

EL MANEJO DE LOS MEDICAMENTOS TERMOLÁBILES: LA CADENA DEL FRÍO

Roberto Izquierdo María, Amparo Barreda Aznar

DESARROLLO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Los Servicios de Farmacia de Atención Primaria son responsables de la adquisición, conservación, distribución y dispensación de medicamentos para su aplicación en las estructuras de Atención Primaria. Entre estos medicamentos, se encuentran especialidades farmacéuticas termolábiles (vacunas, insulina, glucagón, gammaglobulina antitetánica...) que requieren conservación en frío, y que éste se mantenga durante el transporte y almacenamiento.

Se denomina cadena de frío al sistema de transporte, distribución y almacenamiento de los medicamentos termolábiles que asegura su conservación en condiciones adecuadas de luz y temperatura, garantizando su eficacia terapéutica, desde la salida del laboratorio fabricante hasta su administración al paciente.

RECURSOS HUMANOS Y RECURSOS MATERIALES Y TÉCNICOS

RECURSOS HUMANOS

Lo forman las personas que organizan, supervisan o realizan el transporte.

RECURSOS MATERIALES Y TÉCNICOS

Frigorífico o cámara frigorífica

Es el elemento de almacenamiento de los medicamentos termolábiles. Recomendaciones a seguir para un uso correcto del frigorífico son:

- Debe disponer de un termostato.
- Debe contener un dispositivo para la medición de la temperatura máxima y mínima.
- Debe estar conectado a la red general y disponer de un sistema de alarma en caso de desconexión o avería.

- Debe estar dedicado exclusivamente a la conservación de medicamentos termolábiles.
- Debe disponer de botellas de agua o acumuladores de frío en su interior para preservar la temperatura en caso de avería o corte de energía.
- Debe disponer de acumuladores de frío en el congelador para su utilización en el transporte.
- Debe mantener la temperatura interior entre +2 °C y +8 °C.
- Debe mantenerse ocupado como máximo el 50% de su espacio y dejar espacios vacíos entre las cajas para permitir la circulación del frío.
- Debe limpiarse con regularidad.

Contenedores isotérmicos o neveras portátiles

Son los elementos utilizados para el transporte de los medicamentos termolábiles. Están recubiertas de un material aislante, como el poliuretano o poliestireno, y cierre hermético que posibilita el mantenimiento de la temperatura durante el transporte. Deben ir provistos de acumuladores de frío que previamente se habrán congelado.

Acumuladores de frío

Están hechos de material plástico y rellenos con un líquido refrigerante no tóxico. Su finalidad es mantener la temperatura adecuada durante el transporte.

Dispositivos de medición y registro de temperatura

Termómetro de máxima y mínima.

Termómetro que permite conocer las temperaturas máximas y mínimas que ha marcado el termómetro desde la última comprobación. Después de cada lectura deben ponerse los fiadores de nuevo en contacto con el mercurio.

Hoja de registro diario de temperaturas máxima y mínima.

Se utiliza para anotar las temperaturas máxima y mínima que refleja el termómetro en cada observación. Se recomienda que se realicen dos anotaciones diarias, una al inicio de la jornada y otra al final (**Figura I**).

Indicadores de temperatura, se detallan a continuación:

Indicadores de calor

Estos indicadores señalan si el medicamento ha estado expuesto al calor por encima de una temperatura determinada durante el transporte. Si la temperatura ambiente se eleva por encima del umbral de temperatura del indicador, se difunde un gel que hace que aparezcan de color algunas ventanas de forma irreversible. Entre los más utilizados en el transporte de vacunas se encuentran el 3M[®], MonitorMark[®] y el WarmMark[®] (**Figura II**). En el transporte de vacunas es muy útil el integrador dual de temperatura 3M[®], Monitor Mark[®] Dual TTI 9861A, que indica el tiempo de exposición a temperatura superior a 10 °C y a más de 34 °C.

