

# Evaluación de diversos factores relacionados con la cadena de frío para el mantenimiento de vacunas en clínicas veterinarias de la Ciudad de México

Yolanda Margarita Sánchez Castilleja<sup>1</sup>, Adrián Emmanuel Iglesias Reyes<sup>1</sup>, Román Espinosa Cervantes<sup>1</sup> y María Isabel López López<sup>2</sup>

**Resumen.** El presente estudio se realizó en 132 clínicas veterinarias de la Ciudad de México (CdMx), con el objetivo de evaluar factores relacionados con la cadena de frío. Los resultados mostraron mayor presencia de frigobares en un 50.76%. El 4.54% cuentan con un formato de registro de temperaturas y en un 45.46% termómetros, ubicados en el estante central del refrigerador en un 72.09%. Las temperaturas estuvieron dentro del rango de 2 a 8° C en un 73.48%. Las vacunas, se observaron en los estantes centrales de los equipos en un 86.36% guardando 2.5 cm de distancia entre ellas en un 63.63%. En general, la ubicación, el espacio entre los viales y el sistema de rotación de las vacunas en el interior es bien manejado por los médicos veterinarios. Es preciso contar con equipos que mantengan una temperatura constante, con termómetros preferentemente de máximas y mínimas, en un lugar que permita el registro diario. El contar con refrigerantes y botellas de agua dentro del equipo, así como hieleras, pueden contribuir a mantener la temperatura adecuada en caso de avería.

**Palabras clave:** Cadena de frío, Clínicas veterinarias, Ciudad de México.

**Abstract.** The present study was carried out in 132 veterinary clinics in Mexico City, with the objective of evaluating factors related to the cold chain. The results showed a greater presence of minibars (50.76%). 4.54% have a temperature recording format and 45.46% have thermometers, located on the central shelf of the refrigerator in 72.09%. The temperatures were within the range of 2 to 8° C in 73.48%. The vaccines were observed on the central shelves of the equipment in 86.36%, keeping 2.5 cm of distance between them in 63.63%. In general, the location, the space between the vials and the system of rotating the vaccines inside

<sup>1</sup> Departamento de Producción Agrícola y Animal. División de Ciencias Biológicas y de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. e-mail: ymsanchez@correo.xoc.uam.mx

<sup>2</sup> Instituto Mexicano de Porcicultura, A.C.

*are well managed by veterinary doctors. It is necessary to have equipment that maintains a constant temperature, with preferably maximum and minimum thermometers in a place that allows daily recording. Having refrigerants and water bottles inside the equipment, as well as coolers, can help maintain the appropriate temperature in the event of a breakdown.*

**Keywords:** *Cold chain, Veterinary clinics, Mexico City.*

## INTRODUCCIÓN

Después de la provisión de agua potable y la depuración de aguas residuales, las vacunas han sido una de las más seguras y efectivas intervenciones en salud pública y animal para disminuir la morbimortalidad de las enfermedades infecciosas, mejorar la salud de los individuos y aumentar la esperanza de vida, ya que han logrado una disminución importante en la incidencia de muchas enfermedades transmisibles (García, 2015; Tuells, 2016; Giglio *et al.*, 2018). Tan solo la UNICEF (2023) reporta entre 2 y 3 millones de vidas salvadas cada año, proporcionando beneficios sobre el control y la prevención de enfermedades. En salud animal, exitosas campañas contra la peste bovina lograron su erradicación a nivel mundial, mediante la vacunación, en el año 2011 (WOAH, 2023).

