

REVISTA DE LA

AAFH

PUBLICACIÓN CIENTÍFICA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN
ARGENTINA DE FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL.

Volumen 11 - Nº 1 -Julio 2024

Artículos

- Estudio de utilización de antimicrobianos en pacientes adultos hospitalizados del Hospital Luis Gabriel Dávila mediante la metodología de dosis diaria definida..... 2
- Letemovir como profilaxis y tratamiento de citomegalovirus en niños sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, experiencia de un único centro pediátrico.....12
- Gestión de los stakeholders: Una aplicación en el ámbito de la farmacia hospitalaria..... 22

Estudio de utilización de antimicrobianos en pacientes adultos hospitalizados del Hospital Luis Gabriel Dávila mediante la metodología de dosis diaria definida

Study of antimicrobial use in adult patients hospitalized at the Luis Gabriel Dávila hospital using the defined daily dose methodology

Willinton Anibal Montenegro Acosta
Asociación Ecuatoriana de Farmacia Hospitalaria
willymontenegro2@gmail.com

Resumen

La OMS recomienda los estudios de utilización de medicamentos, como una herramienta cuantitativa para analizar el consumo de los mismos. El objetivo de este estudio es analizar el consumo de antimicrobianos con la metodología de dosis diaria definida (DDD)/(100 estancias-día año) en los servicios de hospitalización de adultos del Hospital Luis G. Dávila entre los años 2014 a 2016, y comparar estos datos con otros estudios. El presente trabajo es un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo en el que se evaluaron las ATC DDD/(100 estancias-día año) por meses, años y por grupos de antimicrobianos habiéndose obtenido un valor promedio de 92.6. Se observó, además, comportamientos estacionales y una tendencia de menor consumo de antimicrobianos, debido a la implementación de protocolos y guías clínicas, así como las intervenciones farmacéuticas.

Palabras clave: Estudios de utilización de medicamentos, DDD, antimicrobianos

Abstract

The WHO recommends drug use studies as a quantitative tool to analyze drug consumption. The objective of this study is to analyze the consumption of antimicrobials with the defined daily dose (DDD)/(100 stays-day per year) methodology in the adult hospitalization services of the Luis G. Dávila Hospital between 2014 to 2016, and to compare these data with other studies. The present work is an observational, descriptive, longitudinal and retrospective study in which the ATC DDD/100 stays-days were evaluated by months, years and by antimicrobial groups, obtaining an average value of 92,6. Seasonal behaviors and a trend of lower consumption of antimicrobials were also observed, due to the implementation of clinical protocols and guidelines, as well as pharmaceutical interventions.

Keywords: Drug utilization research, DDD, antimicrobials,

Introducción

La resistencia microbiana es hoy por hoy una problemática mundial que causa una alta morbilidad y elevados costos económicos para todos los sistemas de salud. La OMS, estableció dentro su plan de acción

mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos, la utilización óptima de los medicamentos antimicrobianos en la salud humana y animal como uno de sus objetivos estratégicos (1). La OMS plantea el sistema ATC/DDD como una herramienta válida para presentar estadísticas de utilización de medicamentos con el objetivo de mejorar el uso de los mismos.

El uso del sistema ATC/DDD permite la estandarización de los grupos de medicamentos, para el caso de este estudio de grupos de antimicrobianos, y representa una métrica estable de utilización de los mismos para permitir comparaciones de su uso entre países, regiones y otros entornos de atención médica, y para examinar las tendencias de consumo a lo largo del tiempo y en diferentes entornos sanitarios (2).

El Hospital Luis G. Dávila, es un hospital ecuatoriano de segundo nivel de atención, ubicado en la provincia del Carchi, Ecuador fronteriza con Colombia, cuenta con 170 camas habilitadas para hospitalización, de las cuales, 110 están destinadas para adultos y distribuidas de la siguiente manera: 56 en ginecología, 25 en medicina interna, 25 en cirugía y 4 en la unidad de cuidados intensivos adultos (UCI).