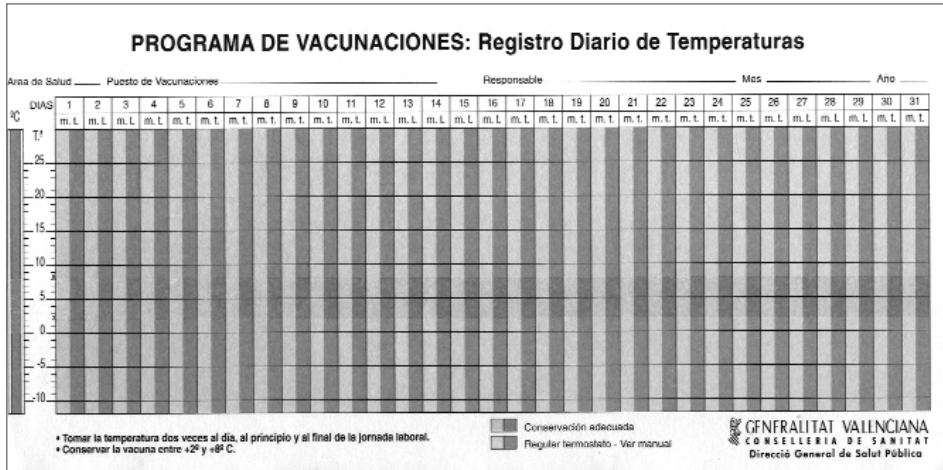


Figura I. Hoja de control de temperatura.

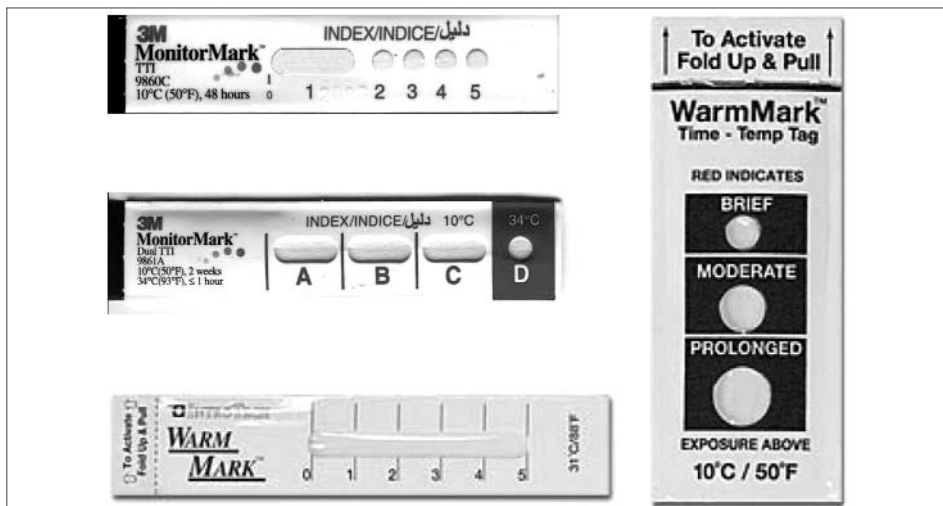


Figura II. Indicadores de calor: 3M® Monitor Mark® y WarmMark®.

Indicadores de frío

Nos indica si el producto ha sido expuesto por debajo de una temperatura determinada. Los indicadores de 3M® Freeze Watch® y ColdMark® disponen de varios modelos que reaccionan a temperaturas de 0 °C, -3 °C, -4 °C (Figura III). Se utiliza en productos que se inactivan por congelación. El indicador de 3M®, Freeze Watch®, nos indica que se han alcanzado temperaturas inferiores a cero grados centígrados durante más de una hora. En este caso, la ampolla estalla y el papel se tiñe



Figura III. Indicadores de frío: 3M® Freeze Watch® y ColdMark®.

de color azul. En el caso del ColdMark® se produce un cambio a color violeta en el bulbo del indicador.

Sensor de control del vial de vacuna (SVV,VVM, vaccine vial monitor)

Consiste en un disco de material sensible al calor situado en el vial de la vacuna para registrar una exposición acumulativa al calor. Se utiliza para saber si un vial de vacuna puede ser usado, según la lectura del indicador (Figura IV). Se suele utilizar en los envases de la vacuna de polio oral, ya que es la más sensible al calor.

Registrador de temperatura o termógrafo.

Son instrumentos que miden continuamente la temperatura del aire y la registran en forma de tablas o gráficos (Figura V).

