

BOLETÍN

GRUPO DE TRABAJO TERAPIAS AVANZADAS

Requisitos de la sala de criopreservación de medicamentos de terapia avanzada

1. Introducción
2. Requisitos técnicos del local
3. Requisitos técnicos del equipamiento
4. Plan de contingencia
5. Ejemplos de éxito
6. Bibliografía

1. Introducción

Los Servicios de Farmacia Hospitalaria (SFH), tal y como recoge la legislación vigente a nivel nacional y las leyes de ordenación farmacéutica de las distintas Comunidades Autónomas, constituyen una estructura de soporte para el uso racional de los medicamentos, garantizando y asumiendo la responsabilidad técnica de la adquisición, calidad, correcta conservación, cobertura de las necesidades, custodia, acondicionamiento y dispensación de los medicamentos. Además, deben establecer un sistema eficaz y seguro de distribución y tomar las medidas para garantizar su correcta administración, así como el seguimiento y monitorización de la eficacia y seguridad del medicamento.

La *Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad*¹, en su artículo 103 establece que:

1. La custodia, conservación y dispensación de medicamentos corresponderá:

b) A los Servicios de Farmacia de los hospitales, de los Centros de Salud y de las estructuras de Atención Primaria del Sistema Nacional de Salud para su aplicación dentro de dichas instituciones o para los que exijan una particular vigilancia, supervisión y control del equipo multidisciplinario de atención a la salud.

El art. 3.6 del *Real Decreto Legislativo 1/2015 por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios*², establece: “La custodia, conservación y dispensación de medicamentos de uso humano corresponderá exclusivamente:

a) A las oficinas de farmacia abiertas al público, legalmente autorizadas.

b) A los Servicios de Farmacia de los hospitales, de los centros de salud y de las estructuras de atención primaria del Sistema Nacional de Salud para su aplicación dentro de dichas instituciones o para los medicamentos que exijan una particular vigilancia, supervisión y control del equipo multidisciplinario de atención a la salud, de conformidad con la calificación otorgada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para tales medicamentos.

c) En el ámbito del Sistema Nacional de Salud, además de los medicamentos especificados en el párrafo b), corresponderá a los Servicios de Farmacia de los hospitales la custodia, conservación y dispensación de los medicamentos de uso humano en los que el Ministerio de Sanidad y Consumo y

Bienestar Social, acuerde establecer reservas singulares, limitando su dispensación sin necesidad de visado a los pacientes no hospitalizados.

Además, entre las funciones de los SFH también destaca la de manipulación y adecuación de preparaciones de medicamentos, como se recoge en el artículo 7 del *Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones*³.

Las funciones descritas anteriormente son aplicables a todos los medicamentos, independientemente de su origen y de su síntesis (medicamentos químicos, biológicos...), incluyendo los medicamentos de terapia avanzada (MTA).

Los primeros MTA en comercializarse en España fueron las terapias CAR-T, que supusieron un cambio respecto al almacenamiento y conservación tradicional de medicamentos. Estos deben ser almacenados, debido a su frágil viabilidad, en un ambiente de criopreservación (entre -130 y -180°C) en tanques de nitrógeno líquido en fase gaseosa. Por lo tanto, es necesario un cambio en el planteamiento de las estructuras de gestión y soporte para cubrir las necesidades asistenciales de los pacientes que recibirán medicamentos CAR-T.

Como responsables de garantizar los requisitos técnicos mínimos exigibles para la adquisición, conservación, custodia y dispensación de los MTA, los SFH deben adaptarse para poder gestionar estos medicamentos. Para ello, se debe diseñar y construir en el SFH un área de criopreservación que, a través de los responsables del Centro, se dote del equipamiento necesario para manipular y conservar los medicamentos CAR-T en condiciones óptimas de viabilidad.

Paralelamente a la construcción del local y a la adquisición del equipamiento, se debe realizar la formación y acreditación del personal del SFH para poder realizar, en las máximas condiciones de seguridad y calidad, los procesos logísticos hospitalarios que necesitan los medicamentos CAR-T.

2. Requisitos técnicos del local^{4,5}

El local debe disponer de la capacidad necesaria para ubicar el equipamiento utilizado para realizar la recepción, conservación, custodia y dispensación de MTA, incluidos medicamentos CAR-T, y su posible Plan de Contingencia.

Las características mínimas que se deben cumplir son:

- Local verificado, señalizado e identificado por parte del hospital como almacenamiento de nitrógeno líquido (LN₂) en fase gaseosa.
- Acceso restringido con tarjeta identificativa nominativa por personal acreditado.
- Controles de anoxia con generación de alarmas en el hospital, además de presencia física de alarma sonora y luminosa de peligro, que se activan en caso necesario.
- Control de temperatura del Tanque Principal de Nitrógeno registrada informáticamente, centralizada y con creación de alarmas.
- Sistema de extracción forzada de gases automático ante una alerta de anoxia.

- f. Integración de las señales de alarma de los dispositivos de control de temperatura con los sistemas de mantenimiento y seguridad del hospital.
- g. Sistema de alimentación independiente para evitar cortes de suministro eléctrico en el tanque principal de nitrógeno.
- h. Zonas de trabajo, identificadas y separadas dentro del local:
 1. Zona de recepción de terapias avanzadas, incluidos medicamentos CAR-T, procedentes de los laboratorios fabricantes.
 2. Zona de transferencia de las terapias, desde los dispositivos de recepción al tanque de nitrógeno, y desde éste al Dry-Shipper de dispensación a los servicios clínicos autorizados.
 3. Zona de cuarentena destinada a terapias avanzadas, incluidos medicamentos CAR-T, que presenten discrepancias en la recepción o durante la custodia y almacenaje, y que están sujetos a un Plan de Contingencia del SFH. Los medicamentos se mantendrán en esta zona, en sus recipientes de envío o de custodia, hasta la resolución de la incidencia correspondiente. Si la resolución de la incidencia es favorable para la utilización de dicha terapia, ésta se transferirá de forma inmediata al tanque principal de nitrógeno líquido en fase gaseosa.

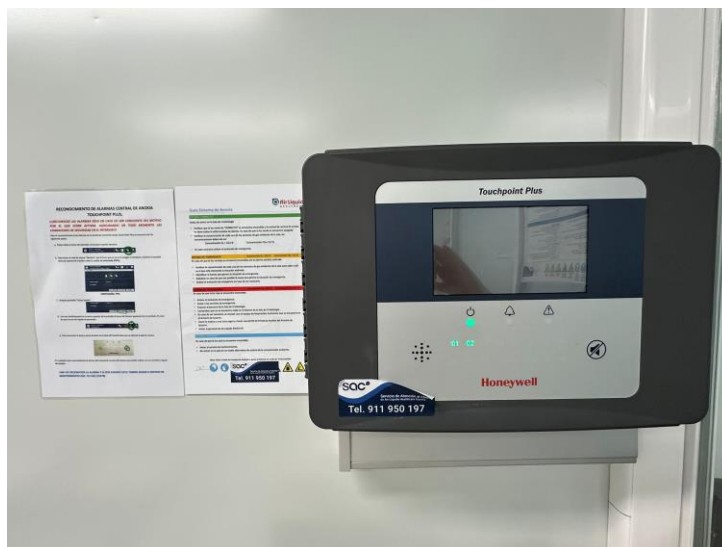


Figura 1.- Control de anoxia centralizado a la entrada de la sala de criopreservación (HUCA, Oviedo)

Como medida de seguridad, es recomendable que el acceso y cualquier proceso que se realice en el local de criopreservación se realice por al menos dos personas. En caso de que sea personal del SFH quien realice los trasvases de muestras y, en algunos casos, la manipulación de LN₂, es necesaria la utilización de equipos de protección individual (EPI) por parte del personal manipulador para su manejo (ej. protección de ojos, cara, manos, brazos, vías respiratorias... según el proceso realizado). Además, el local debe disponer de una zona exterior previa donde el personal del SFH pueda equiparse correctamente con bata, guantes, gafas, gorro y mascarilla, para asegurar su protección según sus procedimientos normalizados de trabajo (PNT) y las reglamentaciones técnicas y jurídicas para la manipulación de LN₂. Todo el personal del SFH implicado en la manipulación de estos MTA debe conocer los riesgos y las precauciones a tomar.

3. Requisitos técnicos del equipamiento^{4,5}

Tanque de nitrógeno líquido en fase gaseosa

Se debe disponer de un tanque principal de nitrógeno, que consiste en un tanque fijo de LN₂ en fase gaseosa con características óptimas para el almacenamiento criobiológico de terapias avanzadas, incluidos medicamentos CAR-T (p.ej. modelo Espace 151, de Air Liquide®).



Figuras 2 y 3.- Tanques de nitrógeno líquido en fase gaseosa (Izquierda: Hospital Universitario La Paz, Derecha: HUP La Fe)

Dispone de apertura asistida de la tapa, fácil manipulación de muestras y plataforma colocada en el fondo del recipiente para evitar cualquier contacto entre el acondicionamiento interior y el nitrógeno líquido. El tanque debe disponer de una o varias sondas de control de temperatura, por ejemplo, en la parte superior, media e inferior, con un registro centralizado constante de la temperatura.

Ranger

Recipiente criogénico para el suministro estático y permanente de nitrógeno líquido tanto para el tanque principal como, en algunos casos, para la recarga de nitrógeno del dispositivo Dry-Shipper utilizado para la dispensación de los MTAs.



Figuras 4 y 5.- Ranger (Izquierda: Hospital Universitario La Paz, Derecha: HUP La Fe)

Dry-shipper

Recipiente utilizado para realizar las dispensaciones de terapias avanzadas, incluidos los medicamentos CAR-T, desde el SFH a los servicios clínicos autorizados. También puede utilizarse en situaciones de contingencia de desviaciones de temperatura del tanque principal de nitrógeno líquido. Su autonomía tras una carga completa podría oscilar entre 5 y 10 días aproximadamente a -180°C . Un ejemplo dentro de los modelos disponibles es un recipiente no presurizado para el transporte de muestras biológicas criogenizadas en fase gaseosa, modelo Gamma Voyageur Plus de Air Liquide®, de aluminio y con cierre con candado para preservar la inviolabilidad de las muestras. También puede disponer de un indicador de temperatura, por ejemplo modelo TermoTracker®, y es recomendable que disponga de una sonda que monitorice su temperatura al igual que en el tanque de nitrógeno principal. Antes de realizar un trasvase de medicación, se debe asegurar que no queda nitrógeno en fase líquida que pueda entrar en contacto con los medicamentos introducidos.



Figuras 6. y 7.- Dry-shipper (Izquierda: HUP La Fe / Derecha: H. Gregorio Marañón)

Racks

Estructuras internas ubicadas dentro del tanque diseñadas para organizar y contener de forma segura los MTAs almacenadas a temperaturas criogénicas. Están fabricados con materiales resistentes y permiten disponer de manera ordenada crioviales y criobolsas, dentro de cajas o casetes, respectivamente, facilitando su localización y acceso sin comprometer la estabilidad térmica.



Figura 8.- Rack (HUP La Fe)

Recipiente de hielo seco

Se utiliza, de forma excepcional, para realizar las transferencias de medicamentos CAR-T, en el proceso de recepción y dispensación (de forma consecutiva), cuando no se pueda utilizar la fase gaseosa del tanque principal de nitrógeno líquido, o bien exclusivamente en la dispensación ante una avería del Dry-Shipper.

4. Plan de contingencia

Se debe disponer de un sistema de monitorización continua y registro centralizado de temperatura, con generación de alarmas las 24 horas, en los dispositivos de criopreservación de los medicamentos. Cualquier desvío de temperatura detectado por el sistema de monitorización es notificado al Servicio de Ingeniería o de Mantenimiento del Centro, que realizará una primera actuación técnica de diagnóstico y corrección, y con el resultado de esta, el SFH, en caso de necesidad, activará el Plan de Contingencia establecido.

Recomendaciones ante una alarma de temperatura:

1. Inspección técnica del motivo de la avería y posibilidad de ser solucionada sin afectar a la integridad de las muestras almacenadas en el tanque principal de nitrógeno.
2. Activación del Plan de Contingencia en caso de poderse solucionar la avería sin afectar a la integridad de los medicamentos almacenados en el tanque principal de nitrógeno.
3. Traslado a otro tanque de nitrógeno back-up. En caso de no disponer de él, se puede preparar el Dry-Shipper para trasvasar la medicación. Se efectuará el traslado del Dry-Shipper con la medicación a la zona de cuarentena de la Unidad. El Dry-Shipper cerrado y con carga de nitrógeno suficiente puede tener una autonomía entre 5 y 10 días para la conservación de medicamentos criopreservados a -180°C .
4. Comunicar la incidencia de desviación de temperatura al laboratorio fabricante, indicando la fecha, la hora y la persona que registra la incidencia.
5. En cuanto la incidencia quede resuelta se traspasarán de nuevo los medicamentos al tanque principal de nitrógeno de la Unidad. El SFH debe disponer de acceso permanente y completo a los registros de temperatura informatizados de los equipos de criopreservación y ser informado lo antes posible de cualquier incidencia relacionada con esta custodia en condiciones de criopreservación.

5. Ejemplos de éxito

Hospital Universitari i Politècnic La Fe (Valencia)

Cuenta con una sala de criopreservación en el propio Servicio de Farmacia con dos tanques de nitrógeno líquido en fase gaseosa así como dos dry-shipper (uno para MTA comerciales y otro para MTA en ensayo clínico). Se dispone de 3 rangers, uno para cada tanque de nitrógeno y otro para llenar los dry-shipper.

Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo)

Cuenta con una sala de criopreservación en el propio Servicio de Farmacia con un tanque de nitrógeno líquido en fase gaseosa, el tanque back up perteneciente al Servicio de Farmacia se encuentra en estos momentos cedido al banco de sangre. Además en la sala se dispone también de un dry-shipper y un ranger.

Hospital Universitario La Paz (Madrid)

Cuenta con una sala de crioconservación en el propio Servicio de Farmacia con un tanque de nitrógeno líquido en fase gaseosa en que se almacena MTA comerciales, académicos y de ensayo clínico. La sala se encuentra señalizada, identificada con acceso restringido y presenta control de anoxia. El aparato para descongelar los MTA es un descongelador en seco (calor). No se dispone de dry-shipper dado que la descongelación se realiza en el Servicio de Farmacia.

Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid)

Cuenta con una sala de criopreservación en el propio Servicio de Farmacia con un tanque criogénico con capacidad para más de 100 MTAs, dry-shipper cualificado para transporte intra y extrahospitalario y equipo para descongelación.

	Superficie sala (m2)	nº de Dry-shipper	Descongelación en SFH	nº tanques de LN2	nº FH implicados	Acceso con tarjeta identificativa
Hospital Universitari i Politècnic La Fe	12	2	Según la terapia	2	3 + 1 gestor administrativo	Sí
HUCA (Hospital Univ. Central de Asturias)	9	1	Descongelación por SFH en planta	2	4+ 1 EECC	No
Hospital Gregorio Marañón	8	1	Según la terapia	1	5	Sí
Hospital Universitario La Paz	7	0	Descongelación en el SFH	1	3	Sí

Tabla-resumen con las características de las salas de criopreservación. SFH: servicio de farmacia hospitalaria, EECC: ensayos clínicos



6. Bibliografía

- [1] Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. [Internet]. [citado 28 de julio de 2025]; Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-1986-10499>
- [2] Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. [Internet]. [citado 28 de julio de 2025]; Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-8343>
- [3] Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. [Internet]. [citado 28 de julio de 2025]; Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2012-54034>.
- [4] Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Procedimiento de gestión de medicamentos CAR-T [Internet]. 2019; Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Car_T/dossier_CAR_T_VF.pdf
- [5] Poveda-Andrés JL, Ruiz-Caldes MJ, Carreras-Soler MJ, Clopés-Estela A, Flores-Moreno S, García-Pellicer J, et al. Gestión farmacoterapéutica de los medicamentos de terapias avanzadas. Farm Hosp. 2022.46(2):88-95. DOI: 10.7399/fh.13036

Autores: Carla Alonso Martínez, Octavio Ballesta López, Silvia Berisa Prado, Gema Casado Abad, Carlos Crespo Diz, Vicente Escudero Vilaplana, Sandra Flores Moreno, Sonia González Costas, Ana Lozano Blázquez, José Luis Poveda Andrés, Cristina Raventós Aymar, Maria José Ruiz Caldes, Joan Vinent Genestar

Editado por:

Grupo de Trabajo de Terapias Avanzadas de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
C/ Serrano, 40 2º Dcha. 28001 Madrid Tel: +34 91 571 44 87 Fax: +34 91 571 45 86
Email: sefh@sefh.es
Web: <http://www.sefh.es>
ISSN: 3045-6606