

Mantenimiento de la cadena del frío para las vacunas: una revisión sistemática

Paloma Ortega Molina / Paloma Astasio Arbiza / Romana Albaladejo Vicente / Pilar Arrazola Martínez /
Rosa Villanueva Orbáiz / José Ramón de Juanes Pardo

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina,
Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

(Cold chain maintenance in vaccines: a systematic review)

Resumen

Objetivo: Los programas de inmunización sistemática dependen en gran medida del correcto mantenimiento y la manipulación de las vacunas que se aplican, es decir, del perfecto mantenimiento de la cadena del frío. Por ello, nos propusimos realizar una revisión sistemática de la literatura médica sobre la cadena del frío y las vacunas, con el objetivo de conocer las prácticas diarias en los puntos de vacunación.

Métodos: Se efectuó una búsqueda bibliográfica en las principales bases médicas entre 1990 y 2005. Se incluyeron los estudios que, mediante encuesta y/o inspección a puntos de vacunación, aportaban datos sobre: designación de responsable sanitario, existencia de termómetro de máximas y mínimas, temperatura del frigorífico en el momento de la visita y control y registro de la temperatura. Para todas las variables se calculó la prevalencia media con su intervalo de confianza del 95%.

Resultados: Se localizaron 377 artículos, se seleccionaron inicialmente 31 y se incluyeron 13 de ellos. El 72,21% de los puntos de vacunación tenía un responsable de vacunas, pero sólo el 61,43% de ellos conocían el rango óptimo de temperaturas. Por otro lado, el 55% de estos puntos tenía un termómetro de máxima y mínima y sólo el 26,88% realizaba controles y registros de temperaturas al menos una vez al día.

Conclusión: En las publicaciones incluidas en el estudio se detectan deficiencias importantes en el mantenimiento de la cadena del frío de las vacunas, que ponen en riesgo la efectividad y la eficiencia de los programas de inmunización.

Palabras clave: Cadena del frío. Revisión sistemática. Conocimientos. Estabilidad de las vacunas.

Abstract

Objective: Systematic immunization programmes mostly depend on the correct maintenance and manipulation of the vaccines to be used, i.e. perfect maintenance of the cold chain. Therefore, we decided to carry out a systematic review of the literature on the cold chain and vaccines, to identify daily practices in vaccine sites.

Methods: A literature search was performed in the main medical databases for documents published between 1990 and 2005, including those performed by means of a survey and/or inspection of vaccine sites that provided the following data: a designated health officer, availability of a thermometer with maximums and minimums, refrigerator temperature at the time of the visit, and temperature control and registration. For all the variables, the mean prevalence was calculated with a 95% confidence interval.

Results: Three hundred seventy-seven articles were found; 31 were initially selected and 13 were finally included. In 72.21% of the vaccine points, there was an officer responsible for the vaccines, but only 61.43% knew the optimal temperature range. Fifty-five percent of these points had a thermometer with maximums and minimums and only 26.88% carried out temperature controls and registrations at least once per day.

Conclusion: Important shortfalls were detected in cold chain maintenance in all selected articles, jeopardizing the effectiveness and efficiency of immunization programs.

Key words: Cold chain. Systematic review. Knowledge. Vaccine stability.

Introducción

El éxito de los programas de inmunización sistemática depende en gran medida del correcto mantenimiento y la manipulación de las vacunas que se aplican¹⁻⁴, ya que nos encontramos ante me-

dicamentos termosensibles cuya estabilidad se puede ver afectada como consecuencia de errores durante su distribución, almacenamiento y manipulación y, por tanto, su eficacia protectora puede verse comprometida.

En este sentido, la bibliografía recoge distintos estudios en los que se responsabiliza a la inadecuada conservación y manipulación de las vacunas como la posible causa de casos de sarampión en personas inmunizadas en Canadá^{5,6}, del brote de difteria en la antigua Unión Soviética en 1990⁷, y del resurgimiento durante el período 1996-1997 de la tos ferina en Australia⁸. Por otro lado, Gold⁹, también en Australia, de-

Correspondencia: Paloma Ortega Molina.
Avda. de la Complutense, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: pomolina@med.ucm.es

Recibido: 30 de marzo de 2006.