Se puede definir como vacuna a una suspensión de microorganismos vivos o sus subunidades, atenuados o inactivados, que son administrados para inducir una respuesta inmunitaria en el organismo y así prevenir enfermedades infectocontagiosas (Galindo *et al.*, 2011). Como toda sustancia biológica, las vacunas son altamente sensibles y su estabilidad puede verse afectada por múltiples factores como la humedad, la luz del sol, las luces fluorescentes y especialmente por el frío o calor, pudiendo ocasionar la pérdida de su capacidad inmunizante, cambio de aspecto o inactivación. Esta, es una pérdida irreversible y acumulativa, pues se va incrementando con el tiempo de exposición a dichos factores. Es por ello que, para asegurar la óptima potencia de las vacunas se debe tener especial cuidado y atención en su manejo, desde su elaboración hasta su administración (González y Reyes, 2009; Pérez, 2020). Una de las recomendaciones más importantes, es atender las instrucciones de los productores de biológicos (Williams y Paxiao, 2018), que consisten principalmente en evitar la exposición a temperaturas de congelación o a la luz solar y mantener la temperatura de almacenamiento de las vacunas y diluentes (PRONAVIBE, 2021).

Generalmente, el único método que permite garantizar la inmunogenicidad y eficacia protectora en la mayoría de las vacunas, al ser éstos productos biológicos termolábiles, es su conservación a temperaturas frías entre los 2 a 6°C (Secretaría de Salud, 2017). No obstante, otros autores mencionan que la temperatura máxima aceptable sin pérdida del biológico puede llegar hasta los 8°C (Ortega *et al.*, 2002; Portero *et al.*, 2004; González y Reyes, 2009; Vizzotti *et al.*, 2013; García, 2015, Pérez, 2020). Algo a

tomar en cuenta, es el tipo de vacuna a conservar, pues se ha demostrado que vacunas inactivadas que contienen adyuvantes son más sensibles a temperaturas de congelación pero son más estables que las vacunas vivas cuando se les expone a temperaturas elevadas (Kartoglu y Milstein, 2014).

El conjunto de actividades y procesos organizados de conservación, distribución y manejo de las vacunas, en condiciones óptimas de luz y temperatura, que garantizan la correcta conservación de los biológicos, desde su fabricación hasta que son aplicadas se le conoce como “cadena de frío” (Portero *et al.*, 2004; González y Reyes, 2009; AEP, 2021).

La cadena de frío se puede dividir en dos: la *cadena móvil*, conformada por contenedores o neveras portátiles y la *cadena fija*, que es el equipo donde se almacenan y conservan las vacunas hasta su administración (Portero *et al.*, 2004; Sánchez *et al.*, 2020). Los equipos que son utilizados van desde cámaras conservadoras, cámaras de refrigeración, hasta refrigeradores domésticos o frigobares. Estos últimos resultan económicos pero tienden a perder temperatura rápidamente, especialmente cuando la apertura de las puertas es frecuente (Organización Panamericana de la Salud, 2006; González y Reyes, 2009; Vizzotti *et al.*, 2013; García, 2015; COFEPRIS, 2017; Merino y Bravo, 2018; Pérez, 2020).

Diversos autores recomiendan la supervisión de un profesional como responsable del mantenimiento de la cadena de frío de las vacunas, lo que incluye el control diario de la temperatura con la frecuencia necesaria para identificar posible rotura de la cadena de frío y la inmediata solución de problemas, evitando además el uso de las vacunas hasta que se determine su idoneidad (Ortega *et al.*, 2002; Pérez, 2020). Por ello, el objetivo del presente estudio fue evaluar los equipos de refrigeración para el mantenimiento de las vacunas, como último eslabón de la cadena de frío fija en clínicas veterinarias de la Ciudad de México.

## METODOLOGÍA

El presente estudio se realizó en 132 clínicas veterinarias de pequeñas especies de la CDMX, a cuyos dueños se les solicitó autorización para observar el equipo utilizado para el mantenimiento de la cadena de frío de las vacunas.

Se observaron las siguientes variables, tipo y ubicación de los equipos de refrigeración y de termómetro, temperatura, lugar de colocación del termómetro, presencia de hielo, refrigerantes, botellas, alimentos y bebidas, así como la utilización de formatos para el monitoreo de la temperatura.

Los datos fueron recopilados en una matriz de Excel, y posteriormente, con ayuda del programa de estadística SPSS, se realizó un procedimiento GLM multivariable para el anova de variables dependientes múltiples por covariables y un análisis descriptivo para conocer la relación entre las variables analizadas y la temperatura de las vacunas.

