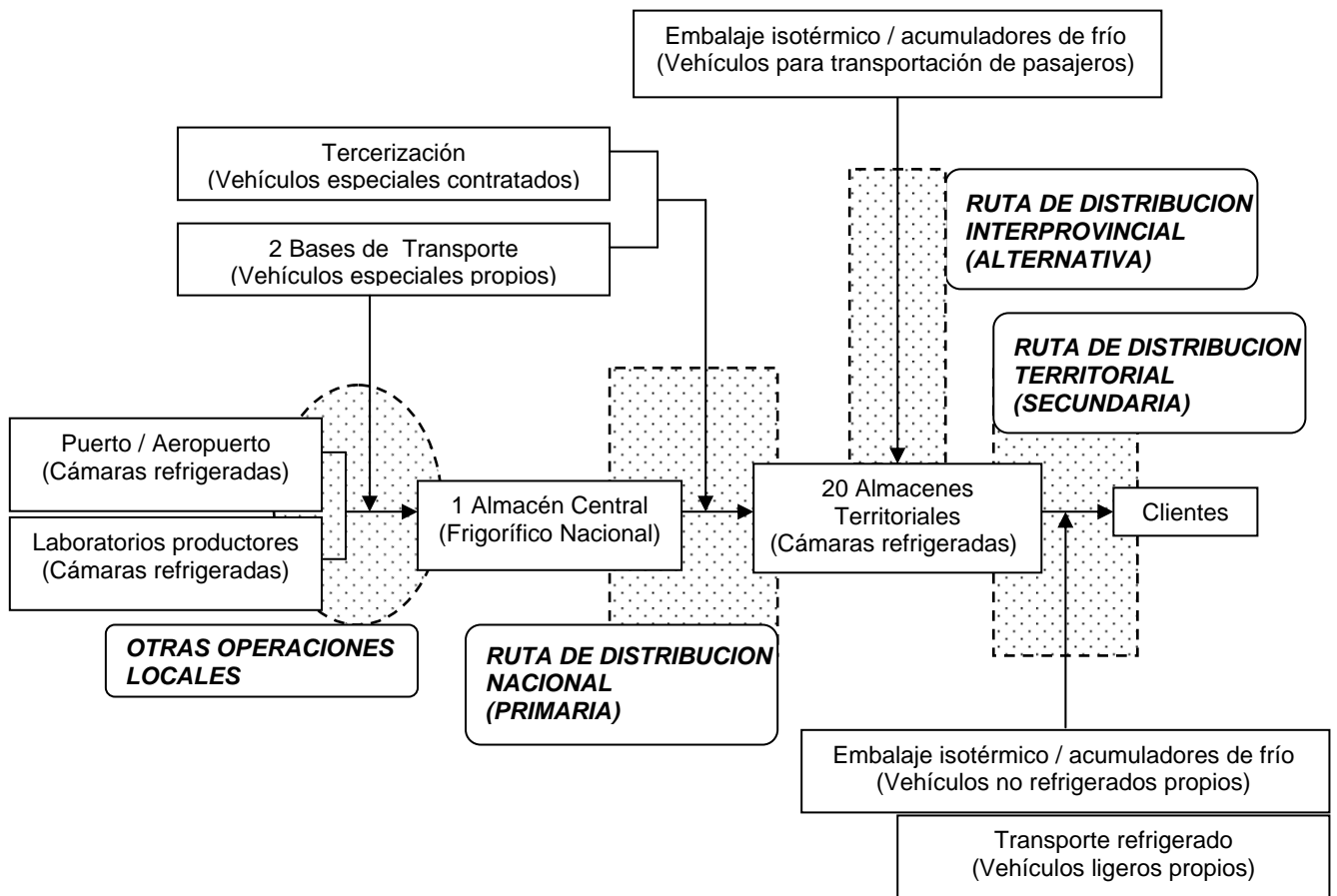


Figura 1. Logística de “cadena de frío” de la empresa EMCOMED.

Tabla 1. Rupturas de cadena de frío por tipo de operación.

<b>Operaciones</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
Distribución interprovincial (entre almacenes)	14	54
Distribución primaria	9	35
Extracción de mercancías de aeropuerto	2	8
Almacenaje	1	4
<b>Total</b>	<b>26</b>	

Tabla 2. Rupturas de cadena de frío por tipo de falla confrontada.

<b>Fallas</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
Embalaje isotérmico no validado para la ruta de distribución	18	69
Mal funcionamiento del termoking	2	8
Mal funcionamiento de la cámara refrigerada	2	8
Pre-enfriamiento insuficiente de las mercancías	1	4
Incorrecta selección del tipo de transporte	1	4
Extravío de bultos por error humano	1	4
Avería del embalaje durante la transportación	1	4
<b>Total</b>	<b>26</b>	

Tabla 3. Respuestas a las consultas de productos realizadas a las instituciones facultadas.

<b>Respuestas</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
Producto conforme	17	26
Producto rechazado	12	18
Recomendación de uso inmediato bajo vigilancia	5	8
Otras	31	48
<b>Total</b>	<b>65</b>	