El presente trabajo tiene por objeto estudiar el consumo de antimicrobianos con la metodología de dosis diaria definida DDD/(100 estancias-día año) en los servicios de hospitalización de adultos del Hospital Luis G. Dávila entre los años 2014 a 2016, y comparar estos datos con estudios internacionales similares. Así mismo, analizar tendencias de consumo por grupos de antimicrobianos para verificar incremento o decremento en el tiempo y detectar comportamientos estacionales.

Materiales y métodos

El presente trabajo es un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo realizado en el hospital Luis Gabriel Dávila de la ciudad de Tulcán-Ecuador. Las estancias hospitalarias anuales fueron proporcionadas por el servicio de estadística del hospital, siendo estas de 23956 en el 2014, 22847 en el 2015 y 20344 en el año 2016.

Las unidades de antimicrobianos dispensadas a los servicios de hospitalización de adultos, fueron tomadas del sistema informático interno de la farmacia del hospital, habiéndose entregado 142695 unidades de antimicrobianos durante los tres años del estudio.

Los valores de dosis diarias definidas para cada antimicrobiano, fueron tomadas de la base de datos ATC DDD de la Organización Mundial de la salud con corte a febrero del año 2017. (2)

En cuanto a la fórmula utilizada para el cálculo de la DDD/(100 estancias-día año), fue la siguiente (3) :

$$\frac{DDD}{100 \text{ e-día}} = \frac{N^{\circ} \text{ DDD totales de antimicrobianos al año}}{\text{estancias al año}} * 100$$

$$N^{\circ}DDD \text{ antimicrobiano} = \frac{\text{unidades antimicrobiano} \cdot \text{concentración}(g)}{DDD (OMS)}$$

Las DDD/(100 estancias-día año) de cada antimicrobiano, se agruparon en 10 categorías que fueron: Aminoglucósidos, antifúngicos, antivirales, antibióticos para bacterias gram positivas, cefalosporinas, carbapenémicos, macrólidos, otros antibióticos, penicilinas y quinolonas.

Se analizaron los consumos de antimicrobianos por DDD/(100e-día año), por cada servicio de hospitalización de adultos.

Se graficaron los consumos de antimicrobianos por DDD/(100e-día año) obtenidos para cada mes de los 3 años del estudio, y se analizaron tendencias crecientes o decrecientes en el uso de estos medicamentos en el tiempo mediante gráficos de tendencia lineal.

Finalmente, se realizaron gráficos comparativos de consumo de antimicrobianos durante los 3 años de estudio, a fin de detectar posibles comportamientos estacionales, es decir, tendencias de consumo que se repiten cada año.

Resultados

El consumo de antimicrobianos por DDD promedio/(100 estancias-día año) de antimicrobianos en el Hospital Luis G. Dávila durante los tres años de estudio fue de 92,8, siendo los penicilínicos el grupo de mayor consumo representando un 34,41 % del total seguido por las cefalosporinas con un 23,69 % y macrólidos con un 9,34 %. Figura 1.

La distribución del consumo de antimicrobianos por cada servicio de hospitalización de adultos fue: cirugía con un 31,4% (29,1 DDD/100e-día), seguido de medicina interna con un 30 % (27,9 DDD/100 e-día año), luego ginecología con un 25,5 % (23,7 DDD/100 e-día año) y por último terapia intensiva con un 13 % (12,1 DDD/100 e-día año).

Existe una reducción gradual en el consumo de antimicrobianos en el período estudiado, pasando de 99,4 DDD/100 e-día en el año 2014, a 97.8 DDD/(100 e-día año) en el año 2015 y 81,2 DDD/(100 e-día año) en el año 2016. Figura 2

Discusión

El consumo DDD promedio/(100 estancias-día año) de 92,8 durante los años 2014-2016, es un valor razonable respecto a los datos obtenidos en otros estudios en hospitales de similar complejidad como en Turquía de

93,6 (4) , Paquistán 96,2 (5) , Uruguay 117,7 (6)

El hecho de que los penicilínicos fueron el grupo de mayor consumo de los antimicrobianos seguido por las cefalosporinas, denota que en el hospital si se aplica una política de uso racional de antimicrobianos.