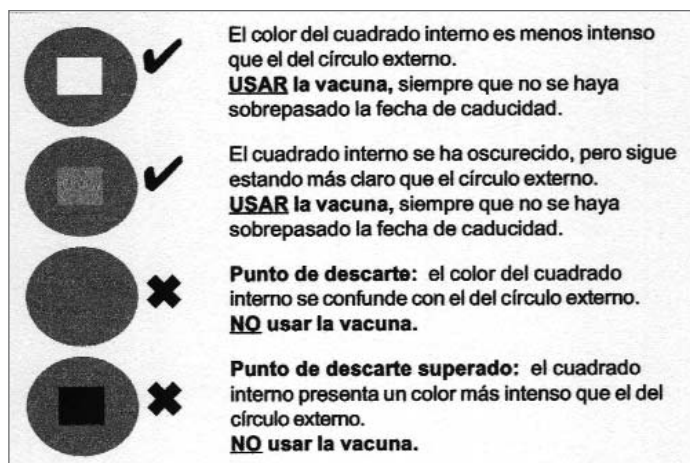


Figura IV. Sensor de control del vial de vacuna (SVV,VVM, vaccine vial monitor).



Figura V. Registrador de temperatura o termógrafo. PMC modelo 312.

PROCEDIMIENTOS DE ACTUACIÓN PARA EL MANTENIMIENTO DE LA CADENA DEL FRÍO

RECEPCIÓN EN EL SERVICIO DE FARMACIA

A la recepción de medicamentos termolábiles, el personal encargado del centro deberá comprobar:

- Que el material recibido se corresponde con lo que figura en el albarán de entrega.
- El estado de envases, embalaje y etiquetado.
- Que el medicamento termolábil está en perfecto estado y que no ha sido expuesto a temperaturas indeseables, verificando los indicadores de temperatura.

El material no aceptado se devolverá al proveedor. Del material aceptado se registrará, al menos, la fecha de recepción, el número de unidades, la fecha de caducidad y el lote, y los datos que registren los indicadores de temperatura.

Los medicamentos termolábiles deben almacenarse en el frigorífico inmediatamente después de ser recibidos. Se colocarán de acuerdo con las siguientes recomendaciones:

- Se evitará colocarlos en la puerta, o en contacto con las paredes del frigorífico y en contacto con el congelador.
- Se colocarán las vacunas con gérmenes vivos en la zona más fría del frigorífico (polio VPO, rubeola, triple vírica, BCG).
- Se colocarán las vacunas de gérmenes muertos, toxoides en la zona media (DTP, DT, Td, gripe).
- Se colocarán las vacunas más sensibles al frío y diluyentes en la zona de menor frío (hepatitis B).

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO EN EL SERVICIO DE FARMACIA

Deberá garantizarse la conservación de los medicamentos termolábiles que se almacenen en un Servicio de Farmacia, al igual que los depositados en los centros de salud. Para ello, es necesario seguir las siguientes recomendaciones:

- Realizar dos lecturas diarias de la temperatura máxima y mínima y anotarlo en la hoja de registro de temperaturas (no será necesario en caso de disponer de un termógrafo).
- En caso de corte de energía se anotará la hora de inicio, duración y medidas adoptadas.
- En caso de que se registren temperaturas fuera del rango establecido se debe registrar la incidencia y analizar las causas. Se debe realizar una relación de los medicamentos afectados y de sus lotes, calcular el tiempo que han estado los medicamen-

tos fuera del rango de temperatura, y la temperatura a la que han estado expuestos. Estos medicamentos no serán dispensados en tanto no se asegure que mantienen su eficacia terapéutica.

DISTRIBUCIÓN Y ENVÍO A LOS CENTROS DE SALUD, DEPÓSITOS DE MEDICAMENTOS Y PUNTOS DE VACUNACIÓN

Al preparar un pedido de medicamentos que incluya medicamentos termolábiles, deberá seguirse las indicaciones generales para la realización de un pedido de medicamentos dirigido a un Centro de Salud o depósito de medicamentos (verificar fecha de caducidad utilizando siempre los medicamentos de caducidad más corta, remitir albarán de entrega...), y adoptar unas recomendaciones para el mantenimiento de la cadena de frío durante el transporte al punto de destino.