Aceptado: 28 de noviembre de 2006.

teció un incremento considerable de los costes de una campaña de vacunación de adultos frente al tétanos y la difteria, debido a la congelación de los preparados por un incorrecto almacenamiento de éstos.

Con el objetivo de evitar estos errores, es necesario que el profesional responsable de la distribución, almacenamiento y/o administración de las vacunas disponga de una formación adecuada sobre la termoestabilidad de estos preparados^{1,10-12}, así como en el mantenimiento de la cadena del frío necesaria para garantizar su inmunogenicidad.

Podemos decir que, en nuestro medio, la fase de almacenamiento constituye el eslabón más crítico¹³ en la cadena del frío, ya que distintos estudios han puesto de manifiesto ciertas deficiencias en la disposición y la utilización de determinados recursos materiales¹⁴⁻¹⁸.

Nos encontramos ante una situación paradójica, ya que siendo un tema ampliamente conocido por los profesionales sanitarios no sólo no pierde actualidad, sino todo lo contrario, pues de forma periódica se publican investigaciones realizadas en países industrializados que revelan ciertas deficiencias en el nivel de formación del personal responsable de la cadena del frío^{1,13,18}, que llegan a poner de manifiesto los factores que aumentan la probabilidad de poner en peligro el correcto mantenimiento de las vacunas.

En este sentido, un estudio previo realizado por nuestro grupo¹⁹ detectaba importantes deficiencias en los puntos de vacunación encuestados; por todo ello, nos propusimos realizar una revisión sistemática de la bibliografía publicada sobre el mantenimiento de la cadena del frío para las vacunas, con el objetivo de aproximarnos a la realidad en la práctica diaria en los puntos de vacunación estudiados, así como percibir el nivel de conocimientos que sobre ella tienen los profesionales implicados en los programas de inmunización.

Material y métodos

Estrategia de búsqueda

Para la localización y la posterior selección de los estudios se efectuó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: MEDLINE a través de Pub-Med y Science@direct, Embase, Colaboración Cochrane, Índice Médico Español y Compludoc. Se estableció como período de búsqueda el comprendido entre enero de 1990 y enero de 2005.

Los términos combinados fueron: *cold chain AND vaccine, vaccine AND storage, cadena del frío y vacunas*. Se consideraron los trabajos publicados en español, francés, inglés, italiano y portugués.

Como estrategia secundaria se seleccionaron las referencias bibliográficas aportadas por los artículos lo-

calizados que no habían sido identificadas con anterioridad.

Criterios de inclusión, exclusión y valoración

Fueron incorporados para su revisión los estudios originales realizados en países desarrollados que, mediante encuesta y/o inspección a puntos de vacunación, aportasen datos sobre los recursos y procedimientos utilizados para garantizar el adecuado mantenimiento de las vacunas, y/o el nivel de conocimientos de los profesionales sobre su termoestabilidad.

Por el contrario, no se incluyeron los artículos que carecían de resumen, se hubieran realizado en países en vías de desarrollo o que no fuera posible su recuperación.

Todos los artículos fueron valorados por 2 revisores independientes para comprobar que cumplían los criterios de inclusión. En caso de discrepancia se llegó a un acuerdo entre ambos revisores e incluso se solicitó la opinión de un tercero.

Extracción de los datos

Para la recogida de los datos se diseñó un cuestionario que reflejaba las siguientes variables: autor, país y año de publicación, diseño del estudio, selección de los participantes, ámbito en el que se realiza el estudio, recursos materiales disponibles para el control de la temperatura y procedimiento seguido (termómetro de máximas y mínimas, lectura y registro sistemático de temperatura, lectura de la temperatura en el momento de la visita al centro), existencia de responsable de la cadena del frío, así como su nivel de conocimientos sobre termoestabilidad de las vacunas, valorado mediante la respuesta que daban a las siguientes cuestiones: qué rango de temperaturas se considera óptimo para la conservación de la mayoría de las vacunas, si estos medicamentos pierden o no actividad por efecto del calor y/o la congelación, y si conoce el test de agitación y para qué se aplica.

Se consideraron las siguientes variables que acreditaban la calidad y la validez del estudio: que se hubiese realizado en centros y consultas médicas donde se administraran vacunas de forma sistemática, y se incluyeran todos los puntos de vacunación de un área o zona, o bien una muestra aleatoria de éstos.

Posteriormente, se combinaron y analizaron las siguientes variables: designación de responsable sanitario, disposición de termómetro de máximas y mínimas, temperatura del frigorífico en el momento de la visita, control y registro de la temperatura. Para evaluar el nivel de conocimientos de los responsables sobre termoestabilidad se utilizaron las respuestas correctas a las

Tabla 1. Artículos inicialmente seleccionados

N.º	Autor	Año	Referencia	País	Datos
1	Bishai	1992	Pediatrics. 1992;89:193-6 ¹⁵	Estados Unidos	T°C/NC
2	Thakker	1992	BMJ. 1992;304:756-8 ²⁰	Reino Unido	T°C/NC
3	Woodyard	1995	J Am Board Fam Pract. 1995;8:91-4 ²¹	Estados Unidos	T°C
4	Liddle	1995	Med J Aust. 1995;162:366-8 ¹⁷	Australia	T°C
5	Yuan	1995	Can Fam Physician. 1995;41:1169-76 ⁵	Canadá	T°C/NC
6	Finnegan	1996	Ir Med J. 1996;89:64-68 ²²	Irlanda	T°C
7	De Campo	1998	Med J Aust. 1998;168:365-6 ²³	Australia	T°C/NC
8	Grasso	1999	Bull WHO. 1999;77:352-5 ¹⁴	Italia	T°C
9	Finn	1999	Commun Dis Public Health. 1999;2:47-9 ²⁴	Reino Unido	T°C
10	Gold	1999	Med J Aust. 1999;171:83-4 ⁹	Australia	T°C
11	Bell	2001	Pediatrics. 2001;107:100E ¹³	Reino Unido	Intervención
12	Lewis	2001	Aust RZJ Public Health. 2001;25:547-50 ²⁵	Australia	T°C
13	Ortega	2002	Rev Esp Salud Pública. 2002;76:333-46 ²⁶	España	T°C/NC
14	Gazmararian	2002	Am J Prev Med. 2002;23:246-53 ²⁷	Estados Unidos	T°C

NC: nivel de conocimientos sobre termoestabilidad; T°C: temperatura y control.

4 variables definidas anteriormente: establecimiento del rango óptimo de conservación de las vacunas, efecto del calor y del frío sobre éstas, así como el conocimiento del test de agitación.

Para todas las variables se calculó la prevalencia ponderada en función al número de centros de vacunación incluidos en el estudio (peso relativo de cada estudio) con su intervalo de confianza (IC) del 95% mediante el programa informático SPSS²⁰.

Resultados

El procedimiento de búsqueda que hemos mencionado nos llevó a localizar 377 artículos, y se seleccionaron inicialmente 31 que habían sido realizados en países desarrollados, de los que se excluyeron 4 por carecer de resumen. Posteriormente, se eliminaron 13 más al comprobar que realmente no aportaban datos sobre recursos y/o conocimientos.

Los 14 artículos inicialmente seleccionados se relacionan en la tabla 1^{5,9,13-15,17,21-27}. Posteriormente, se excluyó el número 11¹³, ya que se trataba de un estudio de intervención, por lo que finalmente se incluye un total de 13 estudios, que representan el 3,45% de los inicialmente localizados (13 de 377).

En la tabla 2 se resumen los 9 estudios identificados que proporcionaban la prevalencia de puntos de vacunación que disponían de responsable sanitario para el mantenimiento de la cadena del frío. Dichas prevalencias oscilaron entre el 29,63 y el 100%, y al combinar los datos de todos los estudios, contabilizamos un total de 843 emplazamientos, de los que 634 tenían designado responsable, lo que se corresponde

con una prevalencia global del 75,21% (IC del 95%, 72,15-78,09).

En la tabla 3 se detallan los estudios que aportaban información sobre la disposición de un termómetro de máximas y mínimas en el interior del frigorífico, con sus respectivas prevalencias e IC del 95%, con una prevalencia global del 54,99% (IC del 95%, 52,56-57,39).

Otra de las variables estudiadas fue el registro de la temperatura que presentaba el frigorífico en el momento de la visita al centro (tabla 4), lo que nos revela que ésta se encontraba dentro del rango óptimo (2-8 °C) en un 70,68% (IC del 95%, 68,13-73,14), pero es importante reseñar que las prevalencias individuales oscilaban entre un 7 y un 93,02%.

El control y el registro de la temperatura al menos una vez al día se realizaba en 172 centros de los 640 que proporcionan información sobre esta variable, lo que representa una prevalencia global de sólo un 26,88%

Tabla 2. Prevalencia de centros con responsable sanitario

N.º	Autor	Año	n	Responsable sanitario	Prevalencia (%)	IC del 95%
1	Bishai	1992	50	27	54,00	39,32-68,18
2	Thakker	1992	40	27	67,50	50,87-81,43
3	Woodyard	1995	27	8	29,63	13,75-50,18
4	Liddle	1995	176	146	82,95	76,57-88,19
5	Yuan	1995	135	97	71,85	63,47-79,25
7	De Campo	1998	195	170	87,18	81,66-91,53
9	Finn	1999	75	63	84,00	73,72-91,45
12	Lewis	2001	102	53	51,96	41,84-61,96
13	Ortega	2002	43	43	100,00	91,78-100,00
	Total		843	634	75,21	72,15-78,09

IC: intervalo de confianza.

Tabla 3. Prevalencia de frigoríficos con termómetro de máximas y mínimas

N.º	Autor	Año	n	Termómetro Máxima-mínima	%	IC del 95%
1	Bishai	1992	50	18	36,00	22,21-50,81
2	Thakker	1992	40	8	20,00	9,05-35,65
3	Woodyard	1995	27	9	33,33	16,52-53,96
4	Liddle	1995	176	19	10,80	6,63-16,34
5	Yuan	1995	135	11	8,15	4,14-14,11
6	Finnegan	1996	111	9	8,11	3,77-14,83
7	De Campo	1998	195	82	42,05	35,03-49,31
9	Finn	1999	75	27	36,00	25,23-47,91
12	Lewis	2001	102	54	52,94	42,80-62,90
13	Ortega	2002	43	43	100,00	91,78-100,00
14	Gazmararian	2002	721	641	88,90	86,38-91,10
	Total		1675	921	54,99	52,56-57,39

IC: intervalo de confianza.

(IC del 95%, 23,47-30,49). Además, si nos fijamos en los datos de la tabla 5, hay estudios que no alcanzan ni el 10% de puntos de vacunación que realicen el control diario de la temperatura en el interior del frigorífico.

Por último, el nivel de conocimientos que sobre termoestabilidad de las vacunas acreditaba el responsable del mantenimiento de éstas en los distintos estudios se evaluó mediante las respuestas correctas a las preguntas previamente detalladas, tal como se expresa en la tabla 6. Podemos observar que sólo el 61,43% conoce el rango óptimo de temperaturas que garantizan su adecuado mantenimiento (el estudio de Bishai¹⁵ no alcanza el 20%), y hasta el 43,73% de profesionales considera que el frío no afecta a la conservación de los preparados vacunales, mientras que se conoce mucho mejor el efecto del calor sobre la conservación de estos productos.

Tabla 4. Prevalencia de frigoríficos con la temperatura dentro del rango óptimo en el momento de la visita

N.º	Autor	Año	n	Temperatura 2-8 °C	%	IC del 95%
1	Bishai	1992	50	39	78,00	64,04-88,47
3	Woodyard	1995	27	2	7,41	0,91-24,29
5	Yuan	1995	135	92	68,15	59,58-75,90
6	Finnegan	1996	111	69	62,16	52,46-71,20
8	Grasso	1999	7	6	85,71	42,13-99,64
9	Finn	1999	75	54	72,00	60,44-81,76
10	Gold	1999	32	19	59,38	40,64-76,30
12	Lewis	2001	102	32	31,37	22,55-41,31
13	Ortega	2002	43	40	93,02	80,94-98,54
14	Gazmararian	2002	721	568	78,78	75,61-81,71
	Total		1303	921	70,68	68,13-73,14

IC: intervalo de confianza.

Discusión

El trabajo que hemos realizado no se ajusta a un diseño de combinación de datos secundarios tradicional. Si bien en un primer momento el objetivo fue realizar un metaanálisis con investigaciones homogéneas en el diseño que satisficieran los criterios de inclusión y exclusión que establecimos, posteriormente nos tuvimos que limitar a combinar los datos de prevalencia, debido a que los estudios que encontramos en la bibliografía eran meramente descriptivos.

