

Be sure. **testo**

Desviaciones micro en la cadena de frío

Cómo amenazan los productos farmacéuticos y biotecnológicos, y qué puedes hacer al respecto.

Las desviaciones micro en la cadena de frío suelen pasar desapercibidas. Sin embargo, representan un riesgo significativo para la estabilidad, eficacia y seguridad de productos farmacéuticos y materiales biotecnológicos sensibles a la temperatura. La conciencia sobre las condiciones seguras de almacenamiento a bajas temperaturas en el público en general ha aumentado considerablemente desde la pandemia de COVID-19 – especialmente debido a la aparición de nuevas vacunas y terapéuticos basados en ARN, que son inherentemente muy sensibles a la temperatura.

En muchos países, el fallo de la cadena de frío es la principal razón del desperdicio de vacunas que requieren refrigeración.^{1,2} Incluso recientemente, los datos de almacenamiento de vacunas indicaban que la exposición a temperaturas por debajo de las pautas recomendadas se observaba en países de ingresos altos en una tasa del 33 %³

Para vacunas y otros productos sensibles, incluso ligeras y breves fluctuaciones de temperatura pueden reducir la calidad del producto, incluso cuando las condiciones promedio de almacenamiento permanecen dentro de las especificaciones. Si tales desviaciones micro se detectan demasiado tarde, o no se detectan, las consecuencias pueden ser severas: la pérdida de lotes enteros, violaciones de GxP, y daños financieros y reputaciones sustanciales.

Este documento explica qué son las desviaciones micro y por qué son tan subestimadas. Examina sus causas, identifica los productos más en riesgo y destaca el daño potencial que pueden causar. Con un enfoque en el almacenamiento, también muestra cómo las soluciones modernas de monitoreo pueden detectar estas fluctuaciones temprano – antes de que irregularidades menores se conviertan en daños mayores.

Entendiendo las desviaciones micro

Las desviaciones micro en la cadena de frío son pequeñas fluctuaciones de temperatura a corto plazo fuera del rango de almacenamiento definido para productos sensibles a la temperatura. En entornos farmacéuticos y biotecnológicos, esto puede significar un cambio breve de ± 2 a ± 3 °C durante

solo unos minutos. Si bien no representan un fallo completo de la cadena de frío, aún pueden impactar la calidad del producto y su vida útil. Especialmente cuando ocurren repetidamente o involucran productos con márgenes de estabilidad estrechos.

La diferencia con las macro-desviaciones radica en la escala y duración. Las macro-desviaciones son incumplimientos de temperatura

prolongados o significativos que se reconocen inmediatamente como eventos críticos. Las desviaciones micro, por otro lado, suelen ser transitorias y muy localizadas. A veces incluso se limitan a una sola sección de una sala de almacenamiento o una posición en una paleta. Esto las hace más difíciles de detectar y más fáciles de ignorar.

Los cambios a corto plazo importan

En la práctica, estas fluctuaciones pueden surgir de una variedad de escenarios cotidianos. Una puerta de entrega abierta por unos minutos, el flujo de aire interrumpido por mercancías apiladas demasiadas juntas, o una distribución desigual de temperatura en una cámara frigorífica grande pueden desencadenar cambios a corto plazo. Los procesos técnicos dentro del equipo de refrigeración también juegan un papel: ciclos de descongelación, cambio de compresores, o incluso cambios sutiles en la ubicación del sensor pueden afectar las lecturas. En el almacenamiento a temperatura ultra baja, como congeladores profundos que operan a -70 a -80 °C, el rendimiento es particularmente vulnerable. La acumulación de hielo en las bobinas del evaporador, los sellos de la puerta desgastados, o las desaceleraciones mecánicas breves pueden crear zonas cálidas localizadas - a menudo sin ningún signo visible inmediato⁴.

Una razón por la que estos eventos pasan desapercibidos con frecuencia es que muchos sistemas de monitoreo no están diseñados para capturarlos en detalle. Los registradores de datos convencionales, por ejemplo, pueden registrar en intervalos de 15 a 30 minutos, promediando picos y valles de corta duración. Las rutinas de documentación conforme a las Buenas Prácticas de Distribución (BPD) a menudo priorizan los claros incumplimientos de umbrales, pasando por alto las fluctuaciones a corto plazo. Como resultado, prevalece una suposición persistente: si la temperatura promedio registrada permanece dentro de la tolerancia, el producto es seguro. Para formulaciones altamente sensibles, como ciertos medicamentos basados en ARN que se han vuelto cada vez más relevantes desde la pandemia de COVID-19, esta suposición es peligrosamente simplista. Los estudios también han demostrado que las temperaturas dentro de un refrigerador pueden variar dependiendo de la ubicación de la sonda también⁵.

Las desviaciones micro en la cadena de frío son frecuentemente subestimadas porque permanecen por debajo de los umbrales de alarma convencionales. Sin embargo, los estudios de estabilidad farmacéutica demuestran que incluso las excursiones breves pueden inducir degradación, acelerar la desnaturalización de biológicos basados

en proteínas, o interrumpir la funcionalidad de los excipientes. Tales efectos pueden no manifestarse como resultados inmediatos fuera de especificación (OOS) pero pueden acortar la vida útil o comprometer la eficacia a largo plazo.

Los enfoques de monitoreo estándar que solo documentan excursiones más allá de los límites de especificación absolutos, por lo tanto, no capturan el impacto acumulativo de las desviaciones micro repetidas. Las pautas de prueba de estabilidad, así como las expectativas de la FDA y la EMA para las Buenas Prácticas de

Distribución (BPD), enfatizan que el equipo de monitoreo de temperatura debe ubicarse de acuerdo con los resultados de los ejercicios de mapeo, asegurando que los dispositivos de monitoreo se posicionen en las áreas que experimentan los extremos de las fluctuaciones⁶. Los sistemas de monitoreo avanzados deben, por lo tanto, integrar el registro de alta resolución de temperatura, el modelado cinético y las herramientas de evaluación de impacto de excursión para analizar las micro-variaciones frente a los datos de estabilidad conocidos.

CONSECUENCIAS DE LA MICRO-DESVIACIONES



Degradación química

Incluso breves fluctuaciones pueden acelerar la descomposición de los ingredientes



Degradación química

Incluso breves fluctuaciones pueden acelerar la descomposición de los ingredientes



Degradación química

Incluso breves fluctuaciones pueden acelerar la descomposición de los ingredientes



Degradación química

Incluso breves fluctuaciones pueden acelerar la descomposición de los ingredientes

su estructura química, formulación y uso previsto. Los productos con márgenes de estabilidad estrechos están en riesgo particular, ya que incluso desviaciones de corta duración del rango prescrito pueden desencadenar cambios que son irreversibles y difíciles de detectar mediante controles de calidad de rutina.

- Vacunas se encuentran entre los productos más sensibles a la temperatura en el sector de la salud. Una breve exposición a temperaturas fuera del rango especificado puede reducir su inmunogenicidad, haciéndolas menos efectivas o incluso ineficaces. Dependiendo del tipo de vacuna, deben almacenarse en un refrigerador (entre +2 °C y +8 °C), un congelador (entre -50 °C y -15 °C), o un congelador ultra frío (entre -90 °C y -60 °C). Un buen ejemplo es la vacuna Covid-19 Comirnaty de Pfizer-BioNTech que debe almacenarse entre -90 °C y -60 °C para maximizar su validez hasta la fecha de expiración. El almacenamiento a temperaturas más altas es posible, pero reduce la validez del producto (10 semanas entre +2 °C y +8 °C).⁷
- Biológicos, como los anticuerpos monoclonales o las proteínas terapéuticas, son igualmente vulnerables. Por ejemplo, muchos anticuerpos deben almacenarse a -80 °C para prevenir la agregación a largo plazo,⁸ y los cambios de temperatura pueden afectar su estructura molecular, conduciendo a una potencia reducida o un comportamiento alterado en el cuerpo.
- Productos medicinales de terapia avanzada (ATMPs), incluyendo terapias celulares y génicas, a menudo tienen una estabilidad extremadamente limitada fuera de sus condiciones de almacenamiento definidas. Pueden tener que mantenerse a temperaturas tan bajas como -190 °C. Aquí, incluso segundos de exposición a temperaturas desfavorables pueden ser críticos.⁹
- En el campo de la investigación y el diagnóstico, los reactivos biotecnológicos y los cultivos celulares también requieren un control estricto de la temperatura. Las desviaciones micro pueden acelerar la degradación o afectar las condiciones de crecimiento, comprometiendo los resultados experimentales y desperdiciando material valioso.¹⁰
- Finalmente, todos los demás productos farmacéuticos de la cadena de frío que requieren trazabilidad completa para el cumplimiento normativo pueden verse afectados. Para estos productos, cada desviación, sin importar cuán breve sea, debe ser documentada y evaluada para garantizar la seguridad del paciente y cumplir con los requisitos de GxP.

SENSIBILIDAD A LA TEMPERATURA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y MATERIALES BIOTECNOLÓGICOS

Product Category	RNA-based vaccines	Cell & gene therapies (ATMPs)	Monoclonal antibodies/ proteins	Biotech reagents/cell cultures	Conventional vaccines	Other cold chain pharmaceuticals
Typical Storage Temperature	-90 to -60 °C	Up to -190 °C	-80 °C	+2 to +8 °C	+2 to +8 °C	+2 to +8 °C
Impact of Micro-Deviation	Critical	Critical	High	High	High	Moderate
Example Notes	Minutes above range can render them ineffective	Live cells highly unstable outside range	Changes in structure affect potency	Alters experimental reproducibility	Loss of immunogenicity possible	Still subject to GxP traceability

Categoría de Producto	Vacunas basadas en ARN	Terapias celulares & génicas (ATMPs)	Anticuerpos monoclonales/proteínas	Reactivos biotecnológicos/cultivos celulares	Vacunas convencionales	Otros fármacos cadena de frío
Temperatura Almacenamiento Típica	-90 a -60 °C	Hasta -190 °C	-80 °C	+2 a +8 °C	+2 a +8 °C	+2 a +8 °C
Impacto Desviación Micro	Crítico	Crítico	Alto	Alto	Alto	Moderado
Notas Ejemplo	Minutos por encima del rango pueden volverlas ineficaces	Células vivas muy inestables fuera de rango	Cambios en estructura afectan potencia	Altera reproducibilidad experimental	Pérdida de inmunogenicidad posible	Aún sujetos a trazabilidad GxP

Cómo la tecnología moderna de sensores detecta las desviaciones micro

En entornos donde incluso la más pequeña fluctuación de temperatura puede comprometer la integridad del producto, la elección de la tecnología de monitoreo se vuelve crítica. Los sistemas deben combinar alta precisión de medición con captura rápida de datos para detectar signos tempranos de desviación. Los sensores capaces de resolver temperaturas con dos decimales, emparejados con intervalos de registro de solo unos segundos, pueden revelar tendencias sutiles que de otro modo podrían pasar desapercibidas. Esta fina resolución permite la activación de pre-alarmas mucho antes de que se excedan los umbrales definidos – permitiendo la intervención mientras aún hay tiempo para proteger el inventario valioso.

Un sistema de alarma configurable es igualmente importante. Cuando los umbrales de temperatura se establecen demasiado estrechos, eventos de rutina, como abrir brevemente una puerta de almacenamiento, pueden generar alertas innecesarias y consumir un valioso tiempo de trabajo. Por otro lado, las desviaciones micro pueden ser nefastas para la calidad de un producto. Por lo tanto, es importante utilizar un sistema capaz de alertar al usuario basándose en configuraciones de tolerancia definidas. Por ejemplo, un producto que solo pudiera soportar un

aumento de su temperatura de almacenamiento de 2 °C necesitaría un sistema de alarma que notificara a un técnico si se mide 1 °C. Productos más robustos probablemente se beneficiarían de tener lecturas consecutivas antes de emitir una alarma. Este ajuste fino del sistema de alarma reduce los falsos positivos manteniendo el cumplimiento. Una causa común de desviaciones micro son los refrigeradores y congeladores dejados abiertos por más tiempo del necesario. Las alarmas de puerta, que señalan cuando una puerta permanece abierta más tiempo que una duración establecida, agregan una salvaguarda extra y pueden prevenir que ocurran desviaciones en primer lugar.

La estabilidad del sensor a lo largo del tiempo es otro criterio de selección decisivo. Incluso las sondas de alta calidad están sujetas a una deriva gradual de su calibración original. Los dispositivos con una deriva inherentemente baja mantienen la precisión de medición durante períodos extendidos, reduciendo la necesidad de recalibración frecuente. Por lo tanto, es importante tener en cuenta la deriva del sensor al construir su sistema de monitoreo. Una vez establecido, es muy importante calibrar rutinariamente esos sensores.

La configuración multi-sensor con colocación estratégica mejora aún más la calidad del monitoreo. Registrar las temperaturas del borde, núcleo y

ambiente por separado produce un perfil térmico mucho más preciso que confiar en una sola lectura promediada. Este enfoque permite identificar exactamente dónde se origina una desviación, ya sea en la periferia de un área de almacenamiento, en el interior profundo de una paleta, o dentro de la ruta del flujo de aire, y responder con acciones correctivas dirigidas. Para el almacenamiento a gran escala o de alto valor, esta granularidad puede ser la diferencia entre un incidente contenido y una costosa pérdida de producto.

Más allá de la temperatura

En entornos farmacéuticos y biotecnológicos, el control de la temperatura por sí solo no es suficiente para salvaguardar la integridad del producto. Muchas formulaciones sensibles son igualmente susceptibles a desviaciones en la presión del aire y la humedad. Las fluctuaciones en salas limpias compatibles con GMP o áreas de fabricación estéril pueden comprometer las barreras estériles y permitir que entren contaminantes. El exceso de humedad puede promover el crecimiento microbiano o acelerar la degradación de ingredientes sensibles a la humedad, mientras que las condiciones excesivamente secas pueden desestabilizar formulaciones o causar descargas electrostáticas que dañen componentes delicados.¹⁴

Con una solución de monitoreo integrada que capture temperatura, presión y humedad en un solo sistema, las desviaciones pueden identificarse en todos los parámetros críticos simultáneamente – permitiendo respuestas más rápidas y coordinadas y asegurando plena transparencia para la calidad y el cumplimiento.

Sin embargo, incluso los sistemas de monitoreo más avanzados son tan efectivos como las personas que los operan. El personal debe estar capacitado no solo para reconocer las alarmas, sino también para comprender las causas subyacentes de las desviaciones y las acciones correctivas apropiadas. Los procedimientos operativos claros, combinados con sesiones de capacitación regulares, aseguran que las medidas de control ambiental se apliquen consistentemente y que los riesgos potenciales se aborden rápidamente, convirtiendo los datos de monitoreo en garantía de calidad activa.



Recomendaciones de acción

Una estrategia efectiva contra las desviaciones micro comienza con un análisis de riesgo detallado del entorno de almacenamiento. Esto incluye identificar zonas térmicamente críticas, como áreas cerca de puertas, niveles superiores de estanterías, o secciones expuestas a la luz solar, y definir puntos de medición críticos en consecuencia. La ubicación del sensor debe ser estratégica, asegurando que las fluctuaciones localizadas no sean enmascaradas por lecturas promediadas. Mientras construye un sistema de monitoreo en sus operaciones, siempre es una buena idea solicitar un mapeo de temperatura para esas áreas críticas.

A partir de ahí, los parámetros de monitoreo deben evaluarse críticamente. Para productos sensibles a la temperatura, los intervalos de registro deben establecerse lo más cortos posible, recomendándose un

máximo de cinco minutos para materiales de alto riesgo. Cuando sea posible, el monitoreo debe expandirse de comprobaciones de límite estáticas a análisis de comportamiento dinámico, evaluando los cambios de temperatura por unidad de tiempo ("carga térmica") en lugar de solo el máximo o mínimo absoluto. Este enfoque permite una intervención más temprana, ya que revela patrones que podrían preceder a desviaciones completas. Los sistemas de monitoreo modernos pueden admitir análisis predictivos para anticipar anomalías. Por ejemplo, señalando las primeras etapas de falla del equipo basándose en derivas sutiles de temperatura. Para sitios con infraestructura variable, deben considerarse tanto el monitoreo automatizado en tiempo real como las soluciones sin conexión para zonas con red limitada. Estas últimas aún pueden operar a alta resolución y sincronizar datos una vez que se restablece la conectividad.