Para el envío, se deberá utilizar un contenedor isotérmico o nevera portátil, a la que se añadirán los acumuladores de frío (previamente congelados), los medicamentos termolábiles y los dispositivos de medición y control de temperatura que se han comentado anteriormente. Los acumuladores de frío no deben estar en contacto directo con los medicamentos termolábiles. Antes de introducirlos en el contenedor es aconsejable dejar los acumuladores a temperatura ambiente alrededor de 10-15 minutos.

Deberá anotarse la fecha y hora de salida, centro de destino, temperatura de salida, código y descripción del producto, número de unidades, lote y fecha de caducidad.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO EN LOS CENTROS DE SALUD, DEPÓSITOS DE MEDICAMENTOS Y PUNTOS DE VACUNACIÓN

Debe existir en el Centro una persona responsable de la conservación y almacenamiento de las vacunas. Esta debe tener la formación adecuada sobre normas de conservación y manejo de la cadena del frío.

Deben existir en el Centro normas escritas de correcta conservación y almacenamiento, así como protocolos de actuación a seguir ante cualquier incidencia que suponga una rotura en la cadena del frío.

La persona responsable de la cadena del frío en el centro realizará las siguientes actividades:

- Recepción de las vacunas, inspeccionando la tarjeta de control tiempo-temperatura (si la distribución es directa desde el laboratorio fabricante), comprobando que no hay viales rotos ni congelados o con la etiqueta desprendida. Comprobar que la cantidad y fecha de caducidad de las vacunas son adecuadas.

- Colocación de las vacunas en el frigorífico de manera adecuada, según tipo de vacuna y caducidad (ver recomendaciones citadas en el apartado de recepción).
- Lectura al principio y final de la jornada laboral del termómetro de máximos y mínimos y registro de ambas temperaturas en la gráfica mensual de temperaturas. Comprobará que las temperaturas se encuentran entre +2 y +8 °C.
- Comprobar periódicamente el espesor de la capa de hielo del congelador (no debe superar los 5 mm de espesor).
- Controlar las fechas de caducidad periódicamente, retirando aquellas caducadas.
- Supervisar la disponibilidad de vacunas, previendo las necesidades.

CONTROL DE CALIDAD DE LA CADENA DEL FRÍO

El carácter termolábil de las vacunas y de otros medicamentos puede comprometer su efectividad si se produce una rotura de la cadena del frío durante su transporte, almacenamiento y manipulación, siendo por tanto imprescindible asegurar el adecuado funcionamiento de ésta durante todo el proceso de utilización de estos medicamentos (**Figura VI**). Para ello, es necesario que, además de contar con los recursos materiales y técnicos necesarios, los profesionales implicados en sus distintas fases, almacenamiento, transporte y administración, tengan una formación adecuada sobre la cadena del frío.

Además, es imprescindible realizar periódicos controles de calidad, tanto sobre los medios e instalación, como sobre los procedimientos de actuación y el nivel de conocimientos sobre cadena del frío del personal responsable.

Para ello, se puede utilizar algunos de los cuestionarios recogidos en la bibliografía o adaptar estos a la situación particular de cada área.

También es conveniente realizar un informe anual de revisión de cadena del frío, que describa de forma resumida la situación de ésta en los Centros de Atención Primaria del Área, las principales incidencias detectadas y los aspectos que deberían ser mejorados. Este tipo de informes permite realizar un control de calidad a lo largo del tiempo, viendo qué aspectos han sido mejorados y cuáles no.

INTERRUPCIÓN DE LA CADENA DEL FRÍO

La pérdida de potencia de una vacuna por interrupción de la cadena del frío es variable, y depende de los umbrales de temperatura alcanzados, así como el tiempo de permanencia de las vacunas expuestas a dichas temperaturas. Esta pérdida de potencia es acumulativa e irreversible.

En caso de avería del frigorífico o fallo en el suministro eléctrico:

- Anotar la hora de inicio y la duración de la avería. Mantener el frigorífico cerrado, ya que éste podrá guardar la temperatura interna durante al menos unas seis horas, siempre que se mantenga la puerta cerrada.