El mayor consumo de antimicrobianos en el servicio de cirugía se debe a que se usan antibióticos profilácticos antes de los procedimientos quirúrgicos y una gran parte de los pacientes requiere tratamiento antimicrobiano en el postquirúrgico. Igualmente, el alto consumo de estos medicamentos en medicina interna, se debe a la alta incidencia de enfermedades infecciosas que se tratan en este servicio. Si bien, el uso de estos en la unidad de cuidados intensivos es alto, este valor se ve reducido frente a la baja cantidad de pacientes atendidos en dicho servicio.

La disminución gradual en el consumo de antimicrobianos podría deberse en primer lugar por la implementación de nuevos protocolos y guías clínicas en el hospital que estandarizan las dosis de los antimicrobianos de acuerdo a la patología a tratar. Así mismo, la intervención de los farmacéuticos en los cambios de vía de administración de intravenosa a oral, han reducido los tiempos de hospitalización, disminuyendo el consumo de los mismos.

Al analizar las tendencias de consumo con gráficas de tendencia lineal, se pudo determinar la existencia de un aumento sostenido en el tiempo en el consumo de antifúngicos, antivirales, carbapenémicos, oxazolidinonas, quinolonas y tetraciclinas, mientras se nota una reducción sostenida de aminoglucósidos, cefalosporinas, glicopéptidos, imidazoles, nitrofuranos, y penicilinas y sulfonamidas. Este último hecho de la reducción de consumo, podría estar relacionado en parte con cambios en las tendencias de prescripción de los médicos y por otro lado al aumento de casos de resistencias bacterianas reportadas por el laboratorio clínico del hospital, lo que obligaría a los médicos al uso de antimicrobianos de mayor espectro.

Finalmente, al analizar conjuntamente en la misma gráfica, los consumos mensuales de los grupos de antimicrobianos en los tres años de estudio para determinar comportamientos repetitivos durante ciertos meses del año, se encontró que este tipo de tendencia se la encuentra en el grupo de aminoglucósidos, antifúngicos, nitrofuranos, sulfonamidas, cefalosporinas y macrólidos, lo cual se explicaría por el aumento de enfermedades que tienen mayor prevalencia en ciertas épocas del año, como enfermedades respiratorias en los meses fríos de diciembre a febrero, o enfermedades dermatológicas en los meses cálidos de julio a octubre.

Conclusión

Si bien es cierto, las DDD/(100 estancias-día año) no se ajustan a las dosis prescritas debido a que no toman en cuenta situaciones de dosificación especiales como reajuste de dosis en pacientes renales, hepáticos, obesos etc., si resulta una herramienta útil para analizar tendencias de consumo y permiten validar

estrategias implementadas para mejorar el uso de antimicrobianos tal como son las intervenciones farmacéuticas midiendo las DDD antes y luego de la implementación. Además, el uso de la metodología ATC DDD de la OMS, que usa valores de DDD estandarizados a nivel mundial, permitió comparar y visualizar la situación actual de consumo de antimicrobianos en el Hospital Luis G. Dávila, con otros estudios internacionales, aunque mediante este estudio se alienta a que otros hospitales de Ecuador, puedan realizar el mismo tipo de estudio para tener valores referenciales a nivel país.

Willington Montenegro A.