## RESULTADOS Y DISCUSIONES

De los 132 equipos evaluados, se observaron tres tipos de refrigeradores: frigobar con una prevalencia de 50.76% (67a), seguido del refrigerador doméstico con una presencia de 46.21% (61a), y el industrial con una presencia inferior a las anteriores de 3.03% (4b),  $P=0.0001$ , lo cual indica que por el diseño de los refrigeradores industriales, la presencia y lugar de termómetro, así como, una correcta temperatura no es un factor de alarma (Tabla 1).

**Tabla 1.** Porcentaje de los tipos de equipos de refrigeración y presencia de termómetros en clínicas veterinarias de la Ciudad de México

Tipo de equipo de refrigeración	n: 132	%	Termómetro	
			Si	No
Doméstico	61 <sup>a</sup>	46.21	21.31	78.69
Frigobar	67 <sup>a</sup>	50.75	64.18	35.82
Industrial	4 <sup>b</sup>	3.03	100	0
P	<.0001			

<sup>a-b</sup> corresponde a una  $P<0.001$

Los refrigeradores de las clínicas veterinarias evaluadas se encontraban ubicados en área lejana a fuentes de calor natural y/o artificial generadores de calor. La temperatura adecuada es un factor que cobra mayor relevancia en refrigeradores no propios o adaptados para esta actividad. Ashok *et al.* (2017) menciona que los refrigeradores domésticos y “aquellos que son más económicos”, no tienen la capacidad para mantener los rangos de temperatura óptimos (2 a 8°C), por lo que es aconsejable la adquisición de un refrigerador diseñado para el correcto mantenimiento y conservación de las vacunas. En caso contrario, es aconsejable adaptar los refrigeradores domésticos utilizando botellas de agua de aproximadamente 10 litros en los estantes de la puerta y en el estante inferior (Alders, 2015).

El porcentaje de equipos de refrigeración sin termómetro (54.54%) es superado por otros estudios que identificaron la falta de este instrumento hasta en un 88% (Rao *et al.*, 2012, Vangroenweghe, 2017; Maglasang *et al.*, 2018). En el caso de los sitios que cuentan con frigobares (50.76%) el 64.18% posee termómetros, siendo análogos en un 93.02% y digitales en un 6.98%. Para el caso de los refrigeradores domésticos (46.21%), solo el 21.31%, cuenta con termómetro principalmente análogos (Tabla 2). Los termómetros análogos de máxima y mínima, permiten un control preciso de la temperatura, al utilizar una sustancia que se dilata o contrae al momento que aumenta o disminuye la temperatura. No

obstante, se debe evitar el uso de termómetros análogos que contengan mercurio, pues se le considera tóxico (Secretaría de Salud, 2011). No se obtuvo correlación entre el tipo de termómetros utilizados, con el lugar en el que son colocados dentro del refrigerador.

**Tabla 2.** Tipo de termómetros presentes en los equipos de refrigeración evaluados

Tipo de equipo de refrigeración	n	Tipo de termómetro		
		análogo	digital	automático
Doméstico	13	100		
Frigobar	43	93.02	6.98	
Industrial	4			100

En cuanto a la ubicación de los termómetros, se observó que estos están integrados a los refrigeradores industriales. En el caso de los frigobares, los termómetros son colocados en el estante intermedio o central (72.09%) como lo indica la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS, 2017), en un 25.58% en la puerta y con menor incidencia en la parte de abajo. Para el caso de los refrigeradores domésticos, se observó una menor preocupación por contar con un termómetro. De estos, lo distribuían en un 53.85% en la parte central, abajo en un 38.46% y en la puerta en un 7.69% (Tabla 3). Se documenta que existen estantes en las puertas o en áreas cercanas a los conductos de aire que no son adecuadas para la colocación y mantenimiento de las vacunas, por lo que situar un termómetro en éstas áreas resulta en vano. En este sentido, el localizar las áreas dentro del refrigerador donde la temperatura es más estable es prioritario y fundamental (Alders, 2015).