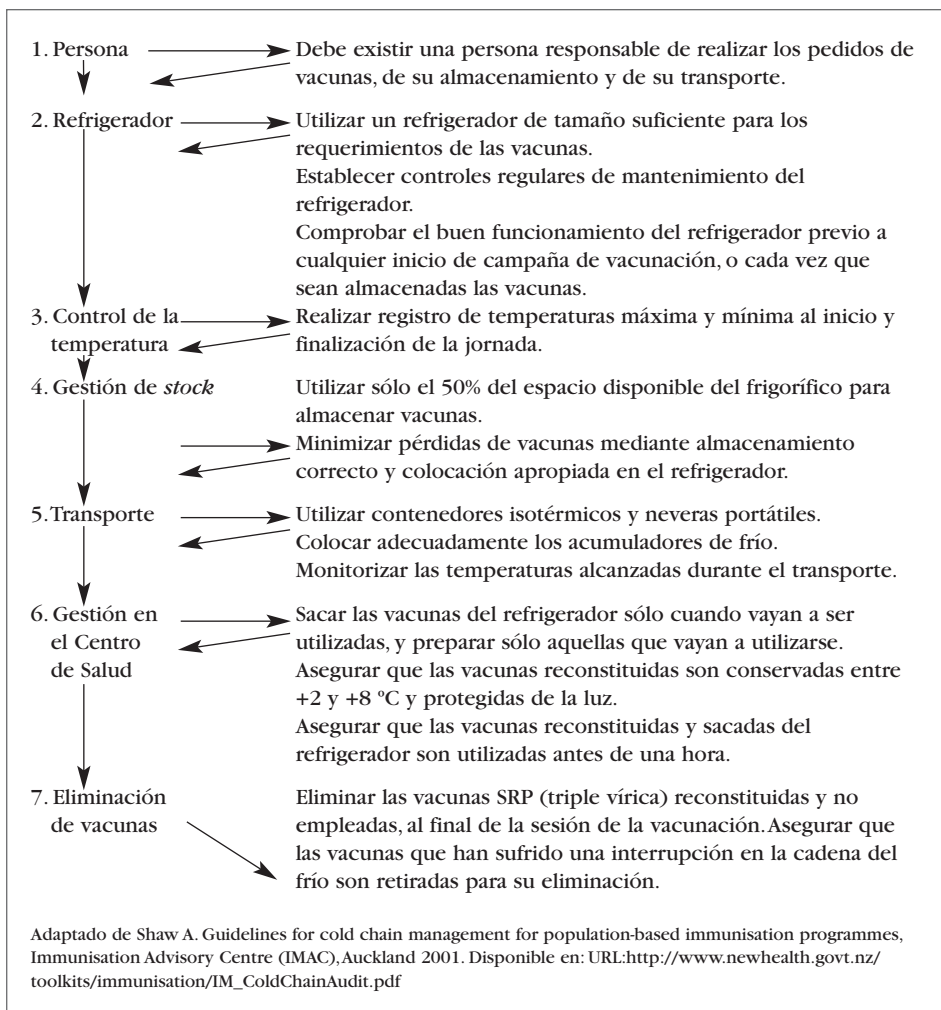


Figura VI. Gestión de la cadena del frío.

- Una vez solucionada la avería y reestablecida la temperatura adecuada (entre +2 °C y +8 °C), verificar las temperaturas máxima y mínima alcanzadas y el tiempo de exposición a dichas temperaturas. Si las vacunas han estado sometidas a temperaturas menores a 0 °C o superiores a 15 °C, consultar las tablas de termo-estabilidad propias de cada vacuna para establecer la actitud correcta a seguir. En caso de duda, contactar con el Servicio responsable para valorar el estado de la vacuna. Mientras se recibe contestación, estas vacunas deben ser inmovilizadas y no administradas.

- En caso de que fuera necesario analizar la potencia de las vacunas tras la interrupción de la cadena del frío, se remitirá una muestra (no usada), manteniendo la cadena del frío durante el transporte, al lugar pertinente para su evaluación.

