

Revista de Calidad Asistencial

www.elsevier.es/calasis



ORIGINAL

Calidad en la conservación de los medicamentos termolábiles en el ámbito domiciliario

M.J. Cuéllar*, J.L. Marco, I. Pérez-Castelló y A. Castelló Escrivá

Servicio de Farmacia, Hospital Francisc de Borja, Gandía, España

Recibido el 20 de febrero de 2009; aceptado el 15 de septiembre de 2009

Disponible en Internet el 1 de noviembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Medicamentos termolábiles;
Cadena de frío;
Pacientes externos;
Conservación de medicamentos;
Registradores de temperatura

Resumen

Objetivo: Evaluar las condiciones de conservación en el domicilio del paciente de 2 medicamentos termolábiles, el etanercept (Enbrel[®]) y el adalimumab (Humira[®]), y establecer la posible influencia sobre la temperatura (T^a) media de conservación de variables como el número de personas que viven en el domicilio, la edad de los pacientes o la antigüedad de la nevera.

Material y métodos: Estudio observacional prospectivo. La muestra estuvo constituida por 60 pacientes en tratamiento con Enbrel[®] o Humira[®]. Se utilizaron tarjetas con un sensor térmico integrado, VarioSens[®], que se colocaron sobre el embalaje externo del medicamento, programadas para registrar la T^a cada 90 min, durante aproximadamente 30 días. Se empleó como variable principal la T^a media de conservación detectada en los frigoríficos.

Resultados: Los resultados confirmaron que existe mayor riesgo de conservación inadecuada mantenida (más de 24 h consecutivas) cuando la T^a media del frigorífico está fuera del rango 2–8 °C (riesgo relativo = 3,9; intervalo de confianza del 95% = 1,95–7,93; p < 0,0001). Treinta y cinco pacientes (58,3%) tenían el medicamento a una T^a media fuera del rango establecido. Se observaron diferencias significativas en la T^a media de conservación en función de la antigüedad del frigorífico, inferior o superior a 5 años (p = 0,029). La antigüedad superior a 5 años supuso un factor de riesgo para una conservación inadecuada (riesgo relativo = 1,68; intervalo de confianza al 95% = 1,04–2,71), con p = 0,023 en la prueba de la Ji al cuadrado de Pearson.

Conclusiones: Es necesario establecer procedimientos que garanticen la trazabilidad de las condiciones de conservación de los medicamentos termolábiles a nivel domiciliario. Las nuevas tecnologías lo permiten, facilitan el asesoramiento al paciente y la toma de decisiones en cuanto a dispensación y reutilización en caso de devolución, y mejoran así nuestra calidad asistencial.

© 2009 SECA. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cuellar_mje@gva.es (M.J. Cuéllar).

KEYWORDS

Thermolabile drugs;
Cold chain;
Outpatients;
Drug storage;
Temperature record
cards

Quality of storage of thermolabile drugs in patients' homes**Abstract**

Objective: To evaluate storage conditions of two thermolabile drugs, etanercept and adalimumab, in patients' homes, and the possible influence over the average storage temperature of variables such as the number of people living at home, age of the patient or age of the refrigerator.

Materials and methods: Prospective observational study. The sample consisted of 60 patients treated with Enbrel[®] or Humira[®]. Data loggers cards were used, with an integrated thermal sensor VarioSens[®], which were placed on the outer packaging of the product, programmed to record temperatures every 90 min for approximately 30 days. The average storage temperature recorded in refrigerators was used as the main variable.

Results: It was shown that there is a greater risk of not maintaining adequate storage when the mean temperature of the refrigerator is outside a range of 2–8 °C, RR = 3.9 (95% CI = 1.95–7.93), $P = 0.0001$. A total of 35 patients (58.3%) stored medicines outside the correct temperature range. There were significant differences in average storage temperatures depending on the whether the age of the refrigerator was greater or less than 5 years, $P = 0.029$. Older than 5 years represents a risk factor for inadequate storage, RR = 1.68 (95% CI = 1.04–2.71), $P = 0.023$ with the Pearson chi-squared test.