A pesar de la relevancia del tema –de él depende en parte la protección que las poblaciones tendrán frente a las enfermedades inmunoprevenibles–, sólo hemos encontrado 13 artículos científicos de probada validez para nuestros objetivos, y aun teniendo presente la posibilidad de la existencia del sesgo asociado a la no publicación de los estudios «negativos», que en este caso serían los que no detectan deficiencias importantes en la cadena del frío, nos ratificamos en la idea de que es necesario profundizar en el estudio de estos temas de investigación, máxime si tenemos en cuenta que el inadecuado mantenimiento de las vacunas genera un incremento considerable en los costes del programa de vacunación. En este sentido, se estima que cada año en Estados Unidos se produce un gasto superior a 100 millones de dólares debido exclusivamente a la congelación de preparados vacunales²⁸.

La complejidad en la planificación, la gestión y la ejecución de los programas de inmunización es cada vez mayor, y este incremento hace más evidente la necesidad de adecuar los recursos humanos a las nuevas características de estos programas. En este sentido, tanto los especialistas en logística como en la cadena del frío coinciden en que un elemento clave para el buen funcionamiento del sistema es el responsable de las vacunas, y llegan a proponer la necesidad de un responsable para cada nivel de aplicación de la cadena^{3,19,26,29}.

En nuestro estudio, el 75,21% de los puntos de vacunación encuestados declaraba tener un responsable de las vacunas, pero en el trabajo de Woodyard et al²² (tabla 2) se obtiene una prevalencia que no llega al 30%, cifra que se aleja considerablemente de la situación óptima que garantice el correcto mantenimiento de estos preparados.

Dada la relativa resistencia al calor de las vacunas inactivadas, actualmente el principal problema de mantenimiento es su exposición a temperaturas próximas o inferiores a 0 °C, ya que la mayoría de los preparados que se administran en los programas de inmunización sistemática se encuentran adsorbidos. Especial cuidado requiere la vacuna frente al virus de la hepatitis B, cuyo punto de congelación se sitúa a -0,5 °C y, por el contrario, es una de las vacunas más estables

Tabla 5. Prevalencia de centros en los que se realizaba un control de la temperatura al menos una vez al día

N.º	Autor	Año	n	Control	%	IC del 95%
1	Bishai	1992	50	10	20,00	10,03-33,72
2	Thakker	1992	40	1	2,50	0,06-13,16
5	Yuan	1995	135	5	3,70	1,21-8,43
7	De Campo	1998	195	39	20,00	14,62-26,31
9	Finn	1999	75	55	73,33	61,86-82,89
12	Lewis	2001	102	20	19,61	12,41-28,64
13	Ortega	2002	43	42	97,67	87,71-99,94
	Total		640	172	26,88	23,47-30,49

IC: intervalo de confianza.

a altas temperaturas^{19,29}. Cuando se evaluaron los conocimientos de los profesionales encuestados sobre las condiciones de termoestabilidad de las vacunas, se puede observar, de nuevo, una amplia variación de resultados en los diferentes trabajos; el estudio de Bishai et al¹⁵ es el que menores prevalencias de respuestas favorables recoge en los 4 ítems valorados (tabla 6). Por otro lado, mientras que la cuestión mejor conocida en todos los estudios fue el hecho de que el calor sí afecta a las vacunas, hay un importante desconocimiento sobre el efecto del frío, así como de la utilidad del test de agitación, donde se obtienen prevalencias inferiores al 50%.

Independientemente de estos conocimientos, es esencial que estos responsables reciban una formación continuada que les ponga al día sobre las novedades^{14,24}, como el hecho de que la Organización Mundial de la Salud haya dejado de recomendar que las vacunas deshidratadas por congelación (bacilo de Calmette y Guérin [BCG], sarampión y fiebre amarilla) se mantengan congeladas a -20°C , ya que es innecesario para el mantenimiento de su potencia inmunizante; sin embargo,

ocupan un espacio extra para almacenamiento en los congeladores. En vez de ello, se recomienda almacenarlas entre $+2^{\circ}\text{C}$ y $+8^{\circ}\text{C}$, evitando además la mayor sensibilidad al calor de las vacunas ultracongeladas después de reconstituidas^{10,11}.

En las vacunas adsorbidas se debe observar siempre su aspecto externo y realizar la prueba de agitación, cuando sea posible, antes de su administración, con el fin de comprobar si ha floculado, en cuyo caso la vacuna ha quedado inactivada²⁹. En este sentido, a la pregunta sobre la existencia del test de agitación, sólo una tercera parte de los encuestados lo conocía. No obstante, hay que considerar que obtener datos concretos sobre la modificación de la estabilidad de las vacunas adsorbidas cuando han estado expuestas a temperatura ambiente no resulta fácil. En general, si son períodos cortos, como el que puede requerir el transporte hasta el centro de vacunación, no tiene por qué afectar sensiblemente al producto. Pero, si estos mismos preparados han estado sometidos a temperaturas inferiores a 0°C , sí se provoca su inactivación, por la floculación de los componentes vacunales (vacuna de difteria, tos ferina o parotiditis [DTP], antitetánica), incluso sin modificación del aspecto externo (antigripal, hepatitis B)^{19,29}.

Consideramos que debería reevaluarse la utilidad del test de agitación, ya que cada día presenta menor validez, dado que la mayoría de las vacunas que se administran se presentan en jeringas precargadas que dificultan extraordinariamente la apreciación visual de los flóculos. Por ello, además de los termómetros de máxima y mínima utilizados para el control diario de la temperatura, sería recomendable la utilización de un monitor electrónico que nos proporcionaría una mayor información en situaciones de interrupción de suministro eléctrico o períodos de temperatura fuera de rango. Estos monitores tienen la ventaja de proporcionar la fecha exacta y el intervalo de tiempo que

Tabla 6. Conocimientos de los profesionales encuestados sobre termoestabilidad

N.º	Autor	Rango óptimo		Frío no afecta		Calor no afecta		Test de agitación	
		Nº/total	%	Nº/total	%	N.º/total	%	Nº/total	%
1	Bishai	8/50	16,00	18/50	36	9/50	18,00	7/50	14,00
2	Thakker	16/40	40,00	—	—	—	—	—	—
3	Woodyard	13/27	48,15	—	—	—	—	—	—
5	Yuan								
	Extrarradio	63/110	52,27	80/110	72,73	18/110	16,36	36/110	32,73
	Urbano	25	—	17/25	68	4/25	16,00	16/25	64,00
7	De Campo	163/195	83,37	49/195	25,13	—	—	—	—
13	Ortega	38/43	88,37	21/43	48,84	0/43	0,00	14/43	32,56
	Global (IC del 95%)	301/490	61,43 (56,96-65,76)	185/423	43,73 (38,95-48,61)	31/228	13,59 (9,43-18,74)	73/228	32,02 (26,01-38,50)

IC: intervalo de confianza.

las vacunas ha estado fuera del rango óptimo, y permiten incluso realizar un registro continuo de la temperatura⁹.

Es necesario resaltar que menos del 55% de los puntos de vacunación disponía de termómetro de máxima y mínima, y sólo en el 26,88% se realizaba el control y el registro de la temperatura una vez al día, resultados totalmente insuficientes para tener la seguridad de que las vacunas se administran en las condiciones idóneas.

Nos consta que, en este sentido, en las diferentes comunidades autónomas de nuestro país se realizan esfuerzos para dotar a sus servicios de salud de los recursos materiales y humanos necesarios para garantizar la efectividad y la eficiencia de los programas de inmunización y sensibilizar a los responsables de dichos programas hacia este tema, así como por mantener actualizados y disponibles para los profesionales de la salud los conocimientos y las normas al respecto.