ACTITUD ANTE UNA SOSPECHA DE CONGELACIÓN

Cuando se sospeche que una vacuna DTP, dT o combinada ha sufrido congelación, y dado que el aspecto de la vacuna no se modifica, debe realizarse la prueba de floculación o agitación. Esta se realiza de la siguiente forma:

- Seleccionar un vial sospechoso y otro, de la misma vacuna, que no haya sido expuesto a temperatura menor a 0 °C.
- Agitar ambos frascos vigorosamente y después dejarlos sobre una superficie plana y ante una luz.
- Observar las vacunas: si ha sido congelada, el líquido contendrá flóculos y partículas granuladas, mientras que la no congelada aparece lisa y turbia. Transcurridos 15 minutos, se visualizan sedimentos en el fondo del vial que ha sufrido congelación, que no aparece en el no congelado. A los 30 minutos, se observa un sedimento compacto, totalmente separado del líquido en la vacuna congelada, mientras que la no congelada empieza a aclararse pero no tiene sedimento.

Esta prueba no es válida en el caso de vacunas de hepatitis A y hepatitis B que, aún siendo víricas, no deben congelarse. En caso de haber sufrido congelación no modifican su aspecto.

SUPUESTO PRÁCTICO I

Recepción de medicamentos termolábiles en Servicio de Farmacia: cómo interpretar los indicadores de temperatura. Se ha recibido un pedido de vacunas que se acompaña de indicador de temperatura con la siguiente lectura.

INDICADOR 3M[®] MONITOR MARK[®], LECTURA: ABC AZUL; Y D BLANCO

- Si la vacuna fuese polio oral, no debería utilizarse a menos que llevase el indicador SVV adherido y éste indicase que no se ha alcanzado el punto de caducidad.
- Si las vacunas fuesen de sarampión, no deberían utilizarse.
- Si las vacunas fuesen DTP o BCG, deberían utilizarse antes de tres meses.
- Si las vacunas fuesen toxoide tetánico, DT, hepatitis B o DTP o BCG, deberían utilizarse antes de tres meses.
- Si la vacuna fuese hepatitis B, TT o DT, podría utilizarse.

3M[®] FREEZE WATCH[®], LECTURA NEGATIVA

El criostato es negativo, por lo que no ha habido congelación y por tanto no se ha afectado por este motivo. El indicador 3M[®] Monitor Mark[®] podría presentar otras posibles lecturas:

| 3M [®] MONITOR MARK [®] DUAL TTI 9861A | |
|--|--|
| Ventana A, B, C y D blanca | Polio: la vacuna puede usarse Sarampión: la vacuna puede usarse DTP y BCG: la vacuna puede usarse |
| Ventana A azul; B, C y D blanca | TT, DT y hepatitis B: la vacuna puede usarse Polio: leer SVV o VMM. Si no posee usar la vacuna antes de tres meses. Sarampión: la vacuna puede usarse DTP y BCG: la vacuna puede usarse |
| Ventana A y B azul; C y D blanca | TT, DT y hepatitis B: la vacuna puede usarse Polio: leer SVV o VMM. Si no posee usar la vacuna. Sarampión: usar la vacuna antes de tres meses DTP y BCG: la vacuna puede usarse |
| Ventana A, B, C azul; D blanca | TT, DT y hepatitis B: la vacuna puede usarse Polio: leer SVV o VMM. Si no posee no usar la vacuna. Sarampión: no usar la vacuna DTP y BCG: usar la vacuna antes de tres meses |
| Ventana A, D, C y D azul | TT, DT y hepatitis B: la vacuna puede usarse Polio: leer SVV o VMM. Si no posee no usar la vacuna. Sarampión: no usar la vacuna DTP y BCG: no usar la vacuna TT, DT y hepatitis B: no usar la vacuna |

SUPUESTO PRÁCTICO 2

Interrupción de la cadena del frío por fallo en el suministro eléctrico: qué valoración hacer de las vacunas contenidas en el frigorífico.

El sábado 11 de marzo a las 16:00 horas se produjo un corte en el suministro eléctrico en un Centro de Salud. El responsable de la cadena del frío del Centro realizó la última lectura del termómetro de máximos y mínimos ese mismo día a las 14:00 horas más o menos. Las temperaturas registradas fueron 7 °C de máxima y 3 °C de mínima. Se desconoce cuándo se reanudó el suministro eléctrico, y el lunes 14 de marzo, a las 8:00 horas, el responsable de vacunas realizó la lectura y registro de temperaturas. En ese momento, la temperatura del frigorífico era de 4 °C, pero el termómetro señalaba una temperatura máxima de 25 °C y una mínima de 3 °C. El frigorífico contenía vacunas DT y Td, polio oral y hepatitis B. También contenía acumuladores de frío. El responsable de vacunas consulta al Servicio de Farmacia si deben desecharse todas las vacunas.