Conclusions: Procedures need to be established to ensure traceability of the storage of heat-labile drugs in patients' homes. New technologies allow this to be done, by providing advice to patients and for making decisions regarding dispensing and reuse in the event of return, thus improving our quality of care.

© 2009 SECA. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En la conservación de los medicamentos termolábiles es fundamental que no se rompa la cadena de frío, desde su fabricación y en toda la red de distribución, hasta el momento de su administración al paciente, para poder garantizar su actividad farmacológica que, por supuesto, depende de su adecuada conservación según se indica en la ficha técnica. En el hospital esta tarea es, en todo momento, objetivo del personal sanitario, tanto en el Servicio de Farmacia Hospitalaria, entre cuyas funciones se incluye la responsabilidad técnica de la correcta conservación de los medicamentos (Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios)¹, como en las unidades clínicas, con lo que se completa el seguimiento de la cadena de frío del medicamento.

Sin embargo, a nivel extrahospitalario garantizar la preservación de la cadena de frío hasta la administración al paciente es más difícil. A esta conclusión llegan diferentes estudios sobre las condiciones de almacenamiento de los medicamentos en los botiquines de unidades móviles sanitarias^{2,3}. Al centrarnos en la dispensación de medicamentos a pacientes externos, la única forma de contribuir a la correcta conservación de los medicamentos a nivel domiciliario se reduce a proporcionar a los pacientes información verbal o escrita. En este punto termina todo control desde el medio sanitario y pasa a ser el paciente el único responsable de la adecuada conservación de los medicamentos que se le dispensan para períodos normalmente no inferiores a un mes de tratamiento.

En ocasiones, un mal funcionamiento del frigorífico o la ubicación dentro de la nevera, o simplemente un incorrecto ajuste del termostato, ocasionan que el medicamento esté

sometido a unas temperaturas (T^a) inadecuadas, y esto adquiere importancia si esta exposición pasa inadvertida porque no se alcanzan T^a extremas y se prolonga en el tiempo.

Las nuevas tecnologías permiten actualmente abordar este problema. En nuestro Servicio de Farmacia Hospitalaria, como sistema de garantía de calidad en la conservación de estos medicamentos, se ha implantado un programa para ampliar el seguimiento de la cadena de frío hasta el domicilio del paciente, que consiste en la colocación de un dispositivo electrónico de registro de la T^a en el envase del medicamento.

En un primer estudio piloto que incluía todos los medicamentos termolábiles dispensados a pacientes externos dentro de este programa, observamos que 18 de 36 pacientes (50%), a pesar de conocer las condiciones de conservación de estos medicamentos y conservarlos en nevera, los mantenían a una T^a media inadecuada durante el mes que duraba el tratamiento dispensado⁴. Según la normativa vigente sobre el control de la T^a de los medicamentos (Real Decreto 175/2001 del 23 de febrero⁵), el rango aceptable para los medicamentos termolábiles es de 2 a 8 °C.

A la vista de estos datos nos planteamos un nuevo estudio, nos hemos centrado en este caso en la conservación de 2 medicamentos biológicos, el adalimumab y el etanercept, por su especial labilidad térmica y por su elevado impacto económico. Son fármacos de elevado coste que se administran fundamentalmente en el ámbito domiciliario (en un 68,6 y un 64,4% para el etanercept y el adalimumab, respectivamente⁶), y están indicados en el tratamiento de enfermedades que consumen una importante cantidad de recursos sanitarios, pues se asocian a elevados costes

indirectos (incluida la falta de productividad) y a costes intangibles derivados de factores como el dolor y la fatiga. Por lo tanto, para que el tratamiento sea coste-efectivo se debe velar porque las condiciones de utilización de estos medicamentos sean óptimas y una incorrecta conservación podría comprometer su eficacia.