**Tabla 3.** Ubicación de los termómetros en los equipos de refrigeración evaluados

Tipo de equipo de refrigeración	Ubicación			
	puerta	central	abajo	automático
Doméstico	7.69	53.85	38.46	
Frigobar	25.58	72.09	2.36	
Industrial				100

Es indiscutible la importancia que tiene el contar con un termómetro y adicionalmente de un formato donde se registren las temperaturas máximas y mínimas al menos dos veces al día, al comienzo y al final de la jornada (García, 2015; COFEPRIS, 2017; AEP, 2020; Yohannes *et al.*, 2020), ya que permite tomar acciones al momento de identificar temperaturas fuera del rango, evitando comprometer la viabilidad y eficacia de las vacunas (AEP, 2020).

En las clínicas visitadas, el 4.54% de los equipos de refrigeración cuentan con un formato de registro de temperaturas, porcentaje muy por debajo del reportado por Bogale *et al.* (2019), quienes mencionan que en un 58.3% de las instituciones de salud se registraron las temperaturas de la cámara de frío, dos veces al día de forma continua. En un trabajo de recopilación bibliográfica (Carrión *et al.*, 2020) se observó que solo tres de 45 estudios publicados (6.66%) notificaron el registro de temperaturas en países de bajos ingresos. De la misma manera, en centros de salud de Filipinas (Maglasang *et al.*, 2018) y Pakistan (Buledi *et al.*, 2017), se demostró que un 18.2% (4/22) y 43% (18/42), respectivamente, no realizaron registros de temperaturas. En este estudio se registró un mejor monitoreo de la temperatura en los refrigeradores industriales ya que en el 100% la temperatura es la correcta en un rango de 2-8° C (Tabla 4), sin embargo, se confían de ello, y solo el 50% de estos posee formatos de monitoreo de temperatura e inventario de vacunas. Por otra parte, en ningún refrigerador o frigobar, se observaron formatos para el registro del monitoreo de la temperatura. No obstante, las mediciones de la temperatura al momento de la visita, mostraron en un 73.48% la temperatura recomendada.

**Tabla 4.** Temperaturas registradas en los equipos de refrigeración evaluados

Equipo	Temperatura	2-8° C	8-10° C	Total
Refrigerador industrial		4 (100%)	0	4 (100%)
Refrigerador comercial		52 (85.25%)	9 (14.75%)	61 (100%)
Frigobar		45 (67.16%)	22 (32.83%)	67 (100%)
Total		97	35	132

Uno de los principales factores identificados en la pérdida de la cadena de frío, es el desconocimiento acerca del rango de temperatura recomendado para el mantenimiento y conservación de las vacunas, que oscila entre 2 y 8°C y por consiguiente, se prescinde del monitoreo y registro diario de la temperatura del equipo de refrigeración (Zipursky *et al.*, 2014). Otros factores que se reportan en diversos trabajos, son la desconexión a las fuentes de alimentación eléctrica o falta de suministro de energía eléctrica, lo que aumenta la temperatura interna de los equipos (Kumru *et al.*, 2014; Yakum *et al.*, 2015), esta situación se le asocia primordialmente con países en desarrollo de clima tropical, carentes de financiamiento para la adquisición de equipo y mano de obra (Kumru *et al.*, 2014; Carrión *et al.*, 2020).

En este sentido, la estabilidad y potencia de una vacuna depende de la temperatura a la cual se le almacene. Vacunas atenuadas expuestas a altas temperaturas por encima de los 8°C son más sensibles a la pérdida de potencia pues se altera la estructura proteica y/o la estabilidad química de los componentes de la vacuna; en tanto, las vacunas inactivadas y de subunidades, que contienen adyuvantes, suelen ser estables a la exposición moderada de temperaturas elevadas, sin embargo, a temperaturas de congelación, por debajo de los 0°C, los adyuvantes se aglomeran provocando la disociación del antígeno disminuyendo la capacidad inmunógena del biológico (Murhekar *et al.*, 2013; Sánchez *et al.*, 2020).

En un estudio realizado por Carrión *et al.* (2020) observaron que el 22% de los productores porcícolas no reconocen las consecuencias por congelamiento de vacunas. Se han identificado entre 14 y 35% de los refrigeradores o envíos de transporte donde las vacunas fueron expuestas a temperaturas de congelación (Mathias y Robertson, 2007), otros estudios demuestran que las vacunas expuestas a temperaturas por debajo de los rangos recomendados fueron del 33.3% en los países más ricos y del 37.1% en los países del ingreso más bajos (Hanson *et al.*, 2017). En Estados Unidos un gran número de viales que debían mantenerse a temperaturas entre 2 y 8°C, se expusieron a temperaturas de congelación, debido a un inadecuado manejo de la cadena de frío en los centros de salud. En India, por su parte, se reportó que dos tercios de las vacunas que se producen, se exponen a temperaturas de congelación, tanto en el transporte como en el almacenamiento (Murhekar *et al.*, 2013). Las condiciones inadecuadas de temperatura, no solo compromete la calidad del biológico, sino que se traduce en grandes pérdidas económicas, como la ocurrida en China en el año 2016, donde 25 tipos de vacunas se expusieron a temperaturas no recomendadas y se distribuyeron de manera ilegal en instalaciones médicas, generando pérdidas económicas por 88 millones de dólares (Cao *et al.*, 2018; Qiu *et al.*, 2016).

Cabe destacar que también es importante mantener el refrigerador en buenas condiciones, la presencia de hielo con un espesor mayor a 0.5 cm. (García, 2015; Vangroenweghe, 2017; Carrión *et al.*, 2020) identificado en el 40.90% (54/132) de las áreas de congelación de los equipos evaluados, puede provocar deterioro del sistema (Sánchez *et al.*, 2020) e incluso influir en el congelamiento de las vacunas, generando un impacto negativo en la eficacia de la vacuna (Vangroenweghe, 2017; Carrión *et al.*, 2020). Así mismo, es recomendable que los médicos veterinarios o el personal responsable se cerciore

que la puerta del refrigerador sea funcional (Bogale *et al.*, 2019) y desechar refrigeradores viejos (>12 años), ya que en estos se observan temperaturas inapropiadas en un 52.5% (Vangroenweghe, 2017), lo que ocasiona ruptura de la cadena de frío (Thielmann *et al.*, 2020).

Solo el 40.9% de los equipos de refrigeración contaban con refrigerantes en los congeladores, contrastando con los estudios de Maglasang *et al.* (2018) en Filipinas y Rao *et al.* (2012) en la India, quienes contaban respectivamente con refrigerantes en el 100% y 97.2% de los refrigeradores. La presencia de refrigerantes en el congelador ayuda a la estabilidad de la temperatura interna, recomendándose colocarlos verticalmente para que cada uno de ellos establezca contacto con las paredes del evaporador y permita su congelación en un promedio de 10 horas (García, 2015; COFEPRIS, 2017). Estos, además pueden ser excelentes auxiliares en caso de falla del refrigerador o para transportar vacunas (Sánchez *et al.*, 2020).

Otros objetos no observados en los equipos de las clínicas veterinarias y que son utilizados para estabilizar y recuperar la temperatura interna del refrigerador más rápidamente después de abrir la puerta, son las botellas cerradas llenas de agua. Estas deben colocarse en la parte inferior del refrigerador, y en los estantes de las puertas, con una distancia de 2.5 a 5 cm entre ellas, para que el aire frío circule libremente (García, 2015; COFEPRIS, 2017; Vangroenweghe, 2017). Estudios han demostrado que el uso de botellas de agua dentro de los equipos y, después de una avería, la temperatura se mantiene por debajo de los +10°C por un lapso de 4.5 horas, en comparación a aquellos que no los contenían (Muegge, 2012).

La disposición de las vacunas en el interior del equipo de refrigeración es de gran importancia, pues se debe permitir la circulación de aire. Estas deben colocarse en los estantes centrales guardando una distancia entre ellas de 2.5 cm (AEP, 2005), aspectos cumplidos respectivamente por el 86.36% (114/132) y 63.63% (84/132) de las clínicas. No obstante, en el presente estudio, se observaron vacunas en los estantes de las puertas en un 18.18% (24/132), contrario a lo mencionado por Vangroenweghe (2017) y Lugelo (2021), quien los identifica como zonas de gran variación de temperatura e indican que no se deben de colocar en ningún momento en la puerta.

Las clínicas veterinarias en un 68.18% (90/132) tienen un sistema de rotación que consiste en colocar las vacunas con fechas de caducidad próxima en la parte delantera del estante, de manera que sean más accesibles y los que se administren primero, lo que coincide con lo recomendado por diversos autores (AEP, 2005; Yohannes *et al.*, 2020), es por ello, que posiblemente no se encontró una relación entre el sistema de rotación de las vacunas y la temperatura que mantenían los refrigeradores.

Se encontraron alimentos y bebidas en un 50% de los equipos de refrigeración destinados al almacenamiento de vacunas, este porcentaje es superado por el 77.28% obtenido en centros de salud en Cebu, Filipinas (Maglasang *et al.*, 2018). Estos deben destinarse exclusivamente a vacunas, en primera instancia para conservar la temperatura adecuada (Vangroenweghe, 2017; Sánchez *et al.*, 2020), pues al haber alimentos supone la apertura constante del equipo, además de conservar la seguridad y salud tanto de los animales como de los humanos (Yohannes *et al.*, 2020).

## CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos indican preferencia por el uso de frigobares como equipo de refrigeración para la conservación de las vacunas, la omisión de un formato y el registro diario de temperaturas; así como la falta de objetos que contribuyen a mantener la temperatura en caso de avería del equipo o por apertura constante de la puerta, especialmente cuando se tienen alimentos. Si bien las temperaturas en este estudio estuvieron mayormente en el rango especificado al momento de la visita, se recomienda contar con equipos que mantengan una temperatura constante y un termómetro de máximas y mínimas en un lugar que permita el monitoreo y registro de la temperatura diariamente sin comprometer la viabilidad del biológico. La falta de control en estos aspectos puede significar graves consecuencias en el biológico, no solo por comprometer su potencia de manera acumulativa e irreversible, sino en la pérdida de su eficacia y eficiencia que se traducen en problemas de salud animal, al no proveerse inmunidad individual y de hato. A lo anterior, se suman, las pérdidas económicas que pueden ser considerables, llegando a varios miles de pesos por pérdida del biológico. Por ello, además de lo descrito anteriormente, es esencial que se cuente con personal con una formación adecuada que garantice el buen manejo de las vacunas. En general, la ubicación, espacio entre los viales y el sistema de rotación de las vacunas en el interior de los equipos es bien manejado por los médicos veterinarios que están a cargo de las clínicas veterinarias, no obstante, todo es susceptible de mejoría y por lo tanto es recomendable la capacitación para quienes manejan la cadena de frío, lo que incluye, equipos, materiales y procedimientos, de manera que la tasa de pérdida asociada al manejo o uso de vacunas se acerque lo más posible a cero.

## BIBLIOGRAFÍA

- AEP, 2020. Transporte y conservación de las vacunas. Manual de vacunas en línea de la AEP. Disponible en <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-6>
- AEP, 2021. Transporte y Conservación de las vacunas. Manual de vacunas en línea de la AEP. Disponible en <https://vacunasaep.org/printpdf/documentos/manual/cap-6>
- Ashok, A., Brison, M., LeTallec, Y., 2017, “Improving cold chain systems: Challenges and solutions”, *Vaccine*, 35(17):2217-2223.
- Bogale, H. A., Amhare A. F. y Bogale A. A., 2019, “Assessment of factors affecting vaccine cold chain management practice in public Health institutions in east Gojam zone of Amhara región” *BMC Public Health*, 19(1433): 1-6.
- Buledi, R., Butt, Z. A., Ahmed, J., Alizai, A. A., 2017, “Status of cold chain in routine immunisation centres of the expanded programme on immunisation in Quetta, Pakistan”, *J Pak Med Assoc*; 67(5):739-744.
- Cao, L., Zheng, J., Cao, L., Cui, J., Xiao, Q., 2018, “Evaluation of the impact of shandong illegal vaccine sales incident on immunizations in China”, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 14(7), 1672-1678.
- Carrión, F. V., Villalobos, P. Y. V., Gómez, A. C. M., Kartoglu, U., 2020, “A vaccine cold chain temperature monitoring study in the United Mexican States”. *Vaccine* 38:5202-5211.
- COFEPRIS, 2017. “Guía de calidad del sistema de vigilancia de vacunas”. *Secretaría de Salud*, 1-90.
- Galindo, S. B. M., Arroyo, R. L., Concepción, D. D., 2011, “Seguridad de las vacunas y su repercusión en la población”, *Revista Cubana de Salud Pública*, 37(1):149-158.
- García, F. A., 2015, “Características generales de las vacunas”, *Pedriatría Integral*, 19(10): 666-674.
- Giglio, N., Bakir, J., Gentile, A., 2018, “Eficacia, efectividad e impacto en vacunas: ¿es lo mismo?”, *Rev Hosp Niños (B. Aires)*, 60(268):34-41.
- González, R. O., Reyes, P. C., 2009. “Conservación de las vacunas”. *Revista de Ciencias Médicas*, La Habana 15(3). Disponible en <http://www.revcmhhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/445>.
- Hanson, C. M., George, A. M., Sawadogo, A., Schreiber, B., 2017, “In freezing in the vaccine cold chain an ongoing issue? A literature review”, *Vaccine*, 35:2127-2133.
- Kartoglu, U., Milstien, J., 2014, “Herramientas y enfoques para garantizar la calidad de las vacunas a lo largo de la cadena de frío”, *Experto Rev Vacunas*, 13(7):843-54.
- Kumru, O. S., Joshi, S. B., Smith, D. E., Middaugh, C. R., Prusik, T., Volkin, D. B., 2014, “Vaccine instability in the cold chain: Mechanisms, analysis and formulation strategies” *Biologicals*, (5):237-259. doi: 10.1016/j.biologicals.2014.05.007.

- Maglasang, P., Butalid, M. L., Pastoril, M. F., Patrama, A. N., Tan, E. Y., 2018, "A cross sectional survey on cold chain management of vaccines in Cebu, Philippines", *Pharm Pract (Granada)*, 16(2):1167. doi: 10.18549/PharmPract.2018.02.1167. Epub 2018 Jun 22.
- Muegge, S., 2012, "Protecting refrigerated vaccines with water bottles: an evidence-based strategy", *American Journal of Nursing* 112: 61–69.
- Lugelo, A., Hampson, K., Czupryna, A., Bigambo, M., McElhinney, L. M., Marston, D. A., Kazwala, R., Lankester, F., 2021, "Investigating the efficacy of a canine rabies vaccine following storage outside of the cold-chain in a passive cooling device", *Front Vet Sci* 8:728271. doi: 10.3389/fvets.2021.7282
- Mathias, D. M., Robertson, J., 2007, "Temperaturas de congelación en la cadena de frío de la vacuna: una revisión sistemática de la literatura", *Vacuna*, 25(20):3980-6.
- Merino, M. M., Bravo, A. J., 2018, "Generalidades sobre vacunas: cosas prácticas", AEPap (ed). *Curso de Actualización Pediatría 2018*. Madrid: Lúa. 67-76.
- Murhekar, M. V., Dutta, S., Kapoor, A. N., Bitragunta, S., Dodum, R., Ghosh, P., 2013, "Frequent exposure to suboptimal temperatures in vaccine cold chain system in India: Results of temperature monitoring in 10 states", *Bulletin of the World Health Organization*, 91:906-913.
- Organización Panamericana de la Salud, 2006, Curso de gerencia para el manejo efectivo del Programa Ampliado de Inmunización (PAI). 1-64.
- Ortega, M. P., Astasio, A. P., Albaladejo, V. R., Gómez, R. M. L., De Juanes, P. J. R., Domínguez, R.V., 2002, "Cadena del frío para la conservación de las vacunas en los centros de atención primaria de un área de Madrid: mantenimiento y nivel de conocimientos", *Rev Esp Salud Pública*, 73:333-346.
- Pérez, C.J.D., 2020, *Evaluación de la cadena de frío para la conservación de vacunas en centros de expendio de fármacos veterinarios mediante temoregistradores*, Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Médico Veterinario Zootecnista. Universidad Politécnica Salesiana. Cuenca-Ecuador.
- Portero, A. A., Pastor, V. E., Navarro, V. L., Llunch, R. J. A., 2004, Logística de la cadena de frío. Monografía Sanitaria Serie E, N° 50. Editor: Generalitat Valenciana. 1-42.
- Qiu, J., Hu, H., Bayraksan, G., Homem-de Melio, T., 2016, "Vaccine scandal and crisis in public confidence in China". *The Lancet*, 387(10036), 2382. Vaccine scandal and crisis in public confidence in China - ScienceDirect
- Rao, S., Naftar, S., Baliga, S., Unnikrishnana, B., 2012, "Evaluation, awareness, practice and management of cold chain at the primary health care centers in Coastal South India", *Journal of Nepal Pediatric Society*, 32(1):19-22.