SOLUCIÓN 2

El Farmacéutico de Atención Primaria, tras consultar las tablas de termoestabilidad de las vacunas (Tabla 1), y considerando que el tiempo máximo que pueden haber estado las vacunas a temperaturas fuera del rango adecuado (mayor de 8 °C) no ha sido superior a 35 horas, realiza las siguientes recomendaciones:

VACUNAS DT Y Td

Los toxoides tetánico y diftérico (como vacunas monovalentes o como parte de vacunas combinadas) son las vacunas más termorresistentes entre las más habitualmente empleadas. Son proteínas, y son estables a altas temperaturas, incluso durante largos periodos de almacenamiento. Así, son estables durante 6-12 meses a temperaturas entre 22 y 25 °C (Tabla 1). Por el contrario, son inactivadas por la congelación. Esto no se debe a las características propias de los toxoides, sino al gel de aluminio, empleado como adyuvante, cuya estructura se destruye al congelarse. Estas vacunas, por lo tanto, sí pueden usarse.

POLIO ORAL

La vacuna de la polio oral está compuesta por virus vivos atenuados, y es la vacuna más termosensible. Están descritas pérdidas de entre 4-13% de actividad por día al estar expuesta a temperaturas de 25 °C. Si las vacunas poseen sensor SVV o VVM en su embalaje, se actuará en función de su lectura. Si no lo tienen, estas vacunas no deben usarse.

Tabla 1. Termoestabilidad de las vacunas

| VACUNAS | 0-8 °C | 22-25 °C | 35-37 °C | >37 °C | OBSERVACIONES |
|---|---|---|---|---|--|
| ANTIPOLIO ORAL (Tipo Sabin) | Estable durante 6-12 meses. | Ciertas vacunas pueden conservar un título aceptable durante 1-2 semanas. | Inestable. Pérdida de título aceptable al cabo de 1-3 días. | Muy inestable. A 41 °C: 50% de actividad después de un día. A 50 °C: pérdida de títulos aceptables al cabo 1-3 horas. | La temperatura de almacenamiento a largo plazo es a -25 °C o menos. El diluyente no debe congelarse. |
| Antipolio inactivada (VPI) | Estable durante 1-4 años. | Descenso del contenido de antígeno-D de tipo 1 en 20 días. | Pérdida de contenido de antígeno-D de tipo 1 en algunas vacunas. | No hay datos precisos. | VPI contiene 40, 8 y 32 unidades de antígeno-D tipo 1, 2 y 3, respectivamente. |
| TOS FERINA (P) | Estable durante 18-24 meses aunque con disminución lenta y continua de su potencia. | Estabilidad variable. Algunas vacunas permanecen estables durante dos semanas. | Estabilidad variable: algunas vacunas pierden el 50% de potencia después de una semana de almacenamiento. | A 45 °C: pérdida del 10% de potencia por día. A 50 °C: pérdida rápida de potencia. | No debe congelarse. |
| TRIPLE VÍRICA sarampión, rubeola, parotiditis | Liofilizada: estable durante 1-2 años (según fabricante). Vacuna reconstituida: ocho horas. | Liofilizada: estabilidad variable. Algunas de siete a 30 días, otras de uno a cuatro meses. Reconstituida: inestable. | Liofilizada: estabilidad variable. Algunas de 2 a seis días, otras de una a cuatro semanas. Reconstituida: muy inestable. | Liofilizada: muy estable. Menos de un día. Reconstituida: inactivación total en menos de una hora. | El componente del sarampión es el factor limitante de esta vacuna. Una vez reconstituida debe administrarse inmediatamente. Debe protegerse de la luz. |
| Toxoides de tétanos y difteria. (D, T, DT, Td) | Estable durante 3-7 años. | Estable durante meses. | Estable durante semanas. | A 45 °C: estable durante dos semanas. A 53 °C: pérdida de potencia después de pocos días. A 60-65 °C: pérdida de potencia en pocas horas. | No debe congelarse. |

| Tabla 1. Termoeestabilidad de las vacunas (continuación) | | | | | |
|--|--------------------------------|---|--|---|---|
| VACUNAS | 0-8 °C | 22-25 °C | 35-37 °C | >37 °C | OBSERVACIONES |
| Difteria, tétanos y tos ferina (DTP) | Estable 18 meses. | Estabilidad variable: algunas vacunas son estables de cuatro a doce meses. | Estabilidad variable: algunas vacunas ya pierden el nivel aceptable a las cuatro semanas. A 25 °C en tan sólo 24 horas los antígenos pueden precipitar y ser difícil su resuspensión. | A 45 °C: menos de una semana A más de 50 °C: inactivación inmediata. | No debe congelarse. |
| HEPATITIS B | Estable durante 2-4 años. | Estable durante meses. | Estable durante semanas. | A 45 °C estable durante días. | No debe congelarse. |
| BCG | Estable durante un año. | Estabilidad variable: A los tres meses de exposición pierde un 20-30% de su potencia. | Estabilidad variable: A los 3-14 días de exposición pierde un 20% de su potencia. | Inestable. A los 70 °C: pérdida del 50% de actividad después de 30 minutos de exposición. | Una vez reconstituida la vacuna debe utilizarse en una sesión de vacunación (máximo 5-6 horas). Debe protegerse de la luz. |
| Meningococo (conjugada) | Estable durante 18 meses años. | Estable durante tres meses. | | | No debe congelarse. |
| Meningococo (polisacárida) | Estable durante dos años. | A+C durante meses. | Pérdida 50% de potencia a las cuatro semanas. | | No debe congelarse. |
| Neumococo polisacáridos | Estable durante dos años. | | | | No debe congelarse. |
| Haemophilus influenzae (Hib) | Estable durante 2-3 años. | | | | La congelación no afecta a la vacuna liofilizada. El disolvente se puede almacenar en el refrigerador o a temperatura ambiente. |

Fuentes:

- WHO *Thermostability of vaccines*. Geneva, World Health Organization 1998. (Document code WHO/GPV/98.07).

- Comité Asesor de Vacunas (CAN). Manual de Vacunas en Pediatría. 2ª ed. Asociación Española de Pediatría. Madrid 2001.

- Bueno FJ, Forcada JA, Fullana A, Guiral S, Lluch JA, Lloria F, et al. Documento técnico sobre formación en vacunología. Dirección General de Salud Pública, Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat 1998.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ortega P, Astasio P, Albaladejo R, Gómez ML, de Juanes JR y Domínguez V. 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. *Rev Esp Salud Pública* 2002; 76: 333-46.
- Bueno FJ, Forcada JA, Fullana A, Guiral S, Lluch JA, Lloria F, *et al*. Documento técnico sobre formación en vacunología. Dirección General de Salud Pública, Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat 1998.
- WHO Thermostability of vaccines. Geneva, World Health Organization 1998. (Document code WHO/GPV/98.07).
- Shaw A. Guidelines for cold chain management for population-based immunisation programmes, Immunisation Advisory Centre (IMAC), Auckland; 2001. Available from: URL:http://www.newhealth.govt.nz/toolkits/immunisation/IM_ColdChainAudit.pdf
- Procedimiento Normalizado de Control y Registro de Temperaturas. Agencia Española del Medicamento. Ministerio de Sanidad y Consumo. Documents PN/L/PG/009/00. Available from: URL: http://www.msc.es/agemed/frmcpea/formnacional/PN_control_temp.pdf
- Comité Asesor de Vacunas (CAV). Manual de Vacunas en Pediatría. 2ªed. Asociación Española de Pediatría. Madrid 2001.
- WHO. Safe vaccine handling, cold chain and immunizations. Geneva, World Health Organization, 1998. (Document code WHO/EPI/LHIS/98.02).
- WHO. Temperature monitors for vaccines and the cold chain. Geneva, World Health Organization, 1999. (Document code WHO/V&B/99.15).
- WHO. Uso de los sensores de control de los viales de vacuna. Geneva, World Health Organization 2000. (Document code WHO/V&B/00.14).