En este estudio nos proponemos evaluar la Tª media de conservación del etanercept y del adalimumab en el domicilio del paciente y establecer la posible influencia sobre ésta de variables como el número de personas que viven en el domicilio, la edad de los pacientes o la antigüedad de la nevera, con el fin último de poder informar adecuadamente al paciente y mejorar así nuestra calidad asistencial.

Material y métodos

Estudio observacional, prospectivo. La población está constituida por pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, en tratamiento con Enbrel® o Humira®, a los que se ha dispensado medicación en el servicio de farmacia entre julio y diciembre de 2007.

Se incluyeron 66 pacientes, de los cuales 6 se perdieron y que no devolvieron la tarjeta. La muestra de 60 pacientes permite estimar una proporción mediante un intervalo de confianza (IC) del 95%, y una precisión del 13%, y se asume que la proporción esperada de pacientes con Tª media de conservación inadecuada de los medicamentos termolábiles sería del 50% según el estudio piloto³ (Programa Ene 2.0. GlaxoSmithKline S. A.).

Tabla 1 Características basales de los pacientes

	n	%
<i>Sexo</i>		
Hombres	26	43,3
Mujeres	34	56,7
<i>Diagnóstico</i>		
Artritis reumatoide	46	76,6
Artropatía psoriásica	7	11,7
Espondilitis anquilosante	7	11,7
<i>Tratamiento</i>		
Enbrel® (50 mg/semana)	44	73,3
Humira® (40 mg/15 días)	16	26,7
<i>Edad (años)</i>	Media	Desviación típica
	50,1	13,2

Tabla 2 Conservación adecuada durante más de 24 h*

Conservación adecuada	Tª media (2-8 °C), n (%)	Tª media (<2 °C o >8 °C), n (%)	Total, n (%)
>24 h fuera del intervalo 2-8 °C	6 (10,0)	33 (55,0)	39 (65,0)
<24 h fuera del intervalo 2-8 °C	19 (31,7)	2 (3,3)	21 (35,0)
Total	25 (41,7)	35 (58,3)	60 (100,0)

Tª: temperatura.

*Tabla de contingencia de conservación inadecuada, o no, más de 24 h frente a las opciones de Tª media de conservación dentro o no del intervalo establecido (prueba de la t de Student; p<0,0001).

Se definió como correcta conservación la especificada en las fichas técnicas de Enbrel® y Humira®; en ambos casos se indica "conservar en nevera (2-8 °C). No congelar"^{7,8}.

El registro de la Tª se ha realizado mediante unas tarjetas (1 mm de espesor) con un sensor térmico integrado, Vario-Sens® (Spintronic Technology), con capacidad para registrar las Tª que oscilan entre -20 y +70 °C, con una exactitud de ±0,5 °C, con el horario y fecha correspondientes, y con certificado de calibración según norma ISO/IEC 17025. Este sensor es inalámbrico y funciona por identificación por radiofrecuencia. Contiene un dispositivo de memoria, programable por el usuario mediante el *software* ST Label que se instala en un asistente digital personal (PDA), y permite así la programación de la tarjeta, su activación, almacenamiento de datos, lectura y posterior transferencia al ordenador para su procesamiento en hoja de cálculo Excel.

Este sensor, programado en este caso para registrar la Tª cada 90 min, se colocaba sobre el embalaje externo del medicamento, de modo que iba registrando y almacenando las Tª a las que éste se sometía.

A los pacientes se les entregó la medicación correspondiente a 30 días de tratamiento y se les explicó las condiciones de conservación del medicamento. En un formulario se recogieron las principales variables sociodemográficas y datos sobre el número de personas que viven en el domicilio, la antigüedad de la nevera y la confirmación de que conocían las condiciones de conservación de estos fármacos.