Análisis de tendencias de consumo de antimicrobianos por grupo terapéutico 2014 - 2016

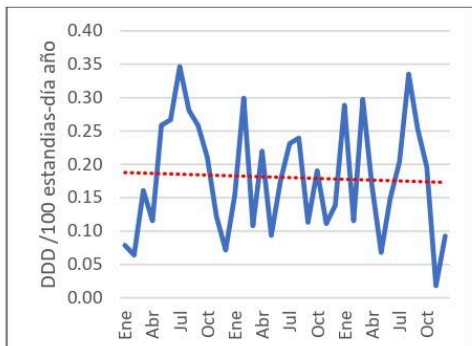


Gráfico 1. Tendencia de consumo aminoglucósidos 2014-2016

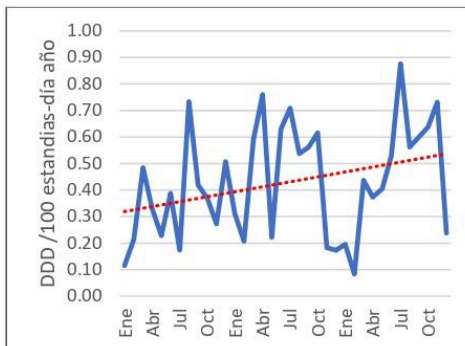


Gráfico 2 Tendencia de consumo antifúngicos 2014-2016

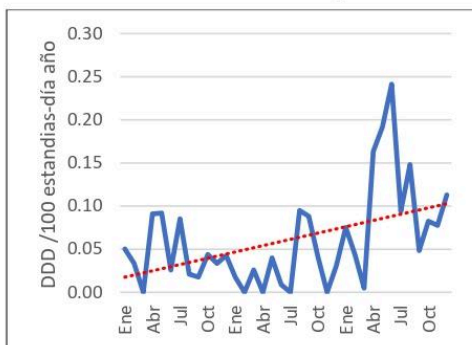


Gráfico 3. Tendencia de consumo antivirales 2014-2016

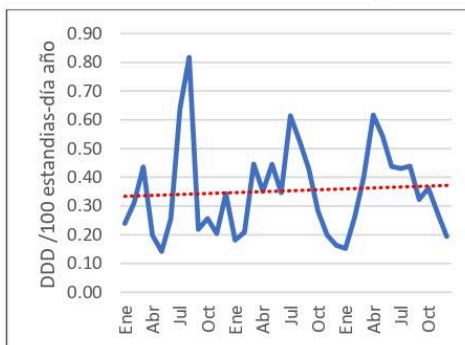


Gráfico 4. Tendencia de consumo carbapenémicos

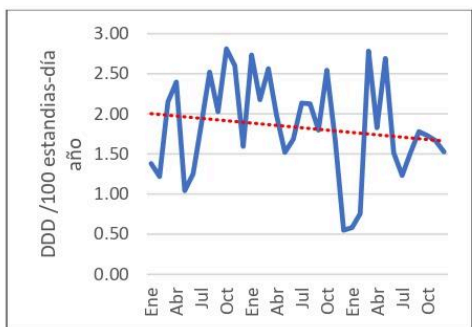


Gráfico 5. Tendencia de consumo cefalosporinas 2014-2016

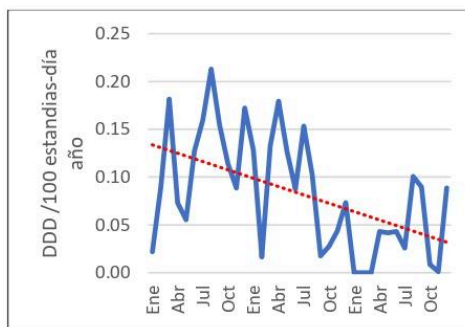


Gráfico 6. Tendencia de consumo glicopéptidos 2014-2016

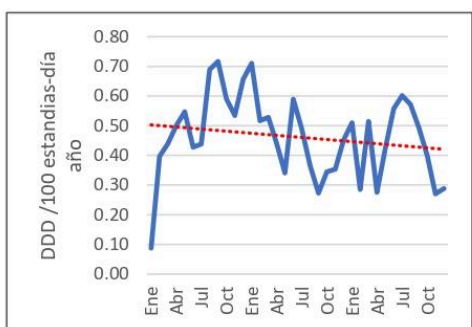


Gráfico 7. Tendencia de consumo de imidazoles 2014-2016

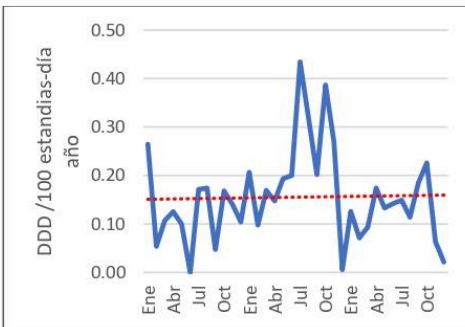


Gráfico 8. Tendencia de consumo de lincosamidas 2014-2016

Willington Montenegro A.

Análisis comparativo de consumo de antimicrobianos por grupo terapéutico 2014-2016