Bibliografía

- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for maintaining and managing the Vaccine Cold Chain. *MMWR*. 2003;52:1023-5.
- Setia S, Mainzer H, Washington M, Coil G, Snyder R, Weniger B. Frequency and causes of vaccine wastage. *Vaccine*. 2002;20:1140-56.
- Hazelton K, Balcomb A, Bowd K, Hazelton-Parsons D, Liddle J. The immunization cold chain. Why is it so hard to get right? *Aust Fam Phys*. 2002;31:939-42.
- Vázquez J, García JA, Urcelay P. Implantación de sistemas de autocontrol en la cadena del frío de los centros de vacunación. *Pediatría*. 2003;23:21-8.
- Yuan L, Daniels S, Naus M, Brcic B. Vaccine storage and handling. Knowledge and practice in primary care physicians' offices. *Can Fam Physician*. 1995;41:1169-76.
- Steinmetz N, Furesz J, Reinhold C, Yarosh W. Storage conditions of live measles, mumps and rubella virus vaccines in Montreal. *Can Med Assoc J*. 1983;128:162-3.
- Chen RT, Hardy IR, Rhodes PH, Tyshchenko DK, Moiseeva AV, Marievsky VF. Ukraine, 1992: first assessment of diphtheria vaccine effectiveness during the recent resurgence of diphtheria in the former Soviet Union. *J Infect Dis*. 2000;181 Suppl 1:178-83.
- Burgess MA, McIntyre PB. Vaccines and the cold chain: is it too hot... or too cold? *Med J Aust*. 1999;171:82.
- Gold MS, Martin L, Nayda C, Kempe A. Electronic temperature monitoring and feedback to correct adverse vaccine storage in general practice. *Med J Aust*. 1999;171:83-4.
- World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals. The cold chain. January 2005. Disponible en: http://www.who.int/vaccines-access/vacman/coldchain/the_cold_chain_.htm
- World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals. What are the correct conditions for storing EPI vaccines? January 2005. Disponible en: <http://www.who.int/vaccines-access/vacman/temperature/temperature.htm>
- World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals. Vaccine reconstitution and administration. January 2005. Disponible en: <http://www.who.int/vaccines-access/vacman/reconst/vaccinereconstitution.htm>
- Bell KN, Hogue CJ, Manning C, Kendal AP. Risk factors for improper vaccine storage and handling in private provider offices. *Pediatrics*. 2001;107:100.
- Grasso M, Ripabelli G, Sammarco ML, Manfredi TM, Quaranta A. Vaccine storage in the community: a study in central Italy. *Bull WHO*. 1999;77:352-5.
- Bishai DM, Bhatt S, Miller LT, Hayden GF. Vaccine storage practices in pediatric offices. *Pediatrics*. 1992;89:193-6.
- Jeremijenko A, Kelly H, Sibthorpe B, Attewell R. Improving vaccine storage in general practice refrigerators. *BMJ*. 1996;313:1651-2.
- Liddle J, Harris M. How general practitioners store vaccines. A survey in south-western Sydney. *Med J Aust*. 1995;162:366-8.
- Hazelton DJ, Bowd K, Liddle J, Balcomb A, Hazelton KA. Vaccine storage. *Med J Aust*. 2001;174:545.
- Ortega Molina P, Astasio Arbiza P, Albaladejo Vicente R, Gómez Rábago ML, De Juanes Pardo JR, Domínguez Rojas V. Cadena del frío para la conservación de las vacunas en los centros de atención primaria de un área de Madrid: mantenimiento y nivel de conocimientos. *Rev Esp Salud Pública*. 2002;76:333-46.
- Programa SPSS 12.0 para Windows. Número de serie: 9880928.
- Thakker Y, Woods S. Storage of vaccines in the community: weak link in the cold chain? *BMJ*. 1992;304:756-8.
- Woodyard E, Woodyard L, William A. The journal of the american board of family practice. *J Am Board Fam Pract*. 1995;8:91-4.
- Finnegan F. Storage and handling of vaccines by family doctors. *Ir Med J*. 1996;89:64-8.
- De Campo MO, Lester R. Maintenance of the vaccine cold chain by councils and general practices in Victoria. *Med J Aust*. 1998;168:365-6.
- Finn L, Crook S. A district survey of vaccine cold chain protection in general practitioners' surgeries. *Commun Dis Public Health*. 1999;2:47-9.
- Lewis P, Reimer R, Dixon A. Evaluating the efficacy of vaccine storage in the general practice setting. *Aust RZJ Public Health*. 2001;25:547-50.
- Gazmararian J, Ester N, Green D, Schuessler L, Howell K, Davis J, et al. Vaccine storage practices in primary care physician offices. *Am J Prev Med*. 2002;23:246-53.
- Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine Management. Handling and Storage Details for Vaccines. Department of Health and Human Services (DHHS). 2004.
- Ortega P, Astasio P. Problemática de la ruptura de la cadena del frío: congelación y calentamiento. Pérdida del efecto vacunal. En: De Juanes JR, editor. Actualización en vacunas. 2005. Madrid: Marco Gráfico; 2005. p. 83-90.