La documentación debe servir no solo para la preparación de auditorías sino

también para la gestión activa de riesgos. Los registros seguros y trazables, preferiblemente generados automáticamente, pueden configurarse en informes operativos diarios para los tomadores de decisiones. Incluir análisis de micro tendencias en dichos informes hace posible detectar patrones

recurrentes antes de que comprometan la estabilidad. Cuando sea aplicable, deben definirse presupuestos de estabilidad específicos del producto para cada lote, cuantificando la cantidad de fluctuación de temperatura permisible basándose en perfiles de degradación conocidos.

Conclusión

Las desviaciones micro en el almacenamiento farmacéutico y biotecnológico no son detalles menores. Representan un riesgo medible para la seguridad del producto, el cumplimiento normativo y, en última instancia, la salud del paciente. Incluso cuando las temperaturas promedio parecen estar dentro de las especificaciones, las fluctuaciones breves y localizadas pueden acelerar los procesos de degradación, reducir la potencia o desencadenar incumplimientos bajo los requisitos de GxP.

La mitigación requiere más que simplemente desplegar sensores. Exige la selección de dispositivos de monitoreo con la precisión, estabilidad y resolución necesarias para capturar tales cambios sutiles. Igualmente, importante es la instalación correcta y la colocación estratégica de las sondas, la integración perfecta del sistema en los flujos de trabajo existentes y la configuración de alarmas e intervalos de registro para que coincidan con los requisitos de estabilidad específicos del producto. Solo cuando el hardware, la ubicación y los procesos trabajan juntos, un sistema de monitoreo puede detectar de manera confiable las desviaciones micro y permitir una intervención oportuna.

Esperamos que las ideas en este documento proporcionen un marco útil para refinar su estrategia de monitoreo y reducir el riesgo planteado por las desviaciones micro. Si busca un socio competente para ayudar a analizar y mejorar su panorama de monitoreo de temperatura, los expertos de Testo están disponibles para apoyarlo con conocimiento de la industria, tecnología avanzada y experiencia práctica de implementación.

Referencias

- 1 Bhusal, A.; Bhandari, S.; Kumari, N.; Sah, R. P. "Ann. Med. Surg. (Lond) " 2022, 82, 104658.
- 2 Verma Pangian, A.; Pangalen, S.; Adhikari, M.; Maan, M.; Sharma, S.; Joshi, H. "Proc. 2021 Fifth Int. Conf. I-SMAC (IoT In Social, Mobile, Analytics and Cloud)": IEEE India, Nov 11-13, 2021, p. 86.
- 3 IQVM. "Tip of the Iceberg: Economic and Environmental Impact of the Vaccine Cold Chain"; White Paper. (consultado 20 Ago 2025).
- 4 Metropolitan Wireless International. "The Science Behind Temperature Fluctuations in Cold-Chains." <https://mwl.com.sg/the-science-behind-temperature-fluctuations-in-cold-chains/> (consultado 20 Ago 2025).
- 5 Ferraz, K.; Gao, M.; Fox, E.; Rawlins, M.; Misko, J. "Hosp. Pharm." 2024, 1-9.
- 6 Comisión Europea. "QJ C 343," 1-14 (2013).
- 7 Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. "Vaccine Storage and Handling Resources." <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/storage-handling/resources.html> (consultado 20 Ago 2025).
- 8 Wu, Y. B.; Long, K. T.; Tarakan, M. B.; Birinson, E. G.; Makino, J. P. "Pharm Res." 2021, 38, 3-7. (consultado 20 Ago 2025).
- 9 Pandey, B.; Le-Tien, H.; Armanan, T.; Seimann, S.; Oza, A. M.; Singla, A. "Oxytotherapy" 2024, 26, 140-141.
- 10 Corning. "General Guide for Cryogenically Storing Animal Cell Cultures."
- 11 Indicold. "Managing Humidity in Cold Storage: The Overlooked Key to Efficiency and Quality." <https://www.indicold.com/2025/06/24/managing-humidity-in-cold-storage-the-overlooked-key-to-efficiency-and-quality/> (consultado 20 Ago 2025).

¿Tiene alguna pregunta?

Por favor contáctenos a través de nuestro formulario de contacto o envíenos un correo electrónico directamente: info@testo.solutions