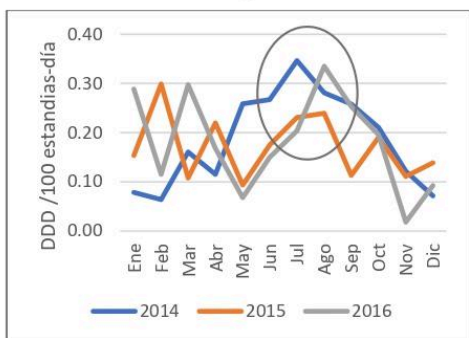


Gráfico 17. Análisis consumo de aminoglucósidos 2014-2016

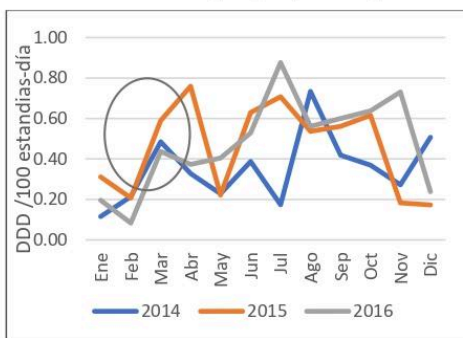


Gráfico 18. Análisis consumo de antifúngicos 2014-2016

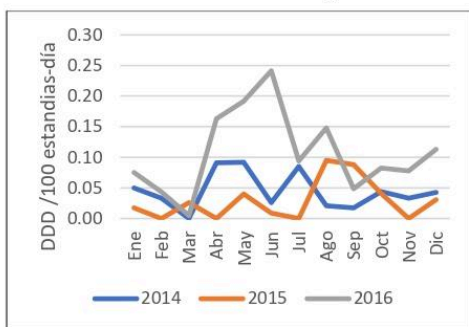


Gráfico 19. Análisis consumo de antivirales 2014-2016

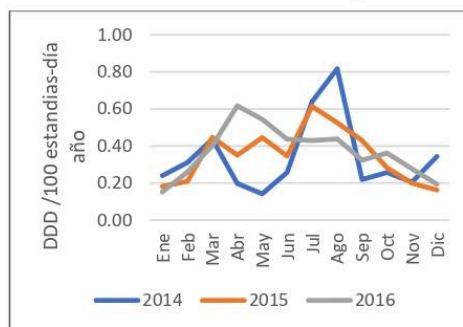


Gráfico 20. Análisis consumo de carbapenémicos 2014-2016

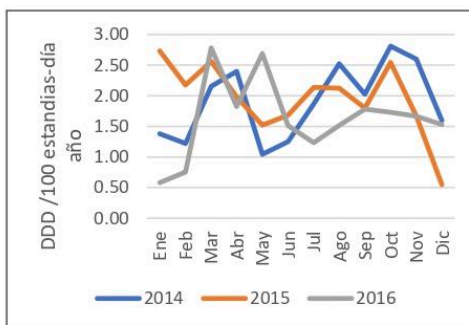


Gráfico 21. Análisis consumo de cefalosporinas 2014-2016

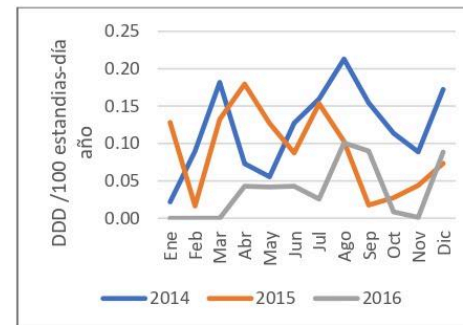


Gráfico 22. Análisis consumo de glicopéptidos 2014-2016

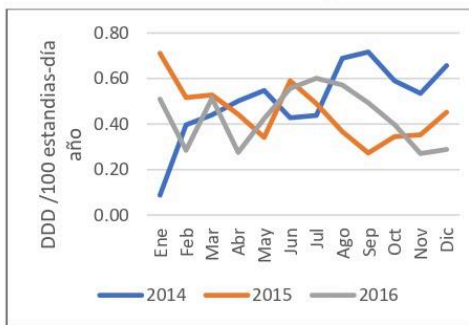


Gráfico 23. Análisis consumo de imidazoles 2014-2016

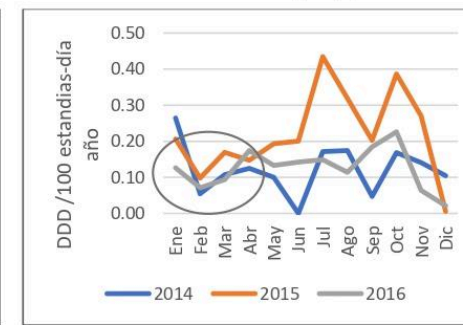


Gráfico 24. Análisis consumo de lincosamidas 2014-2016

Willington Montenegro A.