- Sánchez, C. Y. M., González G. G. U. A., García, C. A., De Loera, O. Y. G., Guerrero, L. M., Lombardero, G. J. G., Gual. S.F, 2020, *Temas selectos en vacunación animal*, Universidad Autónoma Metropolitana. México.
- Secretaría de Salud, 2011, Guía tecnológica No. 42: Equipamiento para la cadena de frío.
- Thielmann, A., Puth, M.T., Waltermann, B., 2020, “Improving Knowledge in vaccine storage management in general practices: Learning effectiveness of an online-based program” *Vaccine*, 38:7551-7557.
- Tuells, J., 2016, “Controversias sobre vacunas en España, una oportunidad para la vacunología social” *Gac Sanit*, 30(1):1-3.
- UNICEF, 2023, *Las vacunas salvan vidas*. Disponible en <https://www.unicef.es/noticia/las-vacunas-salvan-vidas>
- Vangroenweghe, F., 2017, “Good vaccination practice: it all starts with a good vaccine storage temperature”, *Porcine Health Management* 3(24): 1-7.
- Vizzotti, C., Analía, A., Frydman, E., Gomez, V., 2013. “Vacunación segura: Cadena de frío Manual de almacenamiento de las vacunas para el Nivel Operativo. Programa nacional de control de enfermedades inmunoprevenibles”. Disponible en [https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/0000000441cnt-2013-07\\_manual-cadena-frio-cdf15x15\\_imprensa.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/0000000441cnt-2013-07_manual-cadena-frio-cdf15x15_imprensa.pdf)
- Williams, P. D. y Paixão, G., 2018, On-farm storage of livestock vaccines may be a risk to vaccine efficacy: a study of the performance of on-farm refrigerators to maintain the correct storage temperature. *BMC Vet Res* 14(13). <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1450-z>
- WOAH, 2023, *Peste bovina*. Disponible en <https://www.woah.org/es/enfermedad/peste-bovina/#:~:text=La%20peste%20bovina%20fue%20declarada,del%20%C3%BAltimo%20caso%20en%20Kenia>.
- Yakum, M. N., Ateudjieu, J., Pélagie, F. R., Walter, E. A., Watcho, P., 2015, “Factors associated with the exposure of vaccines to adverse temperature conditions: the case of North West region, Cameroon”, *BMC Res Notes*, 8:277. doi: 10.1186/s13104-015-1257-y
- Yohannes, S., Bashahum, G., Waktole, Y., 2020, “Veterinary vaccines handling, transportation and storage: factors challenging their efficacy and their adverse effects to the host”, *Global Veterinaria*, 22(3):121-127.
- Zipursky, S., Harouna, D. M., Lodjo, J. C., Olodo, L., Tiendrebeogo, S., Ronveaux O., 2014, “Benefits of using vaccines out of the cold chain: Delivering meningitis a vaccine in a controlled temperature chain during the mass immunization campaign in Berlin”, *Vaccine*, 32:1431-1435.