En la siguiente visita al servicio de farmacia se hacía la lectura de la tarjeta en presencia del paciente, de modo que ante cualquier anomalía se le informaba para que adoptase las medidas oportunas o se reforzaba la información sobre el procedimiento de conservación correcto.

Los datos almacenados en el PDA se transfirieron al ordenador donde eran exportados a Excel y procesados.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 14.0:

- Descriptivos habituales (n, media, desviación típica, mínimo y máximo).
- Análisis de variancia (ANOVA), para la comparación de medias entre grupos.
- Prueba de la t de Student para comparación de 2 medias de grupos independientes. Los requerimientos sobre igualdad de variancias se comprobaron con el contraste de Levene.

Se utilizaron el riesgo relativo (RR) y la prueba de la Ji al cuadrado de Pearson para comprobar su significación estadística.

Resultados

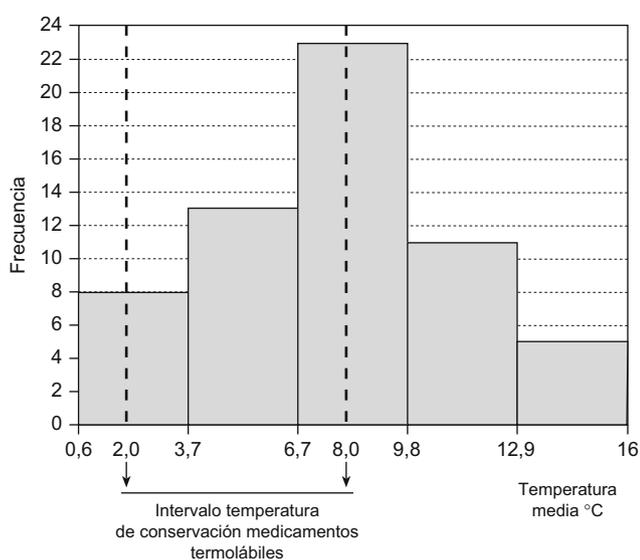
Las características basales de los pacientes se resumen en la [tabla 1](#).

Aunque la T^a se registra cada 90 min y se puede saber exactamente en qué momento y durante cuánto tiempo el medicamento está sometido a condiciones de conservación incorrectas, hemos confirmado en cada caso individual que las desviaciones observadas no eran puntuales. De hecho, para confirmar la validez de trabajar con T^a media de cada nevera como parámetro de medida ($n = 60$), se han analizado los casos de forma individual, se registraron aquéllos en los que la T^a detectada estaba fuera de rango durante más de 24 h consecutivas, como criterio de una incorrecta conservación de forma continuada. De este modo, al comparar la T^a media según los 2 grupos establecidos de pacientes con o sin T^a fuera de rango

durante más de 24 h consecutivas, se obtiene una diferencia significativa entre grupos con la prueba de la t de Student ($p < 0,0001$). Asimismo, se ha confirmado que el riesgo de una incorrecta conservación del medicamento durante más de 24 h consecutivas es mayor cuando la T^a media del frigorífico está fuera del intervalo correcto ($2-8^\circ\text{C}$), $RR = 3,9$ (IC del 95%: 1,95-7,93), con $p < 0,0001$ en la prueba de la J_i al cuadrado de Pearson ([tabla 2](#)).

La representación gráfica de la distribución de las T^a medias obtenidas muestra una cantidad importante de valores fuera del intervalo permitido para la correcta conservación de estos medicamentos ([fig. 1](#)). Así, 35 pacientes (58,3%) se encuentran fuera del rango establecido, 3 por debajo de 2°C y 32 por encima de 8°C .

Los descriptivos de la T^a media registrada en función del n.º de personas en el domicilio, por grupos de edad y según la antigüedad de la nevera se resumen en la [tabla 3](#).



*se observa una cantidad importante de valores fuera del intervalo permitido para la correcta conservación de estos medicamentos

Figura 1 Distribución de las temperaturas medias obtenidas.

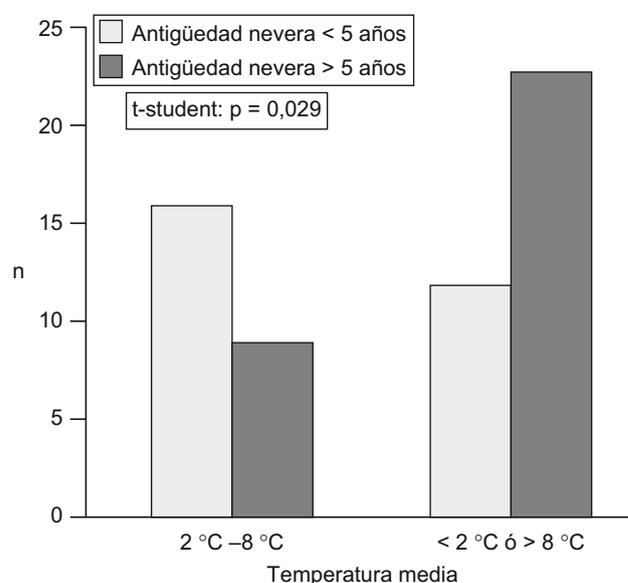


Figura 2 Antigüedad de los equipos de refrigeración.

Tabla 3 Características de los pacientes y de los equipos de refrigeración*

	n	T^a media \pm desviación típica	Mínimo-máximo
<i>Edad de los pacientes (prueba de la t de Student; p=0,974)</i>			
Hasta 50 años	31	8,0 \pm 3,9	1,7-16
Más de 50 años	29	8,1 \pm 2,9	0,6-14,4
<i>N.º de personas que viven en casa (ANOVA; p=0,996)</i>			
1	2	9,0 \pm 9,9	2,0-16,0
2	12	7,6 \pm 3,3	1,9-14,4
3	11	7,5 \pm 3,4	3,3-14,6
4	14	7,6 \pm 4,0	0,6-15,0
> 5	2	7,2 \pm 1,1	6,4-8,0
<i>Antigüedad de la nevera (prueba de la t de Student; p=0,029)</i>			
< 5 años	28	7,0 \pm 3,6	0,6-15,0
> 5 años	32	9,0 \pm 3,1	1,7-16,0

T^a : temperatura.

*Descripción de T^a medias registradas en función de edad de los pacientes, número de personas que viven en casa y antigüedad de la nevera.

La prueba ANOVA de un factor muestra que no existen diferencias significativas de la T^a media en función del número de personas que viven en el domicilio. Tampoco la edad (por grupos) es determinante, según la prueba de la t de comparación de medias para grupos independientes.

En cambio, al comparar la T^a media según la variable antigüedad de la nevera, inferior o superior a 5 años (fig. 2), mediante la utilización de la prueba de la t de Student, se encuentra una diferencia significativa entre medias ($p = 0,029$). El modelo obtenido es significativo y, por lo tanto, se confirma que existen diferencias entre los 2 grupos.

El RR calculado de tener la T^a media fuera del rango establecido, cuando la antigüedad de la nevera es superior a 5 años, es de 1,68 (IC al 95% = 1,04–2,71), con $p = 0,023$ en la prueba de la J_i al cuadrado de Pearson.

Discusión

Cabe señalar, en primer lugar, que aunque trabajar con la T^a media tiene claras limitaciones, en este caso resulta útil como parámetro general de medida para evaluar las condiciones de conservación grosso modo, simplifica la presentación de resultados, debido al elevado número de medidas por paciente. Para esto se ha confirmado que realmente existe una relación entre este dato y la posibilidad de incorrecta conservación durante más de 24 h consecutivas.

El análisis de los resultados obtenidos plantea 2 cuestiones importantes en cuanto a la conservación de los medicamentos termolábiles en el ámbito domiciliario.

En primer lugar, se observa que aproximadamente la mitad de los pacientes mantiene una T^a media de conservación de los medicamentos termolábiles fuera de los márgenes establecidos de forma permanente durante el mes que dura el tratamiento dispensado, y esta circunstancia pasa totalmente desapercibida para los pacientes, puesto que no se alcanzan T^a extremas.

Un factor determinante es la antigüedad de la nevera. Se observó que cuando ésta es superior a 5 años el riesgo de que la T^a media esté fuera del rango establecido es un 60% mayor que si la nevera tiene menos de 5 años.

Puesto que se trata de un estudio observacional, en el que las condiciones son las observadas y no se puede intervenir en éstas, la relación entre la variable respuesta (T^a media de conservación) y la variable explicativa (antigüedad de la nevera) no puede considerarse causal, pero sí predictiva. Esto significa que tenemos la obligación de informar al paciente sobre la posibilidad de que esto ocurra y sensibilizarlo para que extreme las precauciones en cuanto a la conservación de estos medicamentos.

Incluso podemos ir más allá de la mera información al paciente ambulatorio. Para garantizar la optimización de la terapéutica, el período de tratamiento dispensado podría quedar supeditado a la confirmación de que no se interrumpe la cadena de frío hasta la administración del medicamento, a expensas de la comodidad que supone dispensar mensualmente medicamentos de administración semanal o quincenal.

El segundo aspecto a tener en cuenta es que se plantean nuevos problemas a la hora de tomar decisiones sobre la viabilidad de medicamentos que se han expuesto a T^a fuera del rango establecido. Evidentemente, los criterios de viabilidad van a depender del producto de que se trate, y

será el propio fabricante el que deba involucrarse en el establecimiento de estos criterios.

En los ensayos clínicos de eficacia de anti-TNF en artritis reumatoide y psoriásica, no se hace mención a las condiciones de conservación de estos medicamentos en el domicilio del paciente^{9–14}. No hemos encontrado que se haya cuestionado alguna vez que el cese del tratamiento por falta de respuesta terapéutica en algunos pacientes pueda estar relacionado con una pérdida de eficacia por mala conservación. Sin embargo, se trata de fármacos con una estabilidad muy corta en caso de no cumplir las condiciones de conservación indicadas (diferentes revisiones asignan una estabilidad máxima para Humira[®] de 8 h a 25 °C y para Enbrel[®] de 24 h a 25 °C con caducidad normal, y de 45 días si permanece hasta 25 °C de 1 a 5 días. Si la T^a es igual o superior a 25 °C durante más de 24 h es necesario ponerse en contacto con el laboratorio^{15–17}).

Los datos disponibles en la ficha técnica no son suficientes para la toma de decisiones ante la gran cantidad de opciones T^a -tiempo fuera de rango. Así, que un medicamento haya estado a una T^a inferior a -2 °C, aunque sea por un breve espacio de tiempo, puede ser criterio de intolerabilidad.

En Argentina se ha aprobado recientemente la Ley 26.492, de 26/03/09 de Regulación de la Cadena de Frío de los Medicamentos, según la que todos los medicamentos, de uso humano o veterinario, que contienen principios activos termolábiles, deberán tener incorporado un testigo de T^a en el envase individual, que permita verificar que dicho producto no ha perdido la cadena de frío en el momento de llegar al consumidor y para las presentaciones multidosis. El testigo deberá permanecer en el envase, de manera que el consumidor pueda verificar que en el producto en su poder no se interrumpió la cadena de frío¹⁸.

En conclusión, ante la evidencia de que un elevado porcentaje de pacientes no mantiene una correcta conservación de los medicamentos termolábiles en su domicilio, y de que la antigüedad de la nevera supone un factor de riesgo para que esto ocurra, es fundamental, además de informar y sensibilizar al paciente para que vigile las condiciones de conservación de estos medicamentos, ampliar el seguimiento de la cadena de frío al ámbito domiciliario para asegurar la eficacia y seguridad de los medicamentos.

A falta de una ley que regule este aspecto, una opción son estos sistemas de registro continuo, que ayudan en la toma de decisiones ante problemas de eficacia, seguridad, económicos (minimizan en la medida de lo posible las pérdidas en caso de devolución), e incluso de tipo ético, en cuanto a la dispensación de medicamentos termolábiles, para períodos más o menos prolongados, con la consiguiente comodidad para el paciente y reducción del número de visitas a la unidad de dispensación a pacientes externos, o su reutilización en caso de devolución.

En futuros estudios, sería conveniente evaluar la situación en un mayor tamaño de población, teniendo en cuenta distintos ámbitos geográficos y sociales, para confirmar estos resultados y tratar de dar respuesta a todas las cuestiones que se han planteado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Deseamos expresar nuestro más sincero agradecimiento al Prof. Andreu Nolasco Bonmatí, Profesor Titular del Dpto. de Enfermería Comunitaria, Medicina Preventiva y Salud Pública e Historia de la Ciencia de la Universidad de Alicante, por su ayuda en el tratamiento estadístico de los datos.

Bibliografía

1. Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. BOE N.º 178, del 27/07/2006. [RCL 2006, 1483].
2. Brown LH, Krumpferman K, Fullagar CJ. Out-of-hospital medication storage temperatures: A review of the literature and directions for the future. *Prehosp Emerg Care*. 2004;8:200–6.
3. Allegra JR, Brennan J, Lanier V, Lavery R, Markenzie B. Storage temperatures of out-of-hospital medications. *Acad Emerg Med*. 1999;6:1098–103.
4. Marco JL, Cuéllar MJ, Pérez-Castelló I, Castelló A, Muelas J, Pelegrí J. La cadena del frío de los medicamentos termolábiles en el domicilio del paciente. *Pharm Care Esp*. 2008;10:40–3.
5. Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de formulas magistrales y preparados oficinales. BOE N.º 65 (Mar. 16 2001).
6. Rubio C, Ordovás JP, Pla R, Martínez C, Sánchez MJ, Rosado MA, por el Grupo de Investigadores del Estudio PRAXIS. Utilización y coste de los modificadores biológicos de la artritis reumatoide en España (estudio PRAXIS). *Farm Hosp*. 2007;31:78–92.
7. Ficha técnica Enbrel[®]. Fecha de autorización: 04/10/2006. [consultado 26 Ago 2009]. Disponible en: <http://www.agemed.es>.
8. Ficha técnica Humira[®]. Fecha de autorización: 11/01/2007. [consultado 26 Ago 2009]. Disponible en: <http://www.agemed.es>.
9. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 1999;130:478–86.
10. Van de Putte LB, Atkins A, Malaise M, Sany J, Russell AS, Van Riel PLCM, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:508–16.
11. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med*. 1999;340:253–9.
12. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48:35–45.
13. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A randomised trial. *The Lancet*. 2000;356:385–90.
14. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EHS, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52:3279–89.
15. Cobos R, Salvador P, Gómez A, Boj M. Estabilidad máxima de los medicamentos termolábiles fuera de nevera. *Farm Hosp*. 2006;30:33–43.
16. Silgado R, Jiménez MJ, Ferrari JM, Herreros de Tejada A. Desviaciones máximas de las temperaturas permisibles para medicamentos termolábiles. *Ars Pharm*. 2006;47:173–83.
17. Sala F, Juárez JC, Tomás E, Monterde J. Estabilidad de las especialidades farmacéuticas termolábiles en distintas condiciones de temperatura: actualización. *El Farmacéutico Hospitales*. 2004;160:5–16.
18. Honorable Senado de la Nación. República Argentina. Actividad en el Senado. Ley de Regulación de la cadena de frío de los medicamentos. N.º de expediente: CD-24/07. [consultado 26 Ago 2009]. Disponible en: <http://pfi.senado.gov.ar/web/proyectos/buspal.php>.