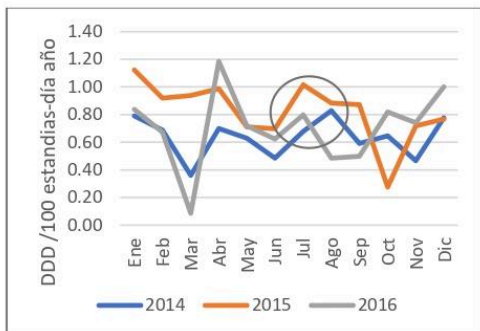


Gráfico 25. Análisis consumo de macrólidos 2014-2016

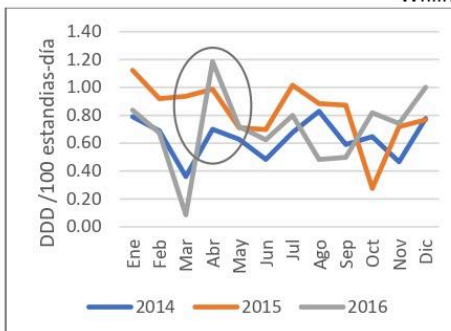


Gráfico 26. Análisis consumo de nitrofuranos 2014-2016

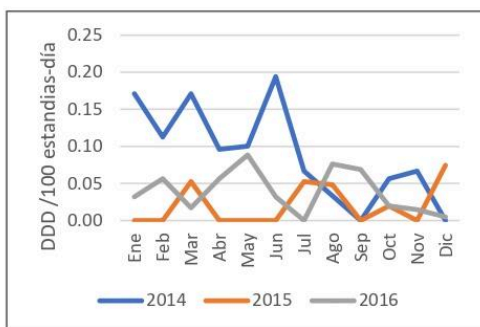


Gráfico 27. Análisis consumo de oxazolidinonas 2014-2016

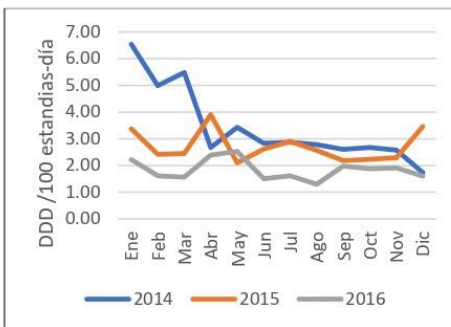


Gráfico 28. Análisis consumo de penicilinas 2014-2016

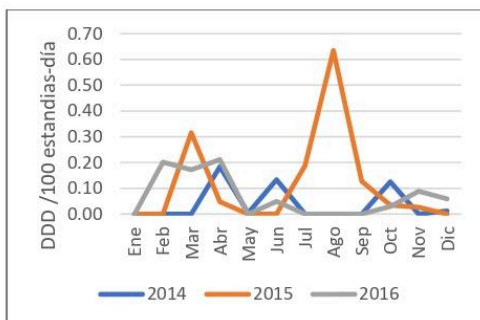


Gráfico 29. Análisis consumo de polimixinas 2014-2016

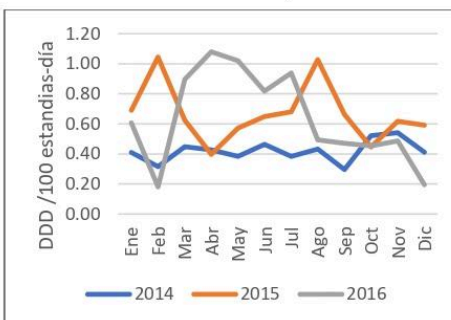


Gráfico 30. Análisis consumo de penicilinas 2014-2016

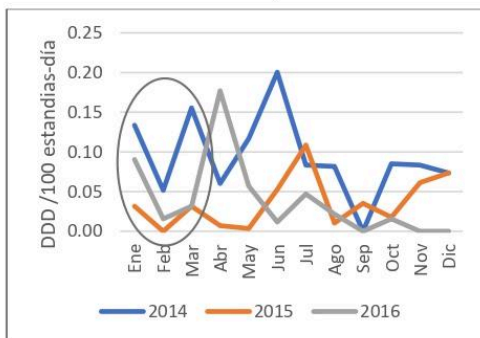


Gráfico 31. Análisis consumo de sulfonamidas 2014-2016

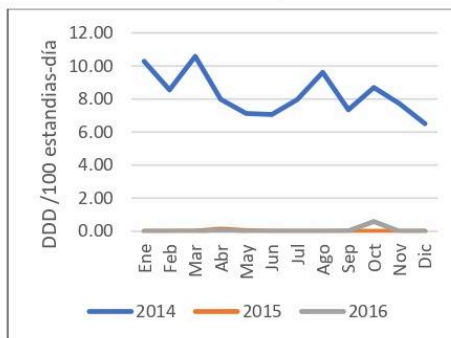


Gráfico 32. Análisis consumo de tetraciclinas 2014-2016

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. [Internet].; 2016 [Consultado 28 feb. 2024]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/255204/9789243509761-spa.pdf?sequence=1>
2. Norwegian Institute of Public Health. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [Internet]. [consultado 18 feb 2024]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
3. Bavestrello. Implementación de evaluación de PROA. Presentación power point de resultados de estudio DDD. Viña del Mar: Hospital Clínica Reñaca; 2017.
4. Fatma B, Safak K, Recep T, Serda G, Ozcan D, Saim D, et al. Analysis of antimicrobial consumption and cost in a teaching hospital. *Journal of Infection and Public Health*. 2014 Apr; 7(2):161-169. doi: [10.1016/j.jiph.2013.09.007](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2013.09.007)
5. Jabeen , Ullah , Khalid J, Samad Z. Estimating antibiotics consumption in a tertiary care hospital in Islamabad using a WHO's defined daily dose methodology. *Aric Journal*. 2023 Nov 23;2-12. doi: [10.1186/s13756-023-01311-2](https://doi.org/10.1186/s13756-023-01311-2)
