
FACULTAD DE FARMACIA

**“Determinación de los requisitos mínimos para la
importación y distribución de medicamentos de red fría
en el territorio mexicano”**

Tesis

Que para obtener el grado de:

Maestro en Farmacia

Presenta:

I.Bt Dulce Maria Esther Esquivel Llanos

Director de tesis

Dr. Efrén Hernández Baltazar

Codirector de tesis

Dr. Jesús Rivera Islas

Cuernavaca, Morelos

Fecha: Febrero 2025

FACULTAD DE FARMACIA

Contenido

1. Resumen.....	3
2. Antecedentes y Marco Teórico.....	4
3. Planteamiento del problema	22
4. Justificación	23
5. Objetivo General.....	23
5.1 Objetivos Específicos.....	24
6. Delimitación del problema	24
7. Metodología.....	25
8. Resultados.....	27
9. Siguietes pasos	59
10. Conclusiones.....	62
11. Referencias Bibliográficas.....	62

FACULTAD DE FARMACIA

1. Resumen.

De acuerdo con la Secretaria de Economía en el 2012 México importó el equivalente a 4,985 millones de dólares en productos farmacéuticos ⁽¹⁾.

En los últimos años se han desarrollado nuevos medicamentos que han ayudado a combatir y mejorar la calidad de vida de pacientes con enfermedades graves, especialmente en las ramas terapéuticas de inmunología y cancerología. Estos medicamentos denominados biofarmacéuticos han sido desarrollados en su mayoría por ingeniería biotecnológica y al ser proteínas deben mantenerse en condiciones de temperatura fría controlada mejor conocida como cadena de frío (2 a 8 °C) para preservar su estabilidad y eficacia durante su vida útil.

La pérdida de las condiciones de cadena de frío afecta la estructura y funcionalidad de las proteínas generando pérdidas financieras importantes en la industria farmacéutica, pero sobre todo pone en riesgo la salud de los pacientes mexicanos al disminuir la capacidad de continuar o iniciar su tratamiento médico al no contar con producto disponible, por tanto, la pérdida de condiciones de temperatura redonda en un riesgo sanitario. Por lo que minimizar el riesgo sanitario en la población mexicana es el principal motivador para realizar una revisión profunda de la regulación mexicana vigente en temas de cadena de frío, para identificar y compilar en un documento los requisitos mínimos que deben de contemplarse para mantener la cadena de frío.

De esta revisión documental se identificó una brecha importante al encontrar que los requisitos mínimos para garantizar el mantenimiento de la cadena de frío durante la importación y distribución en territorio mexicano no están claramente definidos, así como tampoco se definen responsabilidades para todas las entidades que participan en este proceso, dejando toda la bajo potestad de las compañías farmacéuticas que lo comercializan.

Es entonces que con el propósito de eliminar la brecha de información y responsabilidades encaminadas a minimizar el riesgo sanitario, el presente trabajo de investigación extendió su alcance hacia a la revisión no solo de normas y reglamentos locales, sino también a guías internacionales y al sistema de calidad de una empresa biofarmacéutica con operaciones en

FACULTAD DE FARMACIA

territorio mexicano; y entonces establecer requisitos de aplicación nacional e internacional y que han demostrado ser eficaces en la práctica, para plasmarlos en un documento y que una vez que sean adoptados minimicen el riesgo de excursiones de temperatura durante la importación y distribución de medicamentos de cadena de frío en el territorio mexicano; proveyendo el acceso y consulta a la industria farmacéutica mexicana y que involucre e indique las responsabilidades de todas las entidades que participan en el proceso, disminuyendo el riesgo sanitario en la población mexicana por la falta de disponibilidad de medicamentos.

Los requisitos establecidos en esta guía se enfocarán en resolver al menos el 50% de la problemática que ha causado las excursiones de temperatura observadas con un horizonte de 12 meses de importación y distribución de medicamentos de cadena de frío en territorio mexicano. La norma oficial mexicana NOM-073-SSA1-2015 *“Estabilidad de Fármacos y medicamentos, así como remedios herbolarios”* define *“una excursión de temperatura a la condición en la que los medicamentos son expuestos a temperaturas fuera de los límites especificados en la cadena de frío, y se pone de manifiesto a través del registro continuo de temperatura, durante los procesos de producción, almacenamiento y transportación”*².

Se espera que una vez que la aplicación y cumplimiento de esta guía se extienda al resto de las entidades que participan en el proceso de importación y distribución de medicamentos en territorio mexicano la disminución de pérdida de medicamentos por falla en la cadena de frío disminuya dramáticamente, para que estos requisitos tomen carácter obligatorio se debe realizar la integración de estos requisitos a una Norma Oficial Mexicana emitida por la Autoridad Sanitaria Mexicana representada en México por la Comisión Federal para la Prevención de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

Palabras clave: cadena de frío, excursiones, requisitos regulatorios de cadena de frío, cadena de frío, transporte y distribución de medicamentos.

2. Antecedentes y Marco Teórico.

2.1 Cadena de frío.

FACULTAD DE FARMACIA

La cadena de frío se define como la temperatura mantenida termostáticamente entre 2°C a 8°C, que permite excursiones de temperatura entre 0°C y 15°C que pueden ocurrir durante el almacenamiento, envío y distribución de tal manera que la temperatura media cinética es no mayor a 8°C. Picos transitorios arriba de 25°C pueden permitirse, si el fabricante lo instruye e indica que esos picos no deben exceder las 24 horas, a menos que periodos mayores sean soportados por datos de estabilidad o una indicación contraria provista por el fabricante ⁽³⁾.

Localmente la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015 “Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos” define a la cadena de frío, *“como al conjunto de sistemas logísticos diseñados que comprenden personal, infraestructura, equipos y procedimientos, para mantener los productos en condiciones específicas de temperatura ininterrumpidas, durante su almacenamiento, transporte y distribución”* ⁽⁴⁾.

2.2 Relación entre la cadena de frío y la industria Farmacéutica.

En los últimos años la industria farmacéutica ha enfocado sus esfuerzos en la investigación e inclusión de nuevas tecnologías para el desarrollo de medicamentos los cuales en su mayoría corresponden a moléculas grandes de origen biológico y biotecnológico.

El artículo 222 Bis de la *Ley General de Salud*, define a un medicamento biotecnológico como *“toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas”*. ⁽⁵⁾

El desarrollo de esta nueva generación de medicamentos ha permitido atender de manera específica enfermedades de poblaciones consideradas vulnerables por tratar padecimientos denominados de alta especialidad, con un auge importante en las ramas terapéuticas de oncología e inmunología principalmente. Al ser enfermedades que comprometen la vida del paciente es de vital importancia que los medicamentos estén disponibles para el inicio y seguimiento del tratamiento de su enfermedad, sin interrupción del suministro.

FACULTAD DE FARMACIA

Estos medicamentos denominados biofarmacéuticos por su origen biológico y biotecnológico son de origen proteico.

Al ser proteínas o glicoproteínas de alto peso molecular, contienen un número alto de aminoácidos, pudiendo presentar en su cadena proteica hélices en distinto número, tamaño y configuración (plegamiento), se caracterizan por presentar especificidad en el número y localización de los puentes disulfuro e incorporación de una o varias moléculas de carbohidratos que son necesarias para su actividad biológica (glicosilación). Algunas proteínas activas requieren la asociación de otras estructuras para formar un gran agregado activo, con estructura cuaternaria. Su estructura es tridimensional, compleja y con frecuencia inestable, por lo que requieren ser mantenidos durante su vida útil en condiciones de red fría, es decir, en un rango de temperatura de 2° a 8°C para preservar su estabilidad y por ende su eficacia.

En las etapas tempranas del desarrollo del medicamento se establecen cuáles son las características fisicoquímicas del ingrediente activo y el sistema cierre contenedor que lo protegerá. Para probar la eficacia del sistema cierre contenedor, se realizan estudios de estabilidad en condiciones ambientales extremas controladas, con lo cual se establece el periodo de vida útil del producto y las condiciones ambientales en las cuales debe mantenerse para garantizar su eficacia y especificaciones de calidad.

La estabilidad de acuerdo con lo indicado en la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015 *“Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios”* es *“la capacidad de un fármaco, un medicamento o un remedio herbolario contenido en un sistema contenedor-cierre de determinado material, para mantener, durante el tiempo de vida útil, las especificaciones de calidad establecidas”* ⁽²⁾. Una vez que se ha determinado el periodo de vida útil del producto y las condiciones de almacenamiento del medicamento, estas se plasman en el marbete. En el caso de los medicamentos de cadena de frío las condiciones ambientales indicadas son de 2 a 8 °C, las cuales deben proveerse en todo momento. Al ser cada vez más los medicamentos biofarmacéuticos disponibles comercialmente el termino de cadena de frío ha tomado relevancia en los últimos años debido a la necesidad de preservar la estabilidad de los

FACULTAD DE FARMACIA

medicamentos hasta que son consumidos por el paciente, garantizando que mantienen su efecto terapéutico.

2.3 Evolución del mercado de medicamentos Biofarmacéuticos.

La suma de un conjunto de técnicas y procesos de origen científico, tecnológico y empírico ha permitido la utilización de seres vivos como células, microorganismos, plantas y animales para la obtención de productos o servicios con propósitos utilitarios, a través del desarrollo de una síntesis rápida, eficiente y simultánea de compuestos, acortando así el tiempo necesario para la obtención de nuevos medicamentos, lo que ha incrementado las posibilidades de encontrar fármacos con un atractivo beneficio económico.

La participación de la biotecnología en las ventas mundiales de medicamentos aumentó de 23% en 2014 al 26% en 2016. En 2021, los ingresos de las empresas de biotecnología aumentaron en 314.700 millones de dólares (figura 1).

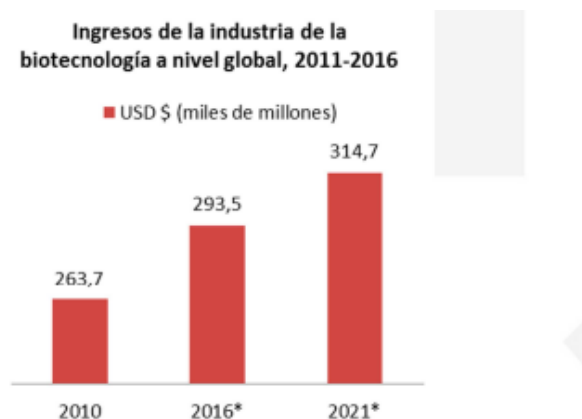


Figura 1. Ingresos de la industria de biotecnología a nivel global entre 2011 y 2016. Fuente: IBisworld Industry Report "Global Biotechnology". 2021.⁽⁶⁾.

La biotecnología en la industria farmacéutica inicio su acercamiento desde finales del siglo pasado; sin embargo, en el último decenio ha tenido mayor auge, centrando su trabajo, especialmente, en la tarea de buscar nuevas alternativas que modulen la respuesta biológica, que actúen eficazmente y que mejoren los niveles de seguridad en los pacientes que cursan

FACULTAD DE FARMACIA

con patologías como el cáncer, la artritis reumatoide y las relacionadas con las alteraciones del crecimiento.

La estructura de la industria farmacéutica biotecnológica se divide básicamente en dos: medicamentos innovadores y biosimilares. Los innovadores son aquellos que son desarrollados, aprobados e introducidos al mercado por primera vez y que vienen protegidos por patente. Al expirar la patente de estos productos, se puede producir libremente el medicamento, surgiendo entonces los medicamentos biotecnológicos competidores o biosimilares.

La industria farmacéutica biotecnológica aún se encuentra en fase de crecimiento y está contribuyendo sustancialmente a la economía global a través de sus fuertes márgenes de ganancia, altos salarios y una inversión considerable en bienes de capital. Dado que se trata de una industria relativamente joven, aún hay espacio para la innovación. Las empresas líderes en el sector, conocidos como los commercial leaders o big biotech, son:⁽⁶⁾

- **Gilead Sciences**, especializada en tratamientos contra el cáncer, VIH y hepatitis B y C. La compañía fue constituida en 1987, actualmente tiene su sede en Foster City, CA.
- **Amgen** enfocada en tratamientos contra cáncer, nefrología y enfermedades inflamatorias. Su sede se encuentra en Thousand Oaks (California).
- **AbbVie**, con oficinas centrales en Chicago, fue creada en 2013 como una entidad de biofarmacia independiente de los Laboratorios Abbott, por lo que a veces es considerada “big pharma” en vez de “big biotech”.
- **Genentech**, considerada una de las empresas fundadoras del sector de la biotecnología, fue adquirida por Roche en 2009 y está especializada en tratamientos contra el cáncer. Los anticuerpos monoclonales le han ayudado a la compañía a mantener un crecimiento sostenido los últimos años.
- **Monsanto**, está enfocada principalmente a la agricultura. Produce semillas tradicionales modificadas genéticamente, obteniendo unos ingresos de 5.224 millones de dólares.

FACULTAD DE FARMACIA



Figura 2. Principales empresas de biotecnología en EE. UU. por cuota de mercado (IBISWorld, 2021).⁽⁶⁾

La gran mayoría de las empresas de la industria farmacéutica biotecnológica son de origen estadounidense, en el caso de los países de la Unión Europea la mayoría de las empresas extranjeras se concentran en el Reino Unido, Alemania y Francia, aunque Japón también está bien representado. Al ser la mayoría de las empresas farmacéuticas biotecnológicas con sitios de manufactura en América del Norte y Europa, es necesario generar estructuras logísticas que permitan llevar los productos desde las plantas de manufactura hacia los mercados, clientes y pacientes que lo utilizarán, siendo relevante la construcción de modelos logísticos, soluciones de transporte y legislaciones para garantizar la entrega de producto hasta el paciente en cumplimiento con las necesidades de este tipo de producto de acuerdo con su composición.

2.4 Modelos de distribución para medicamentos biotecnológicos.

Como se expuso anteriormente los medicamentos de alta especialidad son objeto de la atención de la industria farmacéutica por su alto potencial de proveer tratamientos específicos para los pacientes y tener un alto beneficio económico. Por tanto, las compañías farmacéuticas están interesadas en que haya un flujo eficiente de distribución de estos productos hacia los pacientes, con el menor número de pérdidas financieras.

Sin embargo, la distribución de productos farmacéuticos de especialidad sigue siendo un mercado poco maduro, *"Cada especialidad farmacéutica debe tener su propia estrategia de*

FACULTAD DE FARMACIA

mercado", dice Adam Fein, PhD, presidente de Pembroke Consulting, que se especializa en canales de distribución de medicamentos. *"La variedad de servicios, precios, contratación y reembolso es infinita"*. A veces, la estrategia de distribución que selecciona un fabricante de fármacos para una nueva especialidad no es la misma que ha utilizado para lanzar sus productos farmacéuticos tradicionales. Este enfoque simple puede no funcionar ya que los fabricantes ignoran muchos factores que afectarían a estos nuevos medicamentos en estos canales de distribución antiguos. La falta de un buen canal de distribución para una nueva especialidad farmacéutica puede resultar en una mala recepción por parte de los pacientes o las instituciones de salud; pérdida del producto con afectación a la salud del paciente y por supuesto la pérdida financiera. Siendo relevante que todas las entidades que participan en la logística conozcan los requerimientos de este tipo de productos, para garantizar que se completara la cadena de suministro de manera de satisfactoria; minimizando daños debido a la pérdida de las condiciones ambientales que afecten la calidad del producto debido al efecto termodinámico.

2.5 El efecto termodinámico en los medicamentos Biofarmacéuticos.

Como se ha mencionado anteriormente la estabilidad del medicamento depende de que el sistema contenedor y el medio que lo rodea sean capaces de proveerle las condiciones ambientales bajo las cuales se ha demostrado la eficacia del medicamento; estas forman parte de la información legal del producto y se encuentran descritas en el marbete del medicamento.

Para entender cómo y porque las condiciones ambientales afectan a la estabilidad de los medicamentos debemos conocer las características de estos.

De acuerdo con la legislación mexicana los medicamentos biofarmacéuticos se dividen en biológicos y biotecnológicos. Los medicamentos biológicos provienen de organismos vivos o fracciones de estos, sin que, para su producción se empleen técnicas de ingeniería genética. Los medicamentos biotecnológicos son producidos por organismos que han sido modificados por ingeniería genética.

FACULTAD DE FARMACIA

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios considera a los medicamentos biológicos de alto riesgo debido a su origen; el listado publicado en el sitio oficial de la institución muestra un registro de 58 medicamentos ⁽⁷⁾; en el caso de los medicamentos biotecnológicos se tiene un registro de 69 medicamentos de referencia ⁽⁸⁾ (patente) y 13 biocomparables ⁽⁹⁾.

Las características de los medicamentos biofarmacéuticos son:

- Proteínas de alto peso molecular.
- Especificidad.

2.5.1 Estructura proteica.

Todas las proteínas poseen una estructura química central, que consiste en una cadena lineal de aminoácidos, lo que hace distinta a una proteína de otra es la secuencia de aminoácidos que la conforman, a esta estructura se le conoce como estructura **primaria**, sin embargo, la secuencia lineal de los aminoácidos puede adoptar múltiples conformaciones en el espacio que se forman mediante el plegamiento del polímero lineal, tal plegamiento se desarrolla en algunos casos de manera espontánea, por la repulsión de los aminoácidos hidrofóbicos, la atracción de aminoácidos con carga y la formación de puentes disulfuro define la forma en la que se pliegan es decir, su estructura **secundaria**.

La estructura **terciaria** se refiere a la disposición tridimensional en que la cadena polipeptídica se pliega en el espacio, por decirlo de alguna manera es como se enrolla, esta conformación se denomina monómero. Y aunque la estructura terciaria ya es compleja la mayoría de las proteínas suelen agruparse en varias cadenas polipeptídicas para formar proteínas multiméricas; a esta asociación se le denomina estructura **cuaternaria** ⁽¹⁰⁾. En la figura 3 se muestran las cuatro estructuras de una proteína.

FACULTAD DE FARMACIA



Figura 3. Estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria de una proteína. Referencia ⁽¹⁰⁾.

2.5.2 Especificidad.

Se refiere a la función que realiza cada proteína la cual está relacionada con su estructura primaria y su conformación espacial, por lo que cualquier alteración estructural significa la pérdida de la función, lo que se define como desnaturalización ⁽¹¹⁾.

La funcionalidad de una proteína radica en su estructura, es así como las proteínas monoméricas son funcionales cuando se encuentran en su estructura terciaria y en el caso de las proteínas poliméricas cuando han alcanzado su estructura cuaternaria.

Al ser estructuras moleculares muy grandes su estabilidad es media a baja, es decir pierden su conformación cuaternaria y/o terciaria por factores físicos como cambios en la temperatura o por factores químicos como pH, detergentes, fuerza iónica y disolventes orgánicos ⁽¹¹⁾.

La desnaturalización de una proteína es un cambio estructural desde su estado nativo al estado desnaturalizado, ilustrado en la figura 4.

FACULTAD DE FARMACIA



Figura 4. Cambio estructural de una proteína desnaturalizada ⁽¹¹⁾.

El aumento en la temperatura al perder la cadena de frío desencadena una serie de efectos térmicos que provoca la desnaturalización de la proteína y la pérdida de su funcionalidad.

Al existir en el medio ambiente que rodea al sistema contenedor una temperatura mayor al rango de 2°C a 8°C para el caso de los medicamentos que así fueron diseñados, se facilita la transferencia de calor; el cual fluye del exterior en donde la temperatura es mayor hacia el interior del envase primario, hasta que el medio ambiente y el interior del sistema contenedor estén en equilibrio térmico.

El cambio de temperatura en el medio que contiene a la proteína genera un cambio positivo de entalpía (diferencial de energía, dado por el calor ganado o perdido en el proceso) al absorber calor del medio; el cual es un cambio energéticamente favorable ya que la entropía (espontaneidad para generar un cambio desde un estado de molecular ordenado hasta un estado caótico) aumenta al pasar de un estado molecular ordenado a un estado caótico, lo que se ve reflejado en el cambio de la energía libre de Gibbs (Entalpía libre) del sistema ⁽¹²⁾.

Así los cambios en la energía libre de Gibbs están asociados con la transición ⁽¹²⁾:

$$G = H - TS$$

En donde:

FACULTAD DE FARMACIA

G = energía libre de Gibbs.

H = Entalpia

T = Temperatura en grados Kelvin.

S = Entropia.

Cuando usamos la energía libre de Gibbs para determinar la espontaneidad de un proceso, nos ocupamos solamente de los cambios en la energía de Gibbs, más que de su valor absoluto. El cambio de la energía libre de Gibbs en un proceso se describe cómo y es la diferencia entre la energía libre de Gibbs de los productos, G_F (final) y la energía libre de Gibbs de los reactivos, G_I (inicial).¹²

$$\Delta G = G_I - G_F$$

Estado Nativo  **Estado Desnaturalizado**

- Cuando $\Delta G < 0$, el proceso es exergónico y ocurrirá espontáneamente en sentido directo para formar más productos.¹²

Siendo importante reforzar que un proceso espontáneo puede ocurrir rápida o lentamente, pues la espontaneidad no se relaciona con la cinética o tasa de reacción.¹²

- Cuando $\Delta G > 0$, el proceso es endergónico y no es espontáneo en el sentido directo. Por el contrario, ocurrirá espontáneamente en el sentido inverso para producir más reactivos.¹²
- Cuando $\Delta G = 0$, el sistema está en equilibrio y las concentraciones de productos y reactivos permanecerán constantes.¹²

En algunos casos la desnaturalización de la proteína puede ser reversible; esto se ha observado en su mayoría a nivel experimental, sin embargo, cuando esta se encuentra en un medio conviviendo con excipientes y contenida en un sistema cierre contenedor, no siempre es posible recuperar su especificidad por lo que el medicamento que ha perdido la cadena de frío y no

FACULTAD DE FARMACIA

cuenta con estudios de estabilidad que sustenten que la excursión no afecto la seguridad y eficacia del mismo, debe ser destruido, lo que impacta a la cadena de suministro, la disponibilidad del medicamento para el paciente y una pérdida económica, es por ello la importancia de gestionar el control de temperatura en la cadena de distribución del medicamento.

2.6 Gestión de la cadena de frío en la distribución.

La gestión de la cadena de frío es un área especializada del sistema de distribución farmacéutico y biofarmacéutico para los productos que requieren ser mantenidos y distribuidos en un ambiente de temperatura fría controlada con el objetivo de proveer un producto seguro y eficaz a los pacientes ⁽³⁾.

Una vez que el producto se encuentra en su empaque terciario (caja colectiva), este es enviado a un centro de distribución en donde es almacenado hasta que es facturado para distribución en el mercado local o internacional.

La distribución de un medicamento tradicional en el extranjero implica la participación de diversas entidades para que el producto llegue a la institución de salud pública/privada o bien hasta el paciente, en la figura 5, se esquematiza la cadena de distribución de medicamentos tradicional.

FACULTAD DE FARMACIA

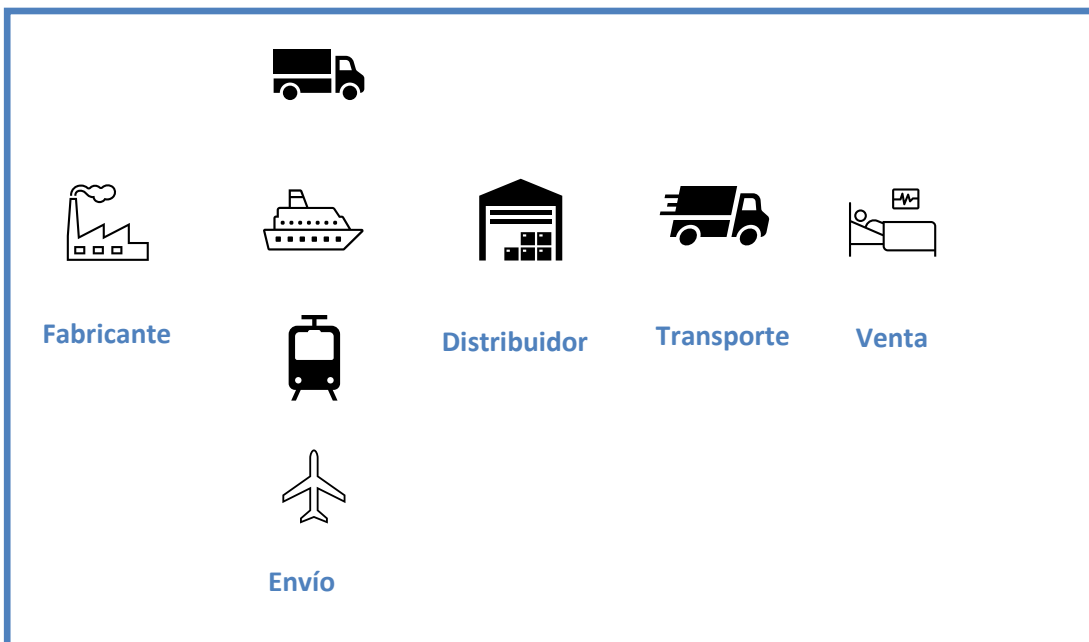


Figura 5. Esquema tradicional de la cadena de distribución de medicamentos.

Las entidades que participan en el proceso de importación de medicamentos son: centro de distribución, forwarder (agente de carga que presta sus servicios en el transporte internacional de mercancías), línea de transporte (aérea, marítima y/o terrestre), agente aduanal, autoridades aduaneras, transportistas y almacén de recepción. De las entidades antes mencionadas los centros de distribución y el almacén de recepción están dentro del control de las compañías farmacéuticas ya sea porque son parte de la misma corporación o bien porque prestan sus servicios como un tercero y existe un contrato y acuerdo de calidad en el que se definen las responsabilidades de cada parte, el resto de las entidades son independientes y no proveen sus servicios de manera exclusiva a la industria farmacéutica, así como tampoco se tiene conocimiento de que hayan sido previamente capacitados en tópicos de cadena de frío para productos farmacéuticos; debido a que legalmente no existe normatividad que los obligue.

FACULTAD DE FARMACIA

2.7 Legislación en materia de Cadena de Frío.

Se ha descrito previamente el efecto del cambio térmico en los medicamentos biofarmacéuticos debido al incremento de la temperatura por la pérdida de la condición de cadena de frío y también se han indicado las entidades participantes en la distribución de medicamentos, por lo que ahora analizaremos la normatividad local al respecto de este tema, para tener un panorama completo de los factores participantes.

En México existen dos Normas Oficiales Mexicanas que regulan las Buenas Prácticas de Fabricación, Almacenamiento y Distribución de medicamentos la NOM-059-SSA1-2015 “Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos”⁴ específicamente en el numeral 16 y la NOM-257-SSA1-2014 “En materia de medicamentos Biotecnológicos”¹³ a continuación describiremos la información referente a cadena de frío y el alcance a las entidades participantes descrita en cada una de estas normas.

2.7.1 NOM-059-SSA1-2015 Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos⁴.

Numerales relacionados con la cadena de frío y entidades en el alcance.

1.2 Campo de aplicación.

Esta Norma es de observancia obligatoria para todos los establecimientos dedicados a la fabricación y/o importación de medicamentos para uso humano comercializados en el país y/o con fines de investigación, así como los laboratorios de control de calidad, almacenes de acondicionamiento, depósito y distribución de medicamentos y materias primas para su elaboración.⁴

- **Numerales que establecen requisitos sobre la cadena de frío.**

*3.102 Red o **cadena de frío**, al conjunto de sistemas logísticos diseñados que comprenden personal, infraestructura, equipos y procedimientos, para mantener los productos en*

FACULTAD DE FARMACIA

condiciones específicas de temperatura ininterrumpidas, durante su almacenamiento, transporte y distribución.⁴

*8.2.3.1.1 Para insumos y/o productos que requieran de **cadena de frío**, se debe contar con la infraestructura y equipo necesarios para cumplir con los requisitos y llevar a cabo su control, monitoreo continuo y verificación.⁴*

*10.5.9.1 Deben existir procedimientos que describan la recepción, el manejo, el almacenamiento y el transporte de los materiales biológicos, productos intermedios, productos a granel y productos terminados, con la finalidad de mantener la **cadena de frío**.⁴*

10.5.9.2 Todos los equipos para el almacenamiento deben ser calificados.⁴

*10.5.9.3 La **cadena de frío** debe ser validada.⁴*

*10.5.9.4 Se debe contar con un sistema de monitoreo continuo de temperatura, para demostrar que la **cadena de frío** se ha mantenido y establecer por escrito las características de los contenedores, la configuración de los empaques y las responsabilidades de las personas involucradas en este proceso.⁴*

*10.5.9.5 Se debe establecer el tiempo que el producto puede permanecer fuera de **refrigeración** con base en estudios de estabilidad que aseguren que se mantiene dentro de especificaciones.⁴*

*10.5.9.6 Las **excursiones** de temperatura deben ser investigadas y deben establecerse las acciones correctivas y preventivas correspondientes.⁴*

10.5.9.7 Debe existir un sistema de respaldo y un plan de contingencia para asegurar que en situaciones de emergencia se mantienen las condiciones de almacenamiento requeridas por el producto.⁴

*16.6.5.2 La calificación de equipos y la validación de procesos tales como la **cadena de frío** deberá realizarse conforme al capítulo 9. Calificación y validación de esta Norma.⁴*

FACULTAD DE FARMACIA

2.7.2 NOM-257-SSA1-2014 En materia de medicamentos Biotecnológicos.¹³

Numerales en relación con la cadena de frío y entidades en el alcance.

2.1 Campo de aplicación.

Esta Norma es de observancia obligatoria en todo el territorio nacional, para los solicitantes de registro sanitario y prórroga de los medicamentos biotecnológicos.¹³

- **Numerales que establecen requisitos sobre la cadena de frío.**

Ninguno.

De manera adicional a las Normas Oficiales Mexicanas previamente indicadas existe el **Suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud¹⁴**, que dicta requisitos específicos para el almacenamiento y distribución de medicamentos en territorio nacional, a continuación, se indican los requisitos relacionados con el manejo de insumos para la salud que requieren cadena de frío.

Capítulo X “Manejo y almacenamiento de los insumos para la Salud”:¹⁴

Detectar las excursiones de temperatura fuera de rango, con los protocolos de acción para tales casos. Ordenar los productos respetando las condiciones de conservación indicadas en la etiqueta, las requeridas por su clasificación para venta o suministro y la política de acomodo del establecimiento.¹⁴

Para comprobar que se cumple con las condiciones de almacenamiento indicadas por el fabricante en las etiquetas, se debe de llevar un registro manual o automatizado de la temperatura y humedad relativa, medidas con instrumentos calibrados (termómetros y termohigrómetros), y se debe de contar con sistemas de control de temperatura que proporcione dichas condiciones, como un sistema de ventilación adecuada o de aire acondicionado. Deben revisarse y analizarse las tendencias de los registros diarios.¹⁴

FACULTAD DE FARMACIA

Se debe contar con un programa de mantenimiento preventivo del establecimiento, mobiliario y equipo, para minimizar la posibilidad de excursiones de temperatura que pongan en riesgo los medicamentos y demás insumos para la salud.¹⁴

Refrigerador y congelador:¹⁴

- a) Deben mantenerse limpios y ordenados.¹⁴
- b) Deben utilizarse solo para insumos para la salud y materiales refrigerantes para acondicionar los productos para su transporte.¹⁴
- c) Deben de contar con un termómetro y con el certificado o informe para monitorear la temperatura interior, con calibración trazable aun patrón nacional o internacional.¹⁴
- d) El refrigerador debe de mantenerse a temperatura de refrigeración controlada para almacenar los insumos para la salud que lo indiquen en la etiqueta y que necesiten conservarse a una temperatura entre 2 y 8 °C. Los insumos no deben congelarse.¹⁴
- e) Deben cumplir con el programa de mantenimiento preventivo para evitar desviaciones en la temperatura fuera del rango establecido.¹⁴
- f) Debe registrarse la temperatura interior del refrigerador y la temperatura ambiente del establecimiento cuando menos tres veces al día. El registro correspondiente debe de indicar la hora y la temperatura y debe de conservarse al menos por 2 años.¹⁴
- g) Cuando el equipo cuente con puertas con compartimentos, no debe de almacenarse insumos en ellos.¹⁴
- h) Los equipos deben de abrirse solo el tiempo indispensable para sacar o introducir los insumos para la salud, a fin de mantener la red de frío.¹⁴
- i) Si el establecimiento no cuenta con planta eléctrica de emergencia deberá tener un PNO (Procedimiento Normalizado de Operación) que describa las

FACULTAD DE FARMACIA

medidas que se toman en caso de contingencias, para trasladar los insumos que requieran refrigeración a un sitio alternativo. El PNO debe incluir la configuración de los contenedores isotérmicos, la cantidad y ubicación de los geles congelados y refrigerados y del producto, así como tiempo y ruta de traslado.¹⁴

Condiciones de conservación.¹⁴

Las condiciones de almacenamiento deberán cumplir las recomendaciones expresadas en la etiqueta. Cuando un texto menciona una temperatura sin indicar las cifras, los términos generales tienen el significado siguiente:¹⁴

Temperatura de refrigeración:¹⁴

Temperatura que se encuentra entre 2 y 8 °C. Los productos que requieren esta temperatura son conservados en un refrigerador.¹⁴

Temperatura de refrigeración controlada. Temperatura que se encuentra entre 2 y 8 °C y permite excursiones a temperaturas entre 0 y 15°C, siempre que la media cinética no exceda de 8°C. Pueden permitirse picos transitorios arriba de 25°C, sino se presenta por más de 24 horas y el fabricante tiene estudios de estabilidad que lo soporten.¹⁴

Transporte¹⁴.

Cuando se utilicen contenedores isotérmicos para el transporte de los insumos, deberá establecerse la configuración que mantenga las condiciones de conservación (ubicación y número de geles refrigerados y congelados, así como el uso de materiales aislantes).¹⁴

En los vehículos con cámaras de refrigeración, se deberá de controlar la temperatura con un instrumento de medición con calibración trazable a un patrón nacional o internacional que permita obtener la información gráfica. Las puertas del vehículo permanecerán abiertas el tiempo indispensable para sacar o introducir un medicamento.¹⁴

FACULTAD DE FARMACIA

2.7.3 Análisis.

En el caso de ambas normas y del suplemento no se observa la indicación de cumplimiento o responsabilidades hacia las siguientes entidades participantes en la cadena de distribución de medicamentos:

- Forwarder.
- Líneas de transporte (aérea, marítima y/o terrestre).
- Agente aduanal.
- Autoridades aduaneras.
- Transportistas.

La descripción de los requisitos a cumplir se describe de manera escueta, es decir ninguna norma provee suficiente información de cómo y para que establecer los requisitos mínimos que garanticen el mantenimiento de las condiciones de cadena de frío durante la distribución de medicamentos.

3. Planteamiento del problema.

La mayoría de los medicamentos biofarmacéuticos utilizados en México son importados; de acuerdo con la Secretaría de Economía en el 2012 se importó el equivalente a 4,985 millones de dólares en productos farmacéuticos, el impacto financiero y a la salud del paciente por la pérdida de medicamentos relacionado con excursiones en la cadena de frío son significativas⁽¹⁾.

Por tratarse de medicamentos de alta especialidad, se pierde el seguimiento a tratamientos de enfermedades graves afectando la salud del paciente, siendo esto un riesgo sanitario importante para la población mexicana, como se ha explicado previamente.

De acuerdo con lo indicado en la Ley General de Salud y en el Reglamento de Insumos para la salud, el titular del Registro Sanitario es quien debe vigilar el cumplimiento de la normatividad

FACULTAD DE FARMACIA

vigente y aplicable para la importación, almacenamiento y distribución de medicamentos en el territorio mexicano.

Es entonces, que la deficiencia de información de los requisitos mínimos que deben cumplirse durante el proceso de importación y distribución de medicamentos en el territorio mexicano para garantizar el mantenimiento de la cadena de frío y el no incluir en el alcance a las entidades participantes fomenta que la afectación solo quede bajo responsabilidad de las compañías farmacéuticas y que las acciones de mejora no sean implementadas holísticamente.

4. Justificación

Con lo expuesto previamente se identifica la necesidad apremiante de establecer los requisitos mínimos que deben cumplirse para asegurar el mantenimiento de la cadena de frío durante el proceso de importación y distribución de medicamentos en el territorio mexicano, en un documento de fácil acceso y consulta para los empleados directos e indirectos de la industria farmacéutica. Así como incluir que los lineamientos establecidos deben ser implementados por los proveedores que participan en el proceso de importación y distribución para garantizar que toman responsabilidad por aquellos resultados fuera de especificación y que ante esta fallas establezcan mecanismos de control y mejora para remediar de manera inmediata el incumplimiento y evitar recurrencia.

5. Objetivo General.

Identificar y documentar los requisitos mínimos que deben cumplirse para minimizar el riesgo de excursiones de temperatura, durante la importación y distribución de medicamentos en condiciones ambientales de 2 - 8 °C (red fría), en el territorio mexicano con el involucramiento y toma de responsabilidades de todas las entidades participantes en el proceso, de acuerdo con la normatividad vigente.

FACULTAD DE FARMACIA

5.1 Objetivos Específicos.

- 5.1.1 Realizar un mapeo del proceso de importación y distribución de medicamentos en el territorio mexicano, con el propósito de conocer cada una de las etapas del proceso y las entidades participantes.
- 5.1.2 Realizar una evaluación de la Normatividad local vigente aplicable al transporte de medicamentos de cadena fría, con el fin de conocer los lineamientos vigentes y entidades a las que responsabiliza por el cumplimiento de estos.
- 5.1.3 Identificar las agencias regulatorias reconocidas por la COFEPRIS, como de alta vigilancia sanitaria y realizar una evaluación de la Normatividad vigente aplicable al transporte de medicamentos de cadena fría, establecida por las agencias regulatorias consideradas de alta vigilancia sanitaria por la COFEPRIS, con el propósito de conocer los lineamientos internacionales vigentes y a quienes se dirigen el cumplimiento de tales requisitos.
- 5.1.4 Realizar una evaluación de los requisitos corporativos establecidos por una compañía biofarmacéutica trasnacional con actividad en México para el transporte de medicamentos de cadena fría, durante la distribución.
- 5.1.5 Realizar una evaluación de los requisitos establecidos en guías internacionales aplicables al transporte de medicamentos de cadena fría.
- 5.1.6 Compilar los requisitos previamente identificados y evaluar cuales son aquellos que deben ser incluidos para dar solución a las excursiones presentadas en un lapso de 12 meses durante el transporte de medicamentos de cadena de frío.

6. Delimitación del problema.

El presente trabajo está dirigido a:

- A los medicamentos de red fría biotecnológicos y biológicos que son importados desde los centros de distribución de una compañía farmacéutica trasnacional en América del Norte y el Oeste de Europa para ser comercializados en territorio mexicano.

FACULTAD DE FARMACIA

- Al proceso de transporte:
 - Durante la etapa de importación del medicamento desde el arribo al país hasta el almacén de la compañía farmacéutica.
 - Del almacén de la compañía farmacéutica hasta la entrega con el cliente, quien puede ser una institución de salud pública o privada, un centro de distribución de las mismas instituciones o el paciente.
- La definición de los requisitos mínimos contemplará:
 - Compilación de los requisitos de la Autoridad Sanitaria local, así como lo solicitado por las agencias regulatorias reconocidas como de alta vigilancia por la COFEPRIS.
 - Compilación de los requisitos establecidos en Guías Nacionales e Internacionales sobre el transporte de medicamentos en cadena de frío.
 - Requisitos corporativos establecidos por una compañía farmacéutica trasnacional sobre el transporte de medicamentos en cadena de frío.

7. Metodología

- Realizar un mapeo del proceso de importación y distribución de medicamentos biológicos y biotecnológicos de cadena de frío para identificar cada una de las etapas que involucra y las entidades participantes, tomando como referencia el envío desde el sitio de fabricación de una compañía farmacéutica trasnacional a la afiliada comercial de la misma compañía farmacéutica en México.
- Revisar las Normas Oficiales Mexicanas relevantes sobre las Buenas Prácticas de Fabricación relacionadas con el transporte de medicamentos de cadena de frío hacia las entidades definidas en el alcance definidos en el mapeo del proceso de importación y distribución de medicamentos biológicos y biotecnológicos de cadena de frío.; leer y analizar los requisitos establecidos en la Normatividad local vigente aplicable.
- Realizar una búsqueda en el sitio oficial de la autoridad sanitaria COFEPRIS, en donde refiera a las agencias regulatorias que considerada de alta vigilancia sanitaria.

FACULTAD DE FARMACIA

- Realizar un análisis de los requisitos establecidos en la Normatividad vigente aplicable al transporte de medicamentos de cadena fría, establecida por las agencias regulatorias consideradas como de alta vigilancia sanitaria por la COFEPRIS hacia las entidades definidas en el alcance de aplicación de acuerdo con el mapeo de proceso realizado; leer los requisitos y analizarlos bajo el enfoque de la metodología 6 m's; la búsqueda se realizará en el sitio oficial de cada autoridad sanitaria; utilizando las palabras clave: cold chain, cadena de frío, según corresponda.
- Realizar un análisis de los requisitos establecidos en guías internacionales aplicables al transporte de medicamentos de cadena de frío hacia las entidades definidas en el alcance de aplicación de acuerdo con el mapeo de proceso realizado; leer los requisitos y analizarlos bajo el enfoque de la metodología 6 m's; la búsqueda se realizará en el sitio oficial de cada autoridad sanitaria, la búsqueda se realizará en el sitio oficial de cada autoridad sanitaria; utilizando las palabras clave: cold chain, cadena de frío, según corresponda.
- Realizar un análisis de los requisitos corporativos establecidos por una compañía farmacéutica trasnacional para el transporte de medicamentos de cadena de frío hacia las entidades definidas en el alcance aplicación de acuerdo con el mapeo de proceso realizado; leer los requisitos y analizarlos bajo el enfoque de la metodología 6 m's; la búsqueda se realizará en el sitio oficial de cada autoridad sanitaria, la búsqueda se realizará en el sitio oficial de cada autoridad sanitaria; utilizando las palabras clave: cold chain, cadena de frío, según corresponda.
- Compilar y analizar los datos del número de lotes de medicamentos de producto de cadena de frío importados y distribuidos en un periodo de 12 meses, en territorio mexicano.
- Realizar un análisis de los requisitos que pueden proveer una solución para al menos el 50% del total de las excursiones registradas, en un periodo de 12 meses a la importación y distribución de medicamentos por una compañía biofarmacéutica trasnacional con afiliada comercial en México, en cumplimiento con la normatividad local e internacional

FACULTAD DE FARMACIA

vigente; estableciendo responsabilidades para todas las entidades participantes en el proceso.

- Compilar los requisitos mínimos, utilizando la herramienta de 6 m's.

8. Resultados

8.1 Mapeo del proceso

El mapeo del proceso muestra las actividades realizadas durante el proceso de transporte de medicamentos en las etapas de importación y distribución local de medicamentos de cadena de frío, para completar este ejercicio se tomó el ejemplo de una compañía biofarmacéutica trasnacional con plantas de fabricación en el extranjero y con una afiliada comercial establecida en Ciudad de México, con distribución a toda la República Mexicana a clientes gubernamentales y privados.

Para hacer más eficiente la cadena de suministro, las empresas farmacéuticas trasnacionales concentran la fabricación en plantas de manufactura especializadas que exportan sus productos a prácticamente todo el mundo.

Una vez que el producto se encuentra como producto terminado, el inventario de producto se concentra en centros de distribución estratégicos desde donde se coordina el envío al resto del mundo.

El envío puede realizarse por tres vías de transporte: aérea, terrestre o marítima o la combinación de estas de acuerdo con las necesidades y disponibilidad, para lo cual debe tomarse en cuenta el tipo de producto, urgencia de abasto del medicamento por el país importador y el volumen de producto a enviar. Las vías aéreas y marítimas son las más usadas para el transporte intercontinental y la vía terrestre es utilizada para el envío de productos de manera intercontinental cuando la ruta de transporte es menor a 48 horas comúnmente.

FACULTAD DE FARMACIA

La figura 6 esquematiza la cadena de suministro utilizada desde la fabricación hasta la distribución local de medicamentos de cadena de frio, por la afiliada comercial en México de una compañía biofarmacéutica trasnacional.

El mapeo se realizó entrevistando a las áreas



Figura 6. Esquema de la cadena de suministro de medicamentos de cadena de frio.

8.1.1 Transporte durante la importación.

En esta primera etapa de transporte participan al menos, las siguientes entidades:

- Proveedor de transporte del sitio de fabricación al centro de distribución.
- Centro de distribución.
- Forwarder.
- Línea de transporte: aérea, marítima y/o terrestre.

FACULTAD DE FARMACIA

Estas primeras cuatro figuras se encuentran fuera de territorio mexicano por lo que no están en el alcance de este trabajo, sin embargo, lo establecido de manera local puede extenderse a aquellas figuras que se prevé participen en la cadena de suministro de medicamentos de cadena de frío no solo para el mercado mexicano.

Una vez que el medicamento arriba a territorio mexicano las siguientes figuras participan en el proceso:

- Autoridades aduanales.
- Agente aduanal.
- Proveedor de transporte de la aduana al almacén local.
- Proveedor del servicio de almacenamiento de la compañía farmacéutica.

Las soluciones disponibles para el transporte de medicamentos de cadena de frío, una vez que ha sido internado al territorio mexicano son:

1. Unidades con caja refrigerada para transporte terrestre, que mantienen una temperatura de 2 a 8 °C. Figura 7.
2. Contenedores activos que cuentan con un sistema de refrigeración autónomo manteniendo una temperatura de 2 a 8 °C. Figura 8.
3. Contenedores pasivos que mantienen el producto a una temperatura de 2 a 8 °C, por un periodo establecido a través de la validación de la solución de transporte. Figura 9.



Figura 7. Unidad con caja climatizada



Figura 8. Contenedor activo

FACULTAD DE FARMACIA



Figura 9. Contenedor pasivo

El flujo del proceso se muestra a continuación:

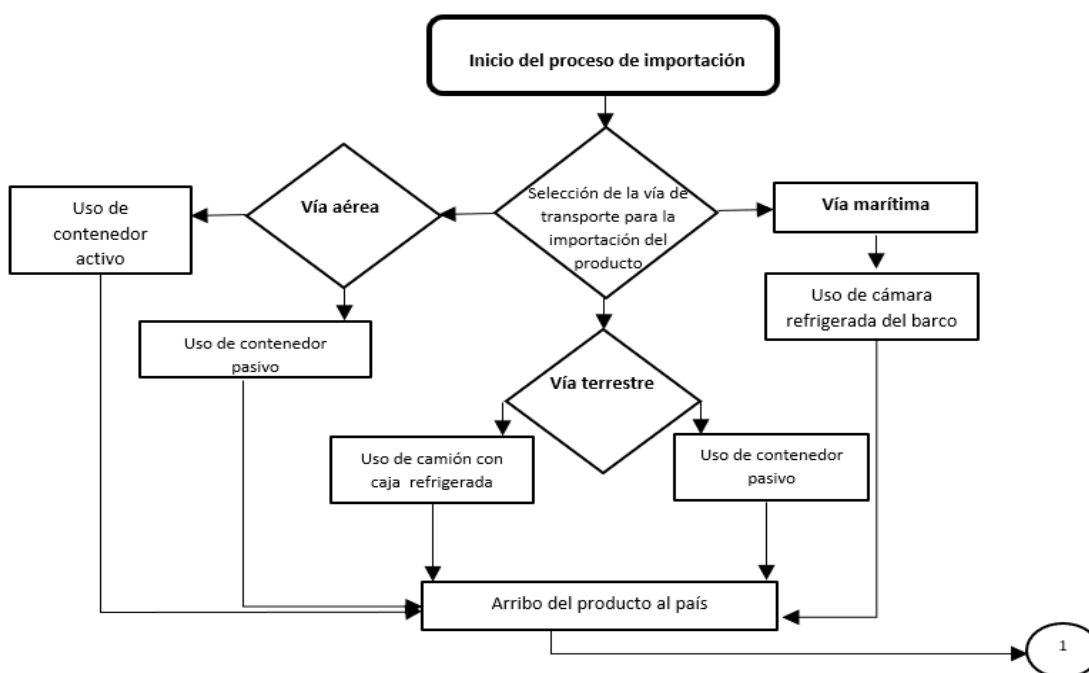


Figura 10. Diagrama de flujo de transporte durante la etapa de importación.

FACULTAD DE FARMACIA

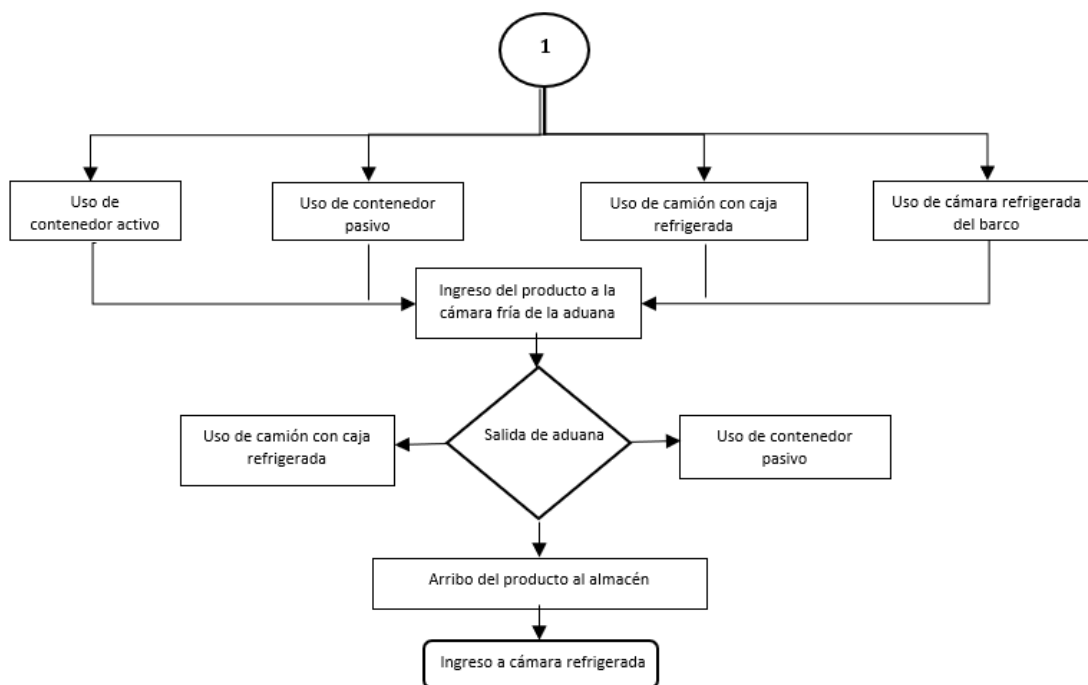


Figura 10a. Continuación Diagrama de flujo de transporte durante la etapa de importación.

8.1.2 Distribución local.

Una segunda etapa de transporte ocurre cuando el producto es facturado y debe ser distribuido en territorio nacional a los diferentes clientes.

De acuerdo con las últimas modificaciones realizadas en julio de 2019 a la Ley de adquisiciones y licitaciones en México; es responsabilidad del titular del Registro Sanitario de un medicamento vender de manera directa a las autoridades de Salud Pública, quedando bajo la responsabilidad de las compañías farmacéuticas el transporte de los medicamentos para distribución local; este ha sido un cambio con impacto significativo en los modelos de distribución existentes ya que la industria farmacéutica no cuenta con la infraestructura para llevar a cabo la distribución con sus propios recursos, por lo que a partir de julio del 2019, se ha intensificado el uso de proveedores de transporte.

FACULTAD DE FARMACIA

En la figura 11 se muestra el modelo comercial actual más común en México para los importadores de medicamento, debido a los cambios en la Ley de adquisiciones y licitaciones.

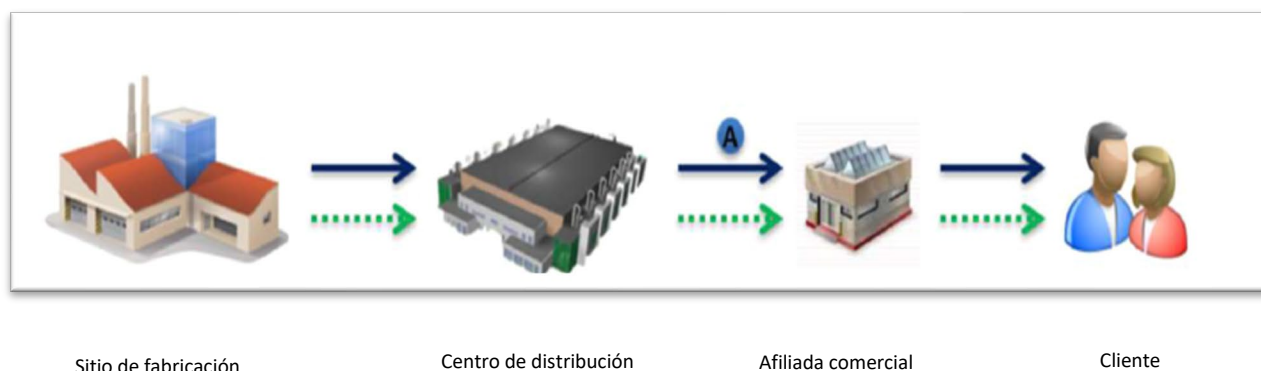


Figura 11. Modelo de negocio en México

Las entidades que participan en esta etapa son:

- Proveedor del servicio de almacenamiento de la compañía farmacéutica.
- Proveedor de transporte para distribución local.
- Personal del sitio que recibe el producto catalogado como cliente final para la compañía farmacéutica, pudiendo ser un hospital, farmacia o centro de distribución.

Las soluciones disponibles para el transporte de medicamentos de cadena de frío utilizadas de manera local son:

4. Unidades con caja refrigerada para transporte terrestre, que mantienen una temperatura de 2 a 8 °C.
5. Contenedores pasivos que mantienen el producto a una temperatura de 2 a 8 °C, por un periodo establecido a través de la validación del transporte.

El transporte puede ser vía terrestre o aérea dentro del territorio nacional.

Es importante mencionar que la etapa de distribución es común para las compañías farmacéuticas que cuentan con un sitio de fabricación en México y que también distribuyen

FACULTAD DE FARMACIA

producto de cadena de frío en territorio mexicano, ya que los clientes privados y de gobierno tienen localidades de asentamiento en común; siendo más extensa la cobertura para las instituciones gubernamentales.

A continuación, se muestra la forma en la que se decide el tipo de transporte a utilizar en la distribución.

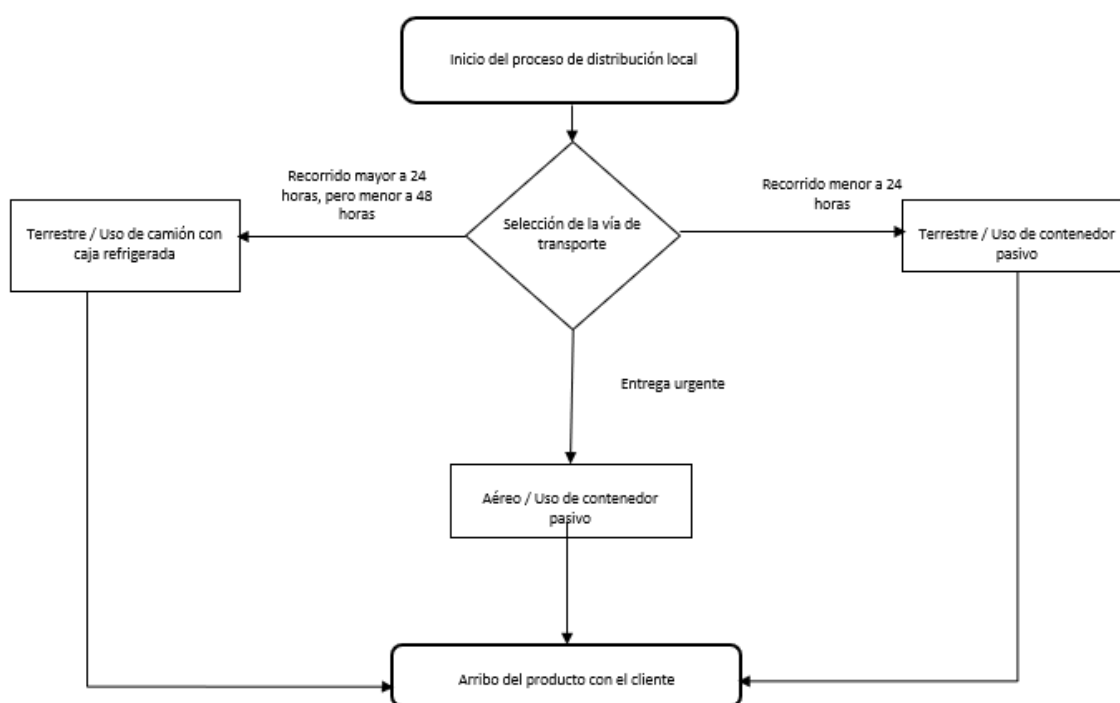


Figura 12. Diagrama de flujo de transporte durante la etapa de distribución.

En las tablas 1 y 2 se muestran las entidades que participan en cada una de las etapas de transporte y basados en la metodología de las 6M's que variable influye en el proceso de manera directa para mantener la condición de cadena de frío.

La metodología de las 6M's es una herramienta utilizada ampliamente en la gestión de los Sistemas de Calidad, para la identificación de causa raíz al evaluar de manera particular a todos

FACULTAD DE FARMACIA

los factores que conviven en un proceso y hacer finalmente una evaluación integral, las 6M's son:

- Mano de obra.
- Materiales.
- Maquinaria.
- Medición.
- Medio Ambiente.
- Método.

Por tanto, combinaremos esta metodología con la evaluación documental para tener un panorama más completo de la situación actual de la normatividad nacional vigente en términos de manejo de medicamentos que requieren condiciones de cadena de frío.

Tabla 1. Entidades y variables que participan en el proceso de transporte durante la etapa de importación.

Entidades participantes	Mano de obra	Materiales	Maquinaria / Equipos	Medición en instalaciones	Medio ambiente	Métodos
Agente aduanal	☒		☒	☒		☒
Autoridades aduanales	☒					☒
Proveedor de transporte aduana-almacén	☒		☒	☒		☒
Proveedor del servicio de almacenamiento de la compañía farmacéutica	☒		☒	☒		☒

☒ Significa que la variable de esa entidad participante si influye en la conservación de la cadena de frío, durante la etapa evaluada.

☐ Significa que la variable de esa entidad participante no influye en la conservación de la cadena de frío, durante la etapa evaluada.

Tabla 2. Entidades y variables que participan en el proceso de transporte durante la etapa de distribución.

FACULTAD DE FARMACIA

Entidades participantes	Mano de obra	Materiales	Maquinaria / Equipos	Medición en instalaciones	Medio ambiente	Métodos
Proveedor del servicio de almacenamiento de la compañía farmacéutica.	☒	☒	☒	☒		☒
Proveedor de transporte de la compañía farmacéutica, para distribución local.	☒		☒	☒		☒
Personal del sitio que recibe el producto catalogado como cliente final para la compañía farmacéutica.	☒			☒	☒	☒

☒ Significa que la variable de esa entidad participante si influye en la conservación de la cadena de frío, durante la etapa evaluada.

☐ Significa que la variable de esa entidad participante no influye en la conservación de la cadena de frío, durante la etapa evaluada.

8.1.3 Resultados del análisis del mapeo de proceso.

En ambas etapas de transporte participan un total de 7 entidades, de estas 1 figura no tiene el producto bajo su custodia solo es transitoria para el proceso, sin embargo, si ejecuta actividades que en caso de no realizarlas de manera controlada puede influir en la perdida de la cadena de frío; siendo en estos casos el punto crítico de control, la capacitación sobre los cuidados que se deben de seguir el personal para el manejo correcto de medicamentos de cadena de frío. Esta entidades es la:

- Autoridad aduanal.

Las entidades restantes que participan en esta etapa son:

- Agente aduanal/Almacén transitorio.
- Proveedor de transporte aduana-almacén.
- Proveedor del servicio de almacenamiento de la compañía farmacéutica.

FACULTAD DE FARMACIA

De estas tres figuras todas mantienen al producto bajo su resguardo, en el caso del proveedor del servicio de almacenamiento de la compañía farmacéutica, las operaciones se encuentran bajo vigilancia o bien ejecución de la misma compañía farmacéutica, debido a que de acuerdo con la normatividad este servicio debe de ser administrado a través de un contrato y de un acuerdo de calidad, en el que se describen las responsabilidades de cada una de las partes. En el caso de la etapa de importación, tres de las entidades participantes cuentan con medición de condiciones de temperatura en instalaciones una vez que el producto se encuentra bajo custodia de la entidad ya sea un almacén o bien en las cajas refrigeradas de las unidades, al tenerse un contrato con estas entidades es posible establecer una negociación para solicitar el cumplimiento de las condiciones de almacenamiento indicadas en el marbete.

Es importante mencionar, que en ninguno de los casos es potestad de las entidades participantes el tiempo que el producto permanece fuera de condiciones por traslados o en espera para conclusión de trámites aduanales.

Para la segunda etapa que se refiere a la distribución del producto, participa nuevamente el proveedor del servicio de almacenamiento de la compañía farmacéutica, ya que en caso de que este se vaya a realizar utilizando contenedores pasivos, deberá de preparar el medicamento utilizando la configuración validada de acuerdo con la ruta a seguir o bien evaluar que la unidad de transporte con caja refrigerada cumpla con las condiciones para mantener la cadena de frío durante el trayecto a realizar.

La siguiente entidad que es el proveedor de transporte de la compañía farmacéutica, para distribución local; de alguna manera también se encuentra bajo potestad de la compañía farmacéutica al tratarse de un proveedor directo que debe de ser administrado a través de un contrato y de un acuerdo técnico de calidad.

Finalmente la última entidad participante es el personal del sitio que recibe el producto catalogado como cliente final para la compañía farmacéutica; esta etapa es crítica ya que debe de conocer la metodología a seguir para realizar una medición correcta a la recepción del

FACULTAD DE FARMACIA

producto; ya que en caso de realizar una medición incorrecta puede interpretarse que el producto ha perdido la cadena de frío.

Es importante puntualizar que queda fuera de las facultades de estas entidades, el tiempo que el producto permanece fuera de condiciones por traslados, y que en todos los casos no se cuenta con sistemas de medición/control en las líneas de transporte aéreo comercial que prestan sus servicios a la industria farmacéutica.

En las dos etapas evaluadas la detección de la excursión de temperatura es identificada en el 100% de los casos cuando el producto arriba al almacén de la compañía farmacéutica y se revisan los documentos en la primera fase para dictamen derivado de la importación para venta en territorio nacional o bien cuando se descargan los datos para validar la entrega correcta al cliente final.

En todos los casos se deben de documentar los eventos de pérdida de condiciones en reportes de investigación para evaluar el impacto en el producto y determinar si se ha afectado a la calidad del producto y en el caso del producto entregado se debe de notificar al cliente. En todos los casos la generación de los reportes de investigación requiere la inversión de recursos humanos, científicos y materiales para evaluar el impacto, identificar la causa raíz y establecer acciones de corrección y prevención.

La falta de controles redundante en la afectación a la calidad del producto, en caso de no tener información suficiente en los estudios de estabilidad que permitan tomar una decisión sobre el medicamento de tal forma que al segregar el producto afectado para evitar su venta se afecta el suministro de medicamentos al paciente, lo cual repercute en la salud y calidad de vida de la población mexicana, convirtiéndose en un posible riesgo sanitario.

Reiterando que la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015 “Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos y remedios herbolarios” que rige a la industria farmacéutica en México indica en la sección de campo de aplicación 1.2 lo siguiente *“Esta Norma es de observancia obligatoria para todos los establecimientos dedicados a la fabricación y/o importación de medicamentos para uso humano comercializados en el país y/o con fines de*

FACULTAD DE FARMACIA

investigación, así como los laboratorios de control de calidad, almacenes de acondicionamiento, depósito y distribución de medicamentos y materias primas para su elaboración⁷⁴; sin embargo al ser una norma de observancia local no se incluye en el marco de aplicación a las entidades fuera del país que participan en el transporte de producto durante la importación; así como tampoco se incluye a las entidades y prestadores de servicio de nacionalización ni transporte de producto para la distribución nacional, por lo que como se definió desde el alcance de este trabajo no serán consideradas.

Una precisión importante es que en la mayoría de los casos los prestadores de servicio no son proveedores exclusivos de la industria farmacéutica o bien la industria farmacéutica no representa a sus clientes de mayor volumen, esto aunado a que no existen requisitos establecidos que deban seguir de forma obligatoria y a la falta de conocimiento en temas de Buenas Prácticas de Distribución de medicamentos, por parte del personal.

8.2 Análisis de requisitos establecidos en la Normatividad local vigente aplicable al transporte de medicamentos de cadena de frío.

En la tabla 3, se muestra el listado de las principales Normas Oficiales Mexicanas y del *Suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos* y demás insumos para la salud, que rigen a la industria farmacéutica en México, utilizando la base de las 6 M's se realizó una revisión de los requisitos que son mencionados en cada una y cuál es el factor con influencia en el mantenimiento de la cadena de frío, al que está dirigida la responsabilidad.

Tabla 3. Normatividad local en el alcance de la gestión de medicamentos de cadena de frío.

FACULTAD DE FARMACIA

NOM consultada	Mano de obra	Materiales	Maquinaria / Equipos	Mediciones	Medio ambiente	Métodos
NOM-059-SSA1-2015	☒		☒	☒		☒
NOM-073-SSA1-2015				☒		
NOM-257-SSA1-2015						
Suplemento de la FEUM		☒	☒	☒	☒	

☒ Significa que la normatividad dirige un requisito hacia el factor M en evaluación.

☐ Significa que la normatividad no dirige un requisito hacia el factor M en evaluación.

8.2.1 Resultados del análisis de la revisión de la regulación local.

Se identificó que la NOM-059-SSA1-2015 “Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos y remedios herbolarios”, si bien menciona que deben de respetarse las condiciones de almacenamiento indicadas en el marbete de los medicamentos, no indica en detalle los requisitos que deben cumplirse para mantener las condiciones de temperatura requeridos sobre todo cuando se refiere a medicamentos de cadena de frío; así como también solo muestra observancia para los establecimientos dedicados a la fabricación y/o importación de medicamentos para uso humano comercializados en el país y/o con fines de investigación, así como los laboratorios de control de calidad, almacenes de acondicionamiento, depósito y distribución de medicamentos y materias primas para su elaboración; dejando de lado a los proveedores de nacionalización y transporte de medicamentos durante la importación y distribución, así como tampoco considera a las autoridades aduanales ni a las autoridades de los almacenes gubernamentales o aduanales.

En el caso de la NOM-073-SSA1-2015 “Estabilidad de Fármacos y medicamentos, así como remedios herbolarios” no indica acciones específicas para productos que requieren mantenerse en condiciones de temperatura controlada, sin embargo indica que deben realizarse registros continuos durante los procesos de producción, almacenamiento y transporte, solo que en el campo de aplicación indica que la observancia es para las fábricas o laboratorios de materias

FACULTAD DE FARMACIA

primas para la elaboración de medicamentos o productos biológicos, para uso humano y fábricas o laboratorios de medicamentos o productos biológicos para uso humano o fábricas o laboratorios de remedios herbolarios, que producen fármacos, medicamentos, así como remedios herbolarios, que se comercialicen en los Estados Unidos Mexicanos.

De la revisión de la NOM-257-SSA1-2015 “en materia de medicamentos Biotecnológicos”, no se tiene ninguna sección que refiera al manejo de medicamentos de cadena de frío.

Finalmente, de la revisión del Suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud, se identificó que establecen requisitos hacia los materiales utilizados para el envío de medicamentos en cadena de frío, utilizando contenedores pasivos y que estos deben de ser acomodados de acuerdo con el arreglo calificado, indica los cuidados que se deben de tener con los refrigeradores y los instrumentos con los que se realizan las mediciones, da indicación sobre la medición de las condiciones ambientales en los equipos de refrigeración y del medio ambiente o almacén en el que se localiza, sin embargo los requisitos son escuetos y solo están dirigidos a los almacenes que están dentro de la potestad de la industria farmacéutica.

8.3 Búsqueda de las agencias regulatorias consideradas alta vigilancia sanitaria por la COFEPRIS.

Se realizó una búsqueda de aquellas agencias regulatorias que bajo los estatutos de la autoridad sanitaria mexicana COFEPRIS son consideradas de alta vigilancia, de acuerdo con la Guía sobre la aplicación de criterios que se deben observar para la evaluación de la Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación de Fármacos, Medicamentos, Dispositivos Médicos y Almacenes de Acondicionamiento Primario que acompañen a las solicitudes de modificaciones, prórrogas y registros sanitarios¹⁵, emitida por COFEPRIS con fecha de aplicación del 06 de marzo de 2020, en este documento se indican las agencias sanitarias que se consideran de alta vigilancia y de las cuales se acepta el certificado de Buenas Prácticas de Fabricación emitido como válido.

FACULTAD DE FARMACIA

8.3.1 Resultados de la búsqueda de las Agencias regulatorias consideradas de alta vigilancia por la COFEPRIS.

La tabla 4 muestra el listado de las agencias regulatorias consideradas de alta vigilancia sanitaria por la COFEPRIS.

Tabla 4. Agencias regulatorias reconocidas por COFEPRIS en termino de certificación de Buenas Prácticas de Fabricación.

País	Autoridad Sanitaria / Sitio web *
Australia	Therapeutic Goods Administration (TGA) / https://www.tga.gov.au
Canadá	Health Canada (HC) / https://www.canada.ca/en/health-canada.html
Estados Unidos de América	Food and Drug Administration (FDA) / https://www.fda.gov
Japón	Ministry of Health, Labor and Welfare, Ministry of Health (MHLW) / https://www.mhlw.go.jp
Corea	Ministry of Food and Drug Safety of the Republic of Korea (MFDS) / https://www.mfds.go.kr › eng
Reino Unido	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency / https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency
Suiza	Swiss Agency for Therapeutic Products (Swiss medic) / https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en
EMA	European Medicines Agency / https://www.ema.europa.eu/en

* En todos los casos los sitios de cada agencia regulatoria tienen la información disponible en idioma inglés.

8.4 Análisis de los requisitos establecidos para el transporte de medicamentos de cadena fría, establecida por las agencias regulatorias consideradas de alta vigilancia sanitaria por la COFEPRIS.

FACULTAD DE FARMACIA

Se realizó una búsqueda en los sitios web de cada una de las agencias consideradas por la COFEPRIS de alta vigilancia sanitaria, encontrando los documentos relacionados con el transporte y Buenas Prácticas de Distribución de Medicamentos, los cuales se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Documentos en términos de Buenas Prácticas de distribución, emitidos por las autoridades sanitarias consideradas de alta vigilancia sanitaria por COFEPRIS.

Autoridad Sanitaria	Documento
Therapeutic Goods Administration (TGA).	Code of Good Wholesaling Practice for Medicines in Schedules 2, 3, 4 and 8 / Section 89. ¹⁶
Health Canada (HC)	Guidelines for maintaining and managing the vaccine cold chain. ¹⁷ GUI-0069 Guideline Environmental Control of drugs during storage and transportation. ¹⁸ Vaccine storage and handling. ¹⁹
Food and Drug Administration (FDA).	CFR-21- 2034. ²⁰ CFR-21-205. ²⁰
Ministry of Health, Labor and Welfare, Ministry of Health (MHLW)	La guía publicada hace referencia a las guías de FDA, EMA y OMS.
Ministry of Food and Drug Safety of the Republic of Korea (MFDS).	No hay publicaciones relacionadas.
Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency.	No hay publicaciones relacionadas.
Swiss Agency for Therapeutic Products (Swiss medic).	No hay publicaciones relacionadas.
European Medicines Agency	Good Distribution Practices for drug products NOV 2013. ²¹

De manera adicional se realizó una búsqueda en los sitios web de otras autoridades sanitarias para identificar si existen requisitos adicionales con criterios más estrictos que no estén siendo considerados en las publicaciones de las autoridades sanitarias consideradas de alta vigilancia, los resultados se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Documentos emitidos por otras agencias regulatorias en materia de transporte y Buenas Prácticas de Distribución.

Autoridad Sanitaria	Documento
---------------------	-----------

FACULTAD DE FARMACIA

DIGEMID	Documento Técnico Manual de Buenas Prácticas de Distribución y Transporte de Productos Farmacéuticos Dispositivos Médicos y Productos Farmacéuticos. ²²
ANMAT	Disposicion_2069-2018 Buenas Prácticas de Distribución de medicamentos. ²³ Regulación de la cadena de frío de los Medicamentos Ley 26.492. ²⁴
Ministerio de Salud de Nueva Zelanda	Annual Cold Chain Management Guide and Record. ²⁵
ANVISA	Guide 02/2017 Transport qualification. ²⁶

Se revisaron cada uno de los documentos indicados en las tablas 5 & 6 y utilizando la herramienta de las 6 M's se realizó una revisión de las responsabilidades que se indican para cada uno de los factores con influencia en el proceso de transporte de medicamentos de cadena de frío.

Tabla 7. Revisión de la Normatividad de las autoridades sanitarias consideradas de alta vigilancia y otros.

Documento	Mano de obra	Materiales	Maquinaria / Equipos	Mediciones	Medio ambiente	Métodos
Code of Good Wholesaling Practice for Medicines in Schedules Section 89. ¹⁶	☒		☒	☒		☒
Guidelines for maintaining and managing the vaccine cold chain. ¹⁷ GUI-0069 Guideline Environmental Control of drugs during storage and transportation. ¹⁸ Vaccine storage and handling. ¹⁹	☒	☒	☒	☒		☒
21 CFR 205.504 ²⁰ 21CFR 203.32 ²⁰			☒			☒
Good Distribution Practices for drug products NOV 2013. ²¹						☒
Documento Técnico Manual de Buenas Prácticas de Distribución y Transporte de Productos Farmacéuticos Dispositivos Médicos y Productos Farmacéuticos. ²²	☒		☒	☒		☒
Disposicion_2069-2018 Buenas Prácticas de Distribución de medicamentos. ²³ Regulación de la cadena de frío de los Medicamentos Ley 26.492. ²⁴			☒	☒		☒
Annual Cold Chain Management Guide and Record. ²⁵			☒	☒		
Guide 02/2017 Transport qualification. ²⁶			☒			☒

8.4.1 Resultados del análisis de requisitos establecidos para el transporte de medicamentos de cadena fría, establecida por las agencias regulatorias consideradas de alta vigilancia sanitaria por la COFEPRIS y otros ministerios de salud.

FACULTAD DE FARMACIA

De la revisión de los documentos indicados en la tabla 7, se identificó que las autoridades sanitarias incluyen información enfocada al manejo de productos en cadena de frío, haciendo referencia principalmente al manejo del producto durante el almacenamiento o transporte, indicando responsabilidad para el dueño del medicamento o bien el responsable del transporte, sin dejar de lado la responsabilidad del dueño del registro de vigilar a sus proveedores; cabe resaltar que la regulación emitida por el ministerio de salud de Perú DIGEMID, si finca responsabilidades en los prestadores de servicios de aduana.

La mayoría de las agencias regulatorias no establece requisitos detallados o bien que incluyan a todas las variables que influyen en el manejo de productos de cadena de frío y que dentro de las referencias se consideran a las guías establecidas por la Organización Mundial de la Salud y otros organismos internacionales que han publicado guías específicas para el manejo de productos de temperatura controlada en frío, es por tanto que como siguiente paso se realizará la revisión de guías publicadas por organismos internacionales.

8.5 Análisis de requisitos establecidos en guías de organismos internacionales aplicables al transporte de medicamentos de cadena fría.

Se realizó una búsqueda en los sitios web de los organismos internacionales de las guías publicadas relacionadas con las Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución de medicamentos en cadena de frío, en algunos casos se tomaron los documentos relativos a vacunas al utilizar la misma cadena logística. La tabla 8 muestra los documentos identificados.

Tabla 8. Guías emitidas por organismos internacionales en materia de Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución para medicamentos de red fría.

FACULTAD DE FARMACIA

Organismo	Documento
Organización Mundial de la Salud	How to temperature map cold Chain equipment and storages areas. ²⁷ How to calculate vaccine volumes and cold Chain capacity requirements. ²⁸ Good Storage Practices for pharmaceuticals 2010. ²⁹ Model guidance for storage and transport of time and temperature sensitive pharmaceutical products Annex 9. ³⁰ Qualification of refrigerated road vehicles. ³¹ Temperature-controlled transport operations by road and by air. ³² Qualification of shipping containers. ³³ Transport route profiling qualification. ³⁴ Temperature and humidity monitoring systems for transport operations. ³⁵ Study protocol for temperature monitoring in the vaccine cold chain. ³⁶
International Society for Pharmaceutical Engineering	Cold Chain management. ³
PICs	PIC/S Guide to Good Distribution Practice for Medicinal Products, 2014. ³⁷

Se revisaron los documentos indicados en la tabla 8 y utilizando la herramienta de las 6 M's se realizó una revisión de las responsabilidades que indican para cada uno de los factores con influencia en el proceso de transporte de medicamentos en cadena de frío.

Tabla 9. Revisión de los requisitos establecidos por organismos internacionales.

Documento	Mano de obra	Materiales	Maquinaria / Equipos	Mediciones	Medio ambiente	Métodos
How to temperature map cold Chain equipment and storages areas. ²⁷ How to calculate vaccine volumes and cold Chain capacity requirements. ²⁸ Good Storage Practices for pharmaceuticals 2010. ²⁹ Model guidance for storage and transport of time and temperature sensitive pharmaceutical products Annex 9. ³⁰ Qualification of refrigerated road vehicles. ³¹ Temperature-controlled transport operations by road and by air. ³² Qualification of shipping containers. ³³ Transport route profiling qualification. ³⁴ Temperature and humidity monitoring systems for transport operations. ³⁵ Study protocol for temperature monitoring in the vaccine cold chain. ³⁶	☑	☑	☑	☑	☑	☑
Cold Chain management. ³	☑		☑	☑		☑
PIC/S Guide to Good Distribution Practice for Medicinal Products, 2014. ³⁷	☑		☑	☑		☑

8.5.1 Resultados del análisis de los requisitos establecidos para el transporte de medicamentos de cadena fría, establecidos por organismos internacionales.

FACULTAD DE FARMACIA

Los resultados de la revisión de los documentos indicados en la tabla 9, mostró que el organismo internacional que en su bibliografía establece requisitos más específicos y que adicionalmente considera a todos los factores que participan en la importación y distribución de medicamentos en cadena de frío es la Organización Mundial de la Salud; sin embargo, solo da guía de los requisitos a cumplir sin asignar responsabilidades a ninguna entidad de manera específica.

8.6 Análisis de los requisitos establecidos por una compañía farmacéutica trasnacional para el transporte y distribución de medicamentos de cadena fría en territorio mexicano.

Para dar visibilidad de como las compañías farmacéuticas ponen en práctica los requisitos establecidos por la autoridad sanitaria local, las autoridades sanitarias internacionales y los organismos internacionales; se revisaron los documentos del sistema de Gestión de Calidad de una compañía farmacéutica que importa y distribuye producto de manera local en México. Encontrando que el marco documental para el almacenamiento y transporte de producto en cadena de frío se centra en los siguientes puntos:

- Gestión del Sistema de Calidad.
- Calificación y validación.
- Control y monitoreo de temperatura durante el almacenamiento y distribución.
- Sistemas para monitoreo de temperatura.
- Manejo de excursiones.
- Documentación específica por producto.
- Estabilidad de producto.
- Soluciones al paciente.

La tabla 10 muestra el resumen de la revisión realizada, basado en la metodología de las 6M's.

Tabla 10. Revisión de los requisitos establecidos por una compañía farmacéutica trasnacional que importa y distribuye medicamentos de cadena de frío en territorio mexicano.

FACULTAD DE FARMACIA

Requisito establecido para:	Compañía farmacéutica trasnacional
Mano de obra	☒
Materiales	☒
Maquinaria	☒
Mediciones	☒
Medio ambiente	☒
Método	☒

8.6.1 Resultados del análisis de los requisitos establecidos para el transporte de medicamentos de cadena fría, por una compañía transnacional biofarmacéutica que importa y distribuye medicamentos de cadena de frío en territorio mexicano.

Los resultados de la revisión de los documentos indicados en la tabla 10, muestran que la compañía biofarmacéutica transnacional ha implementado de manera holística los requisitos establecidos en las normas y reglamentos de las autoridades sanitarias locales, internacionales y de los organismos con mayor reconocimiento internacional, en el caso de aquellos requisitos establecidos localmente por las autoridades sanitarias que no se consideran de alta vigilancia, no siempre los requisitos son en la documentación corporativa, sino que cada afiliada establece de manera local los requisitos particulares de su autoridad sanitaria.

Es importante considerar que estos requisitos son establecidos de manera corporativa y por tanto no tienen alcance ni influencia en entidades con las cuales no se tiene establecida una relación comercial o gubernamentales y que al manejar volúmenes de importación pequeños por tratarse de medicamentos de alta especialidad no siempre es posible lograr acuerdos comerciales benéficos para ambas partes, lo que limita el campo de acción.

8.7 Compilación y análisis de datos del número de lotes de medicamentos de producto de cadena de frío importados y distribuidos en un periodo 12 meses, en territorio mexicano, con excursión de temperatura.

FACULTAD DE FARMACIA

Se realizó un análisis para un periodo de 12 meses, para el transporte durante la etapa de importación y distribución en territorio mexicano.

En la tabla se muestra el total de lotes importados, aquellos que requieren de condiciones de cadena de frío y de estos cuales tuvieron una excursión de temperatura.

Tabla 11. Total, de lotes importados y lotes con excursión, en las etapas de importación y distribución.

Número de lotes importados Junio 2020- Mayo 2021	Número de lotes importados de cadena de frío	Número de lotes con excursión	Número de lotes con excursión en la etapa de importación	Número de lotes con excursión en la etapa de Distribución
142	96	38	16	22
Porcentaje	67.6%	39.5%	42.1%	57.8%

Del total de 96 lotes que requieren condiciones de temperatura controlada 38 presentaron alguna excursión. 16 de estos eventos se presentaron en la etapa de importación y 22 en la etapa de distribución.

La tabla 12 muestra los lotes que presentaron excursión durante la etapa de importación y la solución de transporte para mantener la cadena de frío utilizada en cada caso.

Tabla 12. Lotes que presentaron excursión durante la etapa de importación.

Número de lotes con excursión	Número de lotes con excursión en la etapa de importación	Excursiones por arriba del límite de 8°C	Excursiones por abajo del límite de 2°C	Producto que presento excursión transportado en contenedor activo	Producto que presento excursión transportado en contenedor pasivo	Producto que presento excursión transportado en unidad con cámara refrigerada
38	16	16	0	0	6	10
Porcentaje		100%	0%	0%	37.5%	62.5%

La tabla 13 muestra las entidades en donde se presentaron las excursiones, durante la etapa de importación.

Tabla 13. Entidades en las que los lotes que presentaron excursión durante la etapa de importación.

FACULTAD DE FARMACIA

Número de lotes con excursión en la etapa de importación	Entidad que estaba a cargo del producto cuando sucedió la excursión	Producto que presentó excursión, transportado en contenedor pasivo	Producto que presentó excursión, transportado en unidad con cámara refrigerada
16	Autoridad aduanal	1	4
	Agente aduanal	2	1
	Proveedor de transporte de la aduana	2	4
	Proveedor del servicio de almacenamiento de la compañía farmacéutica	1	1

Las excursiones se presentaron bajo la custodia de las entidades indicadas en la segunda columna de la tabla, sin embargo, durante la revisión de tiempos y movimientos se estableció que las excursiones ocurrieron en los tiempos de espera durante los traslados, excepto en el caso del proveedor de transporte de la aduana en donde la excursión se presentó en el trayecto hacia el almacén de la compañía farmacéutica.

La tabla 14 muestra el número de lotes que presentaron excursión durante la etapa de distribución y la solución de transporte para mantener la cadena de frío utilizada en cada caso.

Es importante mencionar que en esta etapa no se consideró la vía de transporte utilizado ya que solo se distribuyó producto por vía terrestre, aunque se tiene habilitada la vía aérea no se hizo uso de esta.

Tabla 14. Lotes que presentaron excursión durante la etapa de distribución.

FACULTAD DE FARMACIA

Número de lotes con excursión	Número de lotes con excursión en la etapa de distribución	Excursiones por arriba del límite de 8°C	Excursiones por abajo del límite de 2°C	Producto que presento excursión transportado en contenedor pasivo	Producto que presento excursión transportado en unidad con cámara refrigerada
38	22	20	2	12	10
Porcentaje		91.0%	9.0%	54.5%	45.5%

La tabla 15 muestra las entidades en donde se presentaron las excursiones, durante la etapa de distribución.

Tabla 15. Entidades en las que los lotes que presentaron excursión durante la etapa de distribución.

Número de lotes con excursión en la etapa de importación	Entidad que estaba a cargo del producto cuando sucedió la excursión	Producto que presento excursión, transportado en contenedor pasivo	Producto que presento excursión, transportado en unidad con cámara refrigerada
22	Proveedor del servicio de almacenamiento de la compañía farmacéutica.	2	3
	Proveedor de transporte para distribución local.	8	6
	Personal del sitio que recibe el producto, catalogado como cliente final para la compañía farmacéutica.	2	1

Las excursiones se presentaron bajo la custodia de las entidades indicadas en la segunda columna de la tabla, sin embargo, durante la revisión de tiempos y movimientos se estableció que algunas de las excursiones ocurrieron en los tiempos de espera durante los traslados, excepto en el caso del proveedor de transporte de distribución local, en donde la excursión se presentó en el trayecto.

8.7.1 Análisis de datos del número de lotes de medicamentos de producto de cadena de frío importados y distribuidos en un periodo de un año, en territorio mexicano, que presentaron excursiones de temperatura.

En la etapa de importación todas las excursiones son por arriba del rango de temperatura establecida, esto debido a la situación climática de nuestro país, lo cual concuerda con lo

FACULTAD DE FARMACIA

observado durante las visitas a aeropuertos y puertos en donde el producto arriba a territorio mexicano y queda expuesto en patios de carga durante la descarga y la revisión de documentación para ser nacionalizado. Esto se confirma al revisar los datos de la tabla 12, en donde se observa que el 100% de las excursiones durante el proceso de importación es por arriba de los 8°C; en la misma tabla se muestran que el mayor número de excursiones se presentó en productos que fueron transportados en camiones con cámara refrigerada, sin embargo de la revisión de tiempos y movimientos se identificó que las excursiones no ocurrieron dentro de la unidad sino durante el tiempo de espera para ser ingresados al camión, otra dato adicional es que la entidad en se presenta un mayor número de excursiones es con el proveedor de transporte de la aduana al almacén local y de la revisión detallada se identifica nuevamente que sucedió durante el tiempo de espera para ser cargado en la unidad o al inicio del periodo de carga mientras el efecto térmico se estabilizo al pasar de temperatura ambiente a la caja refrigerada con condiciones de temperatura controladas de 2 a 8°C.

Para la etapa de distribución tenemos la mayoría de las excursiones son por arriba del rango de temperatura establecida, favorecido por la situación climática de nuestro país, también se observa una ligera mayoría en que las excursiones se presentaron en productos que fueron transportados en contenedores pasivos y que la entidad a cargo del medicamento en donde se presenta un mayor número de excursiones es con el Proveedor de transporte para distribución local.

Siendo importante indicar que, en el caso de las excursiones por debajo de 2°C, ocurrieron durante el transporte hacia el sitio de recepción del cliente, utilizando un transporte con cámara refrigerada y en la ruta hacia el Estado de Chihuahua, durante el mes de enero.

En la tabla 16 se indica el análisis realizado de la causa raíz y las acciones de corrección y prevención que se determinaron para dar solución a cada una de las excursiones presentadas.

FACULTAD DE FARMACIA

Tabla 16. Causa raíz y acciones de corrección de las excursiones presentadas para producto importado y distribuido de Junio 2020 a Junio 2021.

# de excursión	Etapa en la que se presentó la excursión	¿Excursión por arriba de 8°C o por debajo de 2°C?	Entidad que estaba a cargo del producto cuando sucedió la excursión	Solución de transporte en la que el producto era transportado durante la excursión	Causa raíz determinada	Acciones realizadas
1	Importación	Por arriba de 8°C	Autoridades aduanales	Contenedor pasivo	Exposición en patio de carga durante la espera para ser internado el producto.	Capacitación del personal de la aduana para indicar sobre la afectación al producto de cadena de frío cuando este es expuesto en el patio a temperatura ambiente.
2				Camión con cámara refrigerada		Actualizar los procedimientos del área de logística para indicar que se deben de revisar los tiempos de arribo para buscar que estos ocurran por las mañana previo a las 008:00 o después de las 19:00 para aminorar el efecto térmico y que tampoco deben de enviarse en viernes debido a que el periodo validado de la solución de transporte es de 48 horas y pone en riesgo a la carga.
3						Actualizar los procedimientos del área de logística para indicar que se deben de diseñar y colocar etiquetas grandes sobre la tarima con letras en color que alerten que el producto contenido se trata de cadena de frío y las condiciones a las que debe de conservarse.
4						Actualizar los procedimientos del área de logística para indicar que se deben colocar mantas térmicas sobre las tarimas de producto para disminuir el efecto térmico.
5						Actualizar los procedimientos del área de logística para indicar que se debe de incluir un termohigrómetro a nivel de producto para medir el efecto térmico a nivel producto en la primer caja del nivel superior de la tarima de uno de los costado al identificarse esta posición como peor caso, debido a que las mediciones realizadas previamente correspondían a instrumentos colocados en la caja superior de la tarima y no representa la temperatura que se tiene en el producto.

FACULTAD DE FARMACIA

# de excursión	Etapas en la que se presentó la excursión	¿Excursión por arriba de 8°C o por debajo de 2°C?	Entidad que estaba a cargo del producto cuando sucedió la excursión	Solución de transporte en la que el producto era transportado durante la excursión	Causa raíz determinada	Acciones realizadas
6			Agente aduanal	Contenedor pasivo	Vencimiento del tiempo validado por envío en fin de semana.	<p>Actualizar los procedimientos del área de logística para indicar que se deben de revisar los tiempos de arribo para buscar que estos ocurran por las mañana previo a las 008:00 o después de las 19:00 para aminorar el efecto térmico y que tampoco deben de enviarse en viernes debido a que el periodo validado de la solución de transporte es de 48 horas y pone en riesgo a la carga. de transporte es de 48 horas y pone en riesgo a la carga.</p> <p>Evaluar una nueva solución de transporte pasivo para extender el tiempo validado al menos a 72 horas.</p>
7						
8				Camión con cámara refrigerada	Exposición del producto a la intemperie durante la espera para cargar.	<p>En el acuerdo de calidad con el agente aduanal se indica que la revisión de producto previo a la carga se debe realizar dentro de la antecámara y no en el patio de carga.</p> <p>Actualización de los procedimientos normalizados de operación para establecer que todos los productos de cadena de frío deben de ser descargados de manera inmediata y colocados en la antecámara de la cámara fría para cualquier revisión previo al ingreso al almacén o bien previo a la carga de las unidades de transporte para su distribución.</p> <p>Actualizar los procedimientos del área de logística para indicar que se deben de diseñar y colocar etiquetas grandes sobre la tarima con letras en color que alerten que el producto contenido se trata de cadena de frío y las condiciones a las que debe de conservarse.</p> <p>Actualizar los procedimientos del área de logística para indicar que se deben colocar mantas térmicas sobre las tarimas de producto para disminuir el efecto térmico.</p> <p>Actualizar los procedimientos del área de logística para indicar que se debe de incluir un termohigrómetro a nivel de producto para medir el efecto térmico a nivel producto en la primer caja del nivel superior de la tarima de uno de los costado al identificarse esta posición como peor caso, debido a que las mediciones</p>

FACULTAD DE FARMACIA

# de excursión	Etapas en la que se presentó la excursión	¿Excursión por arriba de 8°C o por debajo de 2°C?	Entidad que estaba a cargo del producto cuando sucedió la excursión	Solución de transporte en la que el producto era transportado durante la excursión	Causa raíz determinada	Acciones realizadas
						realizadas previamente correspondían a instrumentos colocados en la caja superior de la tarima y no representa la temperatura que se tiene en el producto.
9						Actualización de los procedimientos normalizados de trabajo para establecer que todos los productos de cadena de frío deben de ser descargados de manera inmediata y colocados en la antecámara de la cámara fría para cualquier revisión previo al ingreso al almacén o bien previo a la carga de las unidades de transporte para su distribución.
10				Contenedor pasivo	Exposición del producto a la intemperie durante la descarga, al arribo al almacén de la farmacéutica.	Actualizar los procedimientos del área de logística para indicar que se debe de incluir un termohigrómetro a nivel de producto para medir el efecto térmico a nivel producto en la primer caja del nivel superior de la tarima de uno de los costados al identificarse esta posición como peor caso, debido a que las mediciones realizadas previamente correspondían a instrumentos colocados en la caja superior de la tarima y no representa la temperatura que se tiene en el producto.
11			Proveedor de transporte de la aduana al almacén local			Se colocan estructuras metálicas permanentes en las unidades de transporte para anclar las tarimas para evitar el desplazamiento de estas y la obstrucción del flujo de aire hacia los instrumentos de medición, evitando que se registren datos que no corresponden a la temperatura real en que se encuentra el producto.
12						Actualización de los procedimientos normalizados de operación para indicar que durante la carga de medicamentos en unidades con cámaras refrigeradas las tarimas deben de sujetarse a las estructuras metálicas para evitar el movimiento de tarimas que obstruyan los flujos de aire.
13						
14				Camión con cámara refrigerada	Obstrucción de instrumentos por movimiento de las tarimas dentro de la unidad de transporte.	Actualizar los procedimientos del área de logística para indicar que se debe de incluir un termohigrómetro a nivel de producto para medir el efecto térmico a nivel producto en la primer caja del

FACULTAD DE FARMACIA

# de excursión	Etapas en la que se presentó la excursión	¿Excursión por arriba de 8°C o por debajo de 2°C?	Entidad que estaba a cargo del producto cuando sucedió la excursión	Solución de transporte en la que el producto era transportado durante la excursión	Causa raíz determinada	Acciones realizadas
						nivel superior de la tarima de uno de los costados al identificarse esta posición como peor caso, debido a que las mediciones realizadas previamente correspondían a instrumentos colocados en la caja superior de la tarima y no representa la temperatura que se tiene en el producto.
15				Contenedor pasivo	Error en la preparación del embalaje, debido a que la excursión inició a los 30 minutos de colocado en la hielera.	Actualización de los procedimientos normalizados de operación de preparación de hieleras (contenedor pasivo), para indicar que la actividad debe de realizarse supervisada por una segunda persona. Actualización y/o generación de formatos para el control de la congelación de los geles refrigerantes utilizados y para el registro de las actividades de preparación y supervisión de los contenedores pasivos.
16			Proveedor del servicio de almacenamiento de la compañía farmacéutica	Camión con cámara refrigerada	Exposición del producto a la intemperie durante la espera para cargar.	Actualización de los procedimientos normalizados de trabajo para establecer que todos los productos de cadena de frío deben de ser descargados de manera inmediata y colocados en la antecámara de la cámara fría para cualquier revisión previo al ingreso al almacén o bien previo a la carga de las unidades de transporte para su distribución. Actualizar los procedimientos del área de logística para indicar que se debe de incluir un termohigrómetro a nivel de producto para medir el efecto térmico a nivel de producto en la primera caja del nivel superior de la tarima de uno de los costados al identificarse esta posición como peor caso, debido a que las mediciones realizadas previamente correspondían a instrumentos colocados en la caja superior de la tarima y no representa la temperatura que se tiene en el producto.

FACULTAD DE FARMACIA

# de excursión	Etapas en la que se presentó la excursión	¿Excursión por arriba de 8°C o por debajo de 2°C?	Entidad que estaba a cargo del producto cuando sucedió la excursión	Solución de transporte en la que el producto era transportado durante la excursión	Causa raíz determinada	Acciones realizadas
17	Distribución	Excursiones por arriba del límite de 8°C	Proveedor del servicio de almacenamiento de la compañía farmacéutica	Contenedor pasivo	No hay una especificación establecida para el tiempo mínimo requerido para la congelación de geles.	Se establece una especificación del tiempo mínimo requerido para congelación de geles. Se actualizan los procedimientos normalizados de operación de preparación de hieleras para incluir el tiempo mínimo que deben permanecer los geles en congelación.
18						Se actualizan y/o generan formatos para el control de la congelación de los geles refrigerantes utilizados y para el registro de las actividades de preparación y supervisión de los contenedores pasivos.
19			Proveedor de transporte para distribución local	Camión con cámara refrigerada	Exposición del producto a la intemperie durante la espera para cargar.	Actualización de los procedimientos normalizados de trabajo para establecer que todos los productos de cadena de frío deben de ser descargados de manera inmediata y colocados en la antecámara de la cámara fría para cualquier revisión previo al ingreso al almacén o bien previo a la carga de las unidades de transporte para su distribución.
20						Actualizar los procedimientos del área de logística para indicar que se debe de incluir un termohigrómetro a nivel de producto para medir el efecto térmico a nivel producto en la primer caja del nivel superior de la tarima de uno de los costados al identificarse esta posición como peor caso, debido a que las mediciones realizadas previamente correspondían a instrumentos colocados en la caja superior de la tarima y no representa la temperatura que se tiene en el producto.
21						
22				Contenedor pasivo	Uso de geles diferentes a los especificados en la instrucción de embalaje.	Se genera un código productivo para la compra de geles y se oficializa la especificación de la instrucción de embalaje, para que solo puedan ser comprados de acuerdo con la especificación indicada en la validación.
23						

FACULTAD DE FARMACIA

# de excursión	Etapas en la que se presentó la excursión	¿Excursión por arriba de 8°C o por debajo de 2°C?	Entidad que estaba a cargo del producto cuando sucedió la excursión	Solución de transporte en la que el producto era transportado durante la excursión	Causa raíz determinada	Acciones realizadas		
24								
25					Preparación incorrecta de geles al no detectar falta de funcionamiento de los congeladores.	Se colocan graficadores para monitorear el funcionamiento de los congeladores y se establecen periodos de monitoreo.		
26						Se actualizan los procedimientos normalizados de operación de los congeladores para indicar que deben de monitorearse su operación correcta a través de la medición de su temperatura de manera continua.		
27								
28						Se generan formatos para el registro de condiciones de temperatura de los congeladores.		
29								
30				Camión con cámara refrigerada	Apagado del motor de la cámara fría de la unidad de transporte por el operador de esta.	Se actualiza el acuerdo de calidad y se establecen penalizaciones para los operadores de transporte en caso de apagar los motores durante el transporte de producto.		
31						El proveedor está evaluando una solución digital mediante la cual se evalúen las condiciones de temperatura de las unidades de carga en tiempo real.		
32								
33					Falla en el protocolo de calificación de rutas al no considerar una ruta crítica por temperatura baja en etapa invernal.	Se genera adendum al protocolo y reporte de calificación de rutas. Y se establecen lineamientos para determinar rutas y estaciones críticas en el procedimiento de calificación, al no considerarse actualizarse a la inclusión de nuevas rutas debido a cambio de modelo de distribución logística.		
34		Excursiones por abajo del límite de 2°C						
35								

FACULTAD DE FARMACIA

# de excursión	Etapas en la que se presentó la excursión	¿Excursión por arriba de 8°C o por debajo de 2°C?	Entidad que estaba a cargo del producto cuando sucedió la excursión	Solución de transporte en la que el producto era transportado durante la excursión	Causa raíz determinada	Acciones realizadas
						en la caja superior de la tarima y no representa la temperatura que se tiene en el producto.
36				Contenedor pasivo		Se genera instrucción de trabajo y se capacita al personal que realiza la recepción del producto para que la inspección se realice a puerta cerrada en el caso del transporte de producto en cámara refrigerada y que en caso de contenedores pasivos se debe hacer la lectura del interior del contenedor sin exponer el producto y dejando que el termómetro se estabilice por al menos 10 minutos con el contenedor cerrado y que esta es la lectura que debe tomarse como válida.
37						Se entregará un tríptico a la entrega del producto y se solicitará que se firma de que se ha comprendido la información plasmada sobre la apertura de contenedores y toma de registros de temperatura.
38		Excursiones por arriba del límite de 8°	Personal del sitio que recibe el producto catalogado como cliente final para la compañía farmacéutica	Camión con cámara refrigerada	Pérdida de condiciones por la apertura de los contenedores y cámara refrigerada durante el monitoreo de temperatura a la recepción del producto, por un tiempo mayor a 30 minutos.	Actualización del procedimiento de entrega de mercancía para incluir como parte de los documentos del producto un tríptico que instruya sobre como tomar la temperatura de manera adecuada por el cliente a la entrega de producto.

FACULTAD DE FARMACIA

9. Análisis de Resultados

De la revisión de la información plasmada en la tabla 16, utilizando la herramienta de las 6M's se determinó que el factor con mayor oportunidad de mejora son los métodos, sin embargo la falla no está asociada con la falta de conocimiento de la normatividad del personal que los realiza, ya que las fallas ocurridas están relacionadas con la operación rutinaria, como se muestra en la siguiente tabla, sin embargo el compartir esta información y plasmarla en un documento o realizar un mapeo más detallado una vez que se tiene un tiempo de operación de al menos un año puede resultar benéfico a la industria farmacéutica, ya que se pueden robustecer los documentos de alto nivel, que se toman como base para describir las instrucciones diarias de trabajo y con esto evitar la pérdida de condiciones de cadena de frío y con esto el resto de las consecuencias plasmadas previamente que incluso pueden convertirse en un tema de riesgo para la salud de la población mexicana.

Es interesante puntualizar que si bien en las compañías el área de logística se considera un área operativa sin mucha influencia en el impacto a la calidad del producto, en el caso de los medicamentos de cadena de frío se vuelve relevante su participación al ser el contacto principal con las líneas de transporte y brindar cuidados tan básico como son los horarios de traslado para no afectar al producto sobre todo cuando es exportado a países de climas cálidos, como lo es nuestro país, lo interesante de este análisis nos permite voltear esa parte de la cadena de suministro que muchas veces ha sido relegada en el envío de otro tipo de productos de transporte tradicional.

También se observa que el campo de acción si bien en la mayoría de los casos toma la iniciativa la compañía farmacéutica o bien los proveedores que le ofrecen servicio de manera directa hay incluso falta de información en el personal de las instituciones públicas que reciben y administran los medicamentos hasta ser administrados al usuario final que es el paciente.

Tabla 17. Resumen de los planes de las acciones identificadas

Acciones realizadas	Factor de la 6Ms sobre el que se realiza la corrección y entidad a la que pertenece.
<ul style="list-style-type: none"> Capacitación del personal de la aduana para indicar sobre la afectación al producto de cadena de frío cuando este es expuesto en el patio a temperatura ambiente. Actualizar los procedimientos del área de logística para indicar que se deben de revisar los tiempos de arribo para buscar que estos ocurran por las mañana previo a las 008:00 o después de las 19:00 para aminorar el efecto térmico y que tampoco deben de enviarse en viernes debido a que el periodo validado de la solución de transporte es de 48 horas y pone en riesgo a la carga. Actualizar los procedimientos del área de logística para indicar que se deben de diseñar y colocar etiquetas grandes sobre la tarima con letras en color que alerten que el producto contenido se trata de cadena de frío y las condiciones a las que debe de conservarse. Actualizar los procedimientos del área de logística para indicar que se deben colocar mantas térmicas sobre las tarimas de producto para disminuir el efecto térmico. 	<p>Métodos del área de logística de la compañía farmacéutica.</p>

FACULTAD DE FARMACIA

Acciones realizadas	Factor de la 6Ms sobre el que se realiza la corrección y entidad a la que pertenece.
<ul style="list-style-type: none"> • Actualizar los procedimientos del área de logística para indicar que se debe de incluir un termohigrómetro a nivel de producto para medir el efecto térmico a nivel producto en la primer caja del nivel superior de la tarima de uno de los costado al identificarse esta posición como peor caso, debido a que las mediciones realizadas previamente correspondían a instrumentos colocados en la caja superior de la tarima y no representa la temperatura que se tiene en el producto. • Evaluar una nueva solución de transporte pasivo para extender el tiempo validado al menos a 72 horas. • Se genera adendum al protocolo y reporte de calificación de rutas, para establecer lineamientos para determinar rutas y estaciones críticas en el procedimiento de calificación, al no considerarse actualizarse a la inclusión de nuevas rutas debido a cambio de modelo de distribución logística. • Se genera un código productivo para la compra de geles y se oficializa la especificación de la instrucción de embalaje, para que solo puedan ser comprados de acuerdo con la especificación indicada en la validación. • Actualización del procedimiento de entrega de mercancía para incluir como parte de los documentos del producto un tríptico que instruya sobre como tomar la temperatura de manera adecuada por el cliente a la entrega de producto. 	
<ul style="list-style-type: none"> • En el acuerdo de calidad con el agente aduanal se indica que la revisión de producto previo a la carga se debe realizar dentro de la antecámara y no en el patio de carga. • Actualización de los procedimientos normalizados de operación para establecer que todos los productos de cadena de frío deben de ser descargados de manera inmediata y colocados en la antecámara de la cámara fría para cualquier revisión previo al ingreso al almacén o bien previo a la carga de las unidades de transporte para su distribución. 	Métodos del agente aduanal.
<ul style="list-style-type: none"> • Se colocan estructuras metálicas permanentes en las unidades de transporte para anclar las tarimas para evitar el desplazamiento de estas y la obstrucción del flujo de aire hacia los instrumentos de medición, evitando que se registren datos que no corresponden a la temperatura real en que se encuentra el producto. • Actualización de los procedimientos normalizados de operación para indicar que durante la carga de medicamentos en unidades con cámaras refrigeradas las tarimas deben de sujetarse a las estructuras metálicas para evitar el movimiento de tarimas que obstruyan los flujos de aire. 	Métodos e instalaciones del proveedor de transporte del agente aduanal.
<ul style="list-style-type: none"> • Actualización de los procedimientos normalizados de operación de preparación de hieleras (contenedor pasivo), para indicar que la actividad debe de realizarse supervisada por una segunda persona. • Actualización y/o generación formatos para el control de la congelación de los geles refrigerantes utilizados y para el registro de las actividades de preparación y supervisión de los contenedores pasivos. • Actualización de los procedimientos normalizados de trabajo para establecer que todos los productos de cadena de frío deben de ser descargados de manera inmediata y colocados en la antecámara de la cámara fría para cualquier revisión previo al ingreso al almacén o bien previo a la carga de las unidades de transporte para distribución. • Se establece una especificación del tiempo mínimo requerido para congelación de geles. • Se actualizan los procedimientos normalizados de operación de preparación de hieleras para incluir el tiempo mínimo que deben permanecer los geles en congelación. • Se colocan graficadores para monitorear el funcionamiento de los congeladores y se establecen periodos de monitoreo. • Se actualizan los procedimientos normalizados de operación de los congeladores para indicar que deben de monitorearse su operación correcta a través de la medición de su temperatura de manera continua. 	Métodos del proveedor del servicio de almacenamiento de la compañía farmacéutica

FACULTAD DE FARMACIA

Acciones realizadas	Factor de la 6Ms sobre el que se realiza la corrección y entidad a la que pertenece.
<ul style="list-style-type: none"> Se generan formatos para el registro de condiciones de temperatura de los congeladores. 	
<ul style="list-style-type: none"> Se actualiza el acuerdo de calidad y se establecen penalizaciones para los operadores de transporte en caso de apagar los motores durante el transporte de producto. El proveedor está evaluando una solución digital mediante la cual se evalúen las condiciones de temperatura de las unidades de carga en tiempo real. 	Métodos del proveedor de transporte para distribución local
<ul style="list-style-type: none"> Se genera instrucción de trabajo y se capacita al personal que realiza la recepción del producto para que la inspección se realice a puerta cerrada en el caso del transporte de producto en cámara refrigerada y que en caso de contenedores pasivos se debe hacer la lectura del interior del contenedor sin exponer el producto y dejando que el termómetro se estabilice por al menos 10 minutos con el contenedor cerrado y que esta es la lectura que debe tomarse como válida. Se entregará un tríptico a la entrega del producto y se solicitará que se firma de que se ha comprendido la información plasmada sobre la apertura de contenedores y toma de registros de temperatura. 	Capacitación del personal del sitio que recibe el producto catalogado como cliente final para la compañía farmacéutica

10. Siguientes pasos

Una vez que las acciones previamente indicadas sean establecidas de manera rutinaria y que tengan un tiempo de implementación de al menos 12 meses, se deberá evaluar su efectividad habiendo cursado por las cuatro estaciones del año, debido a que se observó que el efecto del medio ambiente es importante para mantener la cadena de frío; se deberá de calificar su eficacia al no observar eventos de excursiones de temperatura por la misma causa raíz.

Pudiendo generar con esta información una política específica sobre el punto resuelto que sea de ayuda para la industria farmacéutica de cómo abordar o como prevenir un problema a futuro; estableciendo responsabilidades para todas las entidades participantes en el proceso, a través de un enfoque integral y práctico.

FACULTAD DE FARMACIA

11. Conclusiones

La normatividad local aplicable al manejo de medicamentos de cadena de frío es muy escueta, la información más completa es la que se encuentra plasmada en las guías de la Organización Mundial de la Salud y en segundo lugar por el ISPE y si bien existen requisitos más específicos en las guías internacionales para cada uno de los factores que intervienen en el proceso de transporte de medicamento en cadena de frío, hay detalles prácticos que no están considerados y que se observaron durante la elaboración de este trabajo que provocan excusiones durante el transporte de producto en las etapas de importación y distribución, los cuales pueden redundar un tema de riesgo de salud hacia la población mexicana al interrumpir la cadena de suministro.

A continuación, se enunciarán los aspectos más relevantes de los análisis realizados en el presente trabajo.

Del mapeo del proceso de importación y distribución de medicamentos en el territorio mexicano, se identificaron un total de 7 entidades participantes, en la mayoría de ellas la compañía farmacéutica no tiene injerencia y en muchas ocasiones ni siquiera un trato directo. Estas entidades se encuentran muy lejanas y probablemente con desconocimiento de la afectación de sus acciones sobre la calidad del producto y por ende de la seguridad del paciente al no proveerle los medicamentos con la prontitud requerida.

De este mapeo fue necesario limitar el alcance de acción de la legislación mexicana y solo dejar a aquellas entidades participantes en el proceso de importación y distribución de medicamentos en el territorio mexicano, quedando finalmente las autoridades aduanales, el agente aduanal y sus proveedores de transporte, la compañía farmacéutica y sus proveedores de servicios tales como almacenamiento y transporte en sus diferentes etapas y como un último jugador el personal de la institución que recibe el producto, acotando el objetivo solo a aquellas entidades que tienen bajo su resguardo el producto en territorio nacional hasta que es entregado al usuario final.

FACULTAD DE FARMACIA

De la evaluación de la normatividad vigente y aplicable al manejo de producto en cadena de frío se observó que solo finca responsabilidades sobre los titulares del registro sanitario de un producto, las fábricas de este tipo de medicamentos, los almacenes y nombra que debe de establecerse a través de los contratos y acuerdos técnicos de calidad responsabilidades específicas para cada parte sin dar detalle o guía sobre los requisitos mínimos a cumplir.

En el caso de la normatividad disponible para aquellas autoridades sanitarias consideradas de alta vigilancia por la COFEPRIS y de la bibliografía disponible de organismos internacionales se observó que la base de la gestión de cadena de frío sigue los preceptos establecidos principalmente por la Organización Mundial de la Salud y en segundo lugar de la información provista por el ISPE, ambas instituciones muestran un conocimiento más profundo de los requisitos y en muchos casos dan ejemplo de cómo cumplir el requisito, sin embargo la problemática identificada es que no hablan sobre la responsabilidad y por ende esta recae nuevamente en la compañía farmacéutica que tiene interés por el producto y no por todas las entidades que participan y que también tienen un beneficio indirecto por la ganancia obtenida.

Finalmente al revisar los requisitos corporativos establecidos por una compañía biofarmacéutica trasnacional con actividad en México para el transporte de medicamentos de cadena fría, durante la distribución, se observa que los preceptos establecidos están dirigidos a la rutina que la información es más rica en cuanto a detalle y fundamento técnico, sin embargo tiene la desventaja de solo ser mandatorio para el personal que labora para esta compañía y que se extiende haciendo partícipes a los proveedores que le brindan algún servicio a través de la responsabilidad plasmada a través de un contrato o de un acuerdo técnico de calidad; sin embargo se descuida de manera involuntaria al resto de las entidades que no están consideradas dentro de un documento normativo y oficial.

Y de la información compilada sobre las excursiones observadas durante el transporte a la importación y distribución de medicamento de frío a territorio mexicano se observó que los requisitos normativos disponibles no resuelven las deficiencias identificadas, que todas están

FACULTAD DE FARMACIA

relacionadas con fallas en su mayoría relacionadas con la operación rutinaria y que si bien en su mayoría pueden ser absorbidas por la compañía farmacéutica, la empatía del resto de las entidades participantes ayudaría a evitarlas, siempre y cuando estuviera normada su participación como jugadores importantes de la salud en México, de ahí la importancia de incluir su participación de manera solidaria y responsable.

12. Referencias Bibliográficas

1. *Secretaría de Economía, ProMéxico, Inversión y comercio; Industria Farmacéutica Unidad de Inteligencia de Negocios; Perez Azueta Giselle, primera edición, página 78, enero de 2013.*
2. *NOM-073-SSA1-2015 "Estabilidad de Fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios"; página 5 y 6.*
3. *Cold Chain Management; ISPE, Good Practice Guide 2011; page 2.*
4. *NOM-059-SSA1-2015 "Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos", página 7.*
5. *Ley General de Salud, Diario Oficial de la Federación, última reforma del 10 de mayo de 2016.*
6. *Ibisworld Industry Report "Global Biotechnology". 2021, pagina 35-39.*
7. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/502510/Listado_de_farmacos_de_alto_riesgo.pdf
8. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/552155/Listado_de_Medicamentos_Biotecnologicos_de_Referencia_versi_n_9_02-2020.pdf
9. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/468862/Listado_de_Medicamentos_Biotecnologicos_Biocomparables_Versi_n_6_11-06-2019.pdf
10. *Yanis Ricardo Espinosa Silva; Tesis doctoral "Estudio de la desnaturalización en frío de proteínas mediante simulaciones computacionales"; La Plata, Ar. 2016, paginas 38-42.*
11. *Estructura y propiedades de las proteínas, M. Victoria Luque Guillen, Master en Ingeniería Biomédica; páginas 9-11.*
12. *Thermodynamics of Pharmaceutical Systems: An introduction for students of Pharmacy; Kenneth A. Connors, 2002, John Wiley & Sons, Inc; pages 276-277.*

FACULTAD DE FARMACIA

13. *NOM-257-SSA1-2014 En materia de medicamentos Biotecnológicos.*
14. *Suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud, Sexta edición, 2018; páginas 101-104.*
15. Guía sobre la aplicación de criterios que se deben observar para la evaluación de la certificación de buenas prácticas de fabricación de fármacos, medicamentos, dispositivos médicos y almacenes de acondicionamiento primario que acompañen a las solicitudes de modificaciones, prórrogas y registros sanitarios
16. Code of Good Wholesaling Practice for Medicines in Schedules 2, 3, 4 and 8 / Section 8.
17. Guidelines for maintaining and managing the vaccine cold chain.
18. GUI-0069 Guideline Environmental Control of drugs during storage and transportation.
19. Vaccine storage and handling.
20. Code of Federal Regulations Part 21.
21. Good Distribution Practices for drug products NOV 2013.
22. Documento Técnico Manual de Buenas Prácticas de Distribución y Transporte de Productos. Farmacéuticos Dispositivos Médicos y Productos Farmacéuticos.
23. Disposicion_2069-2018 Buenas Prácticas de Distribución de medicamentos.
24. Regulación de la cadena de frío de los Medicamentos Ley 26.492.
25. Annual Cold Chain Management Guide and Record.
26. Guide 02/2017 Transport qualification.
27. How to temperature map cold Chain equipment and storages areas.
28. How to calculate vaccine volumes and cold Chain capacity requirements.
29. Good Storage Practices for pharmaceuticals 2010.
30. Model guidance for storage and transport of time and temperature sensitive pharmaceutical products Annex 9.
31. Qualification of refrigerated road vehicles.
32. Temperature-controlled transport operations by road and by air.
33. Qualification of shipping containers.
34. Transport route profiling qualification.
35. Temperature and humidity monitoring systems for transport operations.

FACULTAD DE FARMACIA

- 36. Study protocol for temperature monitoring in the vaccine cold chain.
- 37. PIC/S Guide to Good Distribution Practices for Medicinal Products, 2014.

Av. Universidad 1001 Chamilpa, Cuernavaca, Morelos, México
C.P. 62210 Tel. (01 777) 329 7089 y 329 7000 Ext. 3365

VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM

Nombre del Alumno: Dulce María Esther Esquivel Llanos

Título de la tesis: "Determinación de los requisitos mínimos para la importación y distribución de medicamentos de red fría en el territorio mexicano".

Grado a obtener:

☒ **Maestría en Farmacia**

☐ **Doctorado en Farmacia**

Miembro del jurado: Dr. Efrén Hernández Baltazar

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

☒ **Sí se aprueba tal como se presenta**

☐ **Se rechaza**

Observaciones (solo en caso de rechazo):

Dr. Efrén Hernández Baltazar

30-may-2023

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

EFREN HERNANDEZ BALTAZAR | Fecha:2023-05-29 00:55:25 | Firmante

JURr4CARor2S2eetvnc7ulsnw+tFDSSQHjaG2zx/BbQkhwJuA5+pQHUIslAM0+nnAA4ycAKX6Fjl5uwHsqcNDTASXEdyxc8w69JW4QOFWIX3Sc6zbH4dqlyQjnJSU0o1EAcgCN2kuPPNIEQWJx/nfPbQdS+9Zpk/mSlq9OnmecC612mRI9WkCO9VYjuzQLwwIEQb1zkUX9yz9dBQsvOmcnWyoGGk9yXylGKpRjOr327mtbYgOLDtB0aYrLaVBhRphKSemv07RhKJxCEwa7ccyHKHZN6ChuftgPZFzFZgci5/2+cJxZeP5O4Lp3+0hDqk6dKKFV76l4ckKKwhpO78bA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



U73qvc8BS

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/nr15f5wizR7zA0xe08n5arUeSC5iYDYe>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE FARMACIA

Dirección / Secretaría de Investigación

Jefatura de Posgrado

Tercer Piso, Sala 105, 106, Azul

**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Ingeniero en Biotecnología, Dulce María Esther Esquivel
Llanos

Título de la tesis: “Determinación de los requisitos mínimos para la importación y distribución de medicamentos de red fría en el territorio mexicano”.

Grado a obtener:

☒ **Maestría en Farmacia**

☐ **Doctorado en Farmacia**

Miembro del jurado: Dr. Julio César Rivera Leyva

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

☒ Si se aprueba tal como se presenta

☐ Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):

Dr. Julio César Rivera Leyva

Firma Jurado

19 de mayo de
2023

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

JULIO CESAR RIVERA LEYVA | Fecha:2023-05-19 12:44:41 | Firmante

M5wPNNm0uHWRAlvXAcWcLhDKiRfOMPd+cvX3H4Ug4qHX5h4/jHZqNwMS834TLiAj3XT/q/kKAR4FLjG54v180GJ8HXveH6krXfBviY+vSL30R/qoXk7oCmQibNj0Jy6c7In3SKuk
nPt+Axwm3KZ0Az63AT0B4eG4leVJYF+SwRWM6/ZVHk/9N7Plec7Vz3ZvkDRfWA7SQQ5guuK5gVee6wblz1gTdvvBqJ8b8h4c7BzPkWKfPGx2mpvWCgAljyFIFhGhg0TEt45WH
71nGCRXBgAhluo6PLAazdNmaidRVyN1y4ZtCzPA9gzh8N797kzeoGUBhzw/qsTLbU0OUI9V4Q==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



Oesy60duE

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/OGotInGij3RNHn8w9SCwcDu7687NeB1e>



Av. Universidad 1001 Chamilpa, Cuernavaca, Morelos, México
C.P. 62210 Tel. (01 777) 329 7089 y 329 7000 Ext. 3365

VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM

Nombre del Alumno: _____ Dulce María Esther Esquivel Llanos _____

Título de la tesis: "Determinación de los requisitos mínimos para la importación y
distribución de medicamentos de red fría en el territorio mexicano". _____

Grado a obtener:

☒ **Maestría en Farmacia**

☐ **Doctorado en Farmacia**

Miembro del jurado: _____ Dra. Dea Herrera Ruiz _____

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi
decisión es:

La tesis:

☒ **Sí se aprueba tal como se presenta**

☐ **Se rechaza**

Observaciones (solo en caso de rechazo): _____

Dra. Dea Herrera Ruiz

30-may-2023

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

DEA HERRERA RUIZ | Fecha:2023-05-29 11:49:03 | Firmante

fzx9nF9Ko9/5unEO2kbqrKbK9cn59mbEayW+5lxKuws8cWEtLT/6mcWyIPPO1HtFvy3oevevR4gGmjQ5jM25DFLLKGjXxfKiHGpL42iXnX7ke+UHH7u9dBcRUzcO7HqH6i1b1lc5F+13wdfuTkwHeBvXTbFrBV19oD8qplfN9kzrx7SuBsK5ye7GVWB75YCSW848o+/UamY5s3cSm2HSxwyCdXqt25PW2LYyS+UnO4nuKoDdtVQDscrIF1JfEsARCdgqNL3zByO6dTQCxPgRp8LaCdeihwapfROS/JUpmTOyJnosYfxCXrALzzUullutrJzgA/AaPNI+mrgcWq1w==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



aF0huAxGj

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/MHzoe7tgEZsY4lmjilmCZJu0mcmPMRma>



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023

Av. Universidad 1001 Chamilpa, Cuernavaca, Morelos, México
C.P. 62210 Tel. (01 777) 329 7089 y 329 7000 Ext. 3365

VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM

Nombre del Alumno: Dulce María Esther Esquivel Llanos

Título de la tesis: "Determinación de los requisitos mínimos para la importación y distribución de medicamentos de red fría en el territorio mexicano".

Grado a obtener:

☒ **Maestría en Farmacia**

☐ **Doctorado en Farmacia**

Miembro del jurado: Dra. Julieta Ivonne Castro Romero

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

☒ **Sí se aprueba tal como se presenta**

☐ **Se rechaza**

Observaciones (solo en caso de rechazo):

Dra. Julieta Ivonne Castro Romero

30-may-2023

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

JULIETA IVONE CASTRO ROMERO | Fecha:2023-05-29 13:15:17 | Firmante

xB47EKRR1a2E6LmGMJHFs0P38Z3IJRILDcBW5tKH9SWZzwrSyrQg8FP2/40vaazt+0TVIJPLSqzR++ZF5dqBYuAqR7q/gA+ZtPkpEGosayublk+jVMKmtseelJsTDBVHGBBoETI
PhEYGNCCeEMo9FVaqLcWwo9VL1PF9EvHTUgiV85BTIYp6P5JuES1PMmPdLMHuZ9Ruiad37i5ZR+/Bz12BLuCj+Xp4RMoNprNb5AxCZo2/YyzNYiITx+bzO6vUi8IzNivEQ+vCzjF
cJcLoem49AC/Er97phpCwebW2gncNbJ3ijx3pb0lghNgp0YGCrAN+FN/FbQiJ2Ow6SNFaCw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



6yzBqZMYj

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/f0CZJpExrIPGFskvTBNaoge0Nbx9kgoT>



Av. Universidad 1001 Chamilpa, Cuernavaca, Morelos, México
C.P. 62210 Tel. (01 777) 329 7089 y 329 7000 Ext. 3365

VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM

Nombre del Alumno: _____ Dulce María Esther Esquivel Llanos _____

Título de la tesis: "Determinación de los requisitos mínimos para la importación y
distribución de medicamentos de red fría en el territorio mexicano". _____

Grado a obtener:

☒ **Maestría en Farmacia**

☐ **Doctorado en Farmacia**

Miembro del jurado: _____ Dra. Mariana Ortiz Reynoso _____

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi
decisión es:

La tesis:

☒ **Sí se aprueba tal como se presenta**

☐ **Se rechaza**

Observaciones (solo en caso de rechazo): _____

Dra. Mariana Ortiz Reynoso

30-may-2023

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

MARIANA ORTIZ REYNOSO | Fecha: 2023-05-29 09:15:27 | Firmante

PZZBAxkwC/7eHTIVbV2CkIKSWihyRbdIXNJoZk5MYGKrqiSI9AfFb6hbaW2YDjiDVMYRdc43kFVMM7DmIFSTkelcdEWz6Hpmbi0ne1cqDg0NmLXpaqOdQE2YZpic7SevVbGtBZVy/CfVJkfLmctWDSLtD2eUvO8l4zNvgXr+RTYUh5itokjRKxur0o9cdkQjU1JOJ5KwL2NKPS8Sed+LmR9OAKAjjKZ6vy4MTa4DdQt9rzORTZabSVhyxLSYgb1h9VNB73vxqwpYy5yn0KUTUY/bWR7KrvT47eA+TANNQAbmZ2w/8mZeBl0yItROfT/s9avSLXditiXJl+SmmYAQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



a8ZixyVNj

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/oslW6lL3PkZFa22myJbeTBHdIxfTR3xm>