6. Cabrera A S, Sosa L, Arteta Z, Seija V, Mateos S, Perna A, et al. Uso racional de antimicrobianos en el departamento. *Revista Chilena de Infectología*. 2012; 1(29):7-13. doi: [10.4067/S0716-10182012000100001](https://doi.org/10.4067/S0716-10182012000100001)
7. Collado R, Losa JE, Alvaro EA, Toro P, Moreno L, Perez M. Evaluación del consumo de antimicrobianos mediante DDD/100 estancias versus DDD/100 altas en la implantación de un Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos. *Quimioter*. 2015; 6(28):317-321.
8. Nebyu A, Dawit GW, Yohana HB. Antibiotic consumption study in two hospitals in Asmara from 2014 to 2018 using WHO's defined daily dose (DDD) methodology. *Plos One*. 2020 Jul 02; 15(7):1-11. doi: [10.1371/journal.pone.0233275](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233275)
9. Arup KM, Sushil S, Sumit R, Madhavrao C, Gaurav R, Srinivasa RK, et al. Defined Daily Dose (DDD): An Essential Metric in the Antimicrobial Stewardship Programmes (AMSPs) in the Healthcare Sector. *Journal of Antimicrobial Stewardship Practices and Infectious diseases JASPI*. 2023 Dec; 1(1):27-33.
10. Pérez Báez , Sierra Díaz D, Romero Rodríguez , Trujillo Rodríguez. Consumo de antibióticos en dos servicios hospitalarios. *Revista Electrónica Medimay*. 2020 Dec; 27(4):473-480.
11. Valles J, Fernández S, Cortés E, Morón A, Fondevilla E, Oliva JC, et al. Comparison of the defined daily dose and days of treatment methods for evaluating the consumption of antibiotics and antifungals in the intensive care unit. *Medicina Intensiva*. 2019 Jun 14;:294-300. doi: [10.1016/j.medin.2019.06.008](https://doi.org/10.1016/j.medin.2019.06.008)
12. Vega , Fontana , Iturrieta , Segovia , Rodríguez , Agüero. Consumo de antimicrobianos en la Unidad de Terapia Intensiva. *Revista Chilena de Infectología*. 2015; 32(3):259-265. doi: [10.4067/S0716-10182015000400001](https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000400001)

13. Först , De Con K, Weber N, Bordé , Querbach , Kleideiter , et al. Validation of adapted daily dose definitions for hospital antibacterial drug use evaluation: a multicentre study. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2017 Oct 10; 79(2):2931-2937. doi: [10.1093/jac/dkx244](https://doi.org/10.1093/jac/dkx244)



Letermovir como profilaxis y tratamiento de citomegalovirus en niños sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, experiencia de un único centro pediátrico

Letermovir as Prophylaxis and Treatment of Cytomegalovirus in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Experience from a Single Pediatric Center.

Testard Juliana 1 , Julia Analia 2 , Grosso Carla 1 , Figueroa Turienzo Carlos 3

jutestard3@gmail.com

1. Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Argentina.
2. Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Argentina.
3. Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Argentina.

Resumen

La infección por Citomegalovirus (CMV) es una complicación frecuente en pacientes receptores de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), asociándose con mayor morbi-mortalidad. Letermovir fue aprobado por FDA para profilaxis de CMV en pacientes adultos receptores de TCPH seropositivos. Hay limitada información en pediatría. El objetivo del trabajo fue evaluar el uso de letermovir para profilaxis y tratamiento de la infección por CMV en receptores de TCPH, pediátricos seropositivos.

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de un único centro, desde abril de 2020 a diciembre de 2022 en 4 pacientes de 1 a 13 años que se sometieron a un TCPH alogénico y recibieron letermovir.

Resultados: En 1 paciente letermovir se utilizó como profilaxis secundaria y en 3 pacientes se utilizó como tratamiento combinado, asumiendo refractariedad clínica, con los antivirales convencionales. Las dosis utilizadas fueron de 6 a 13 mg/kg/día. Solo el paciente que utilizó letermovir como profilaxis secundaria no fue para reactivo CMV, mientras que en los 3 pacientes en los que se utilizó como tratamiento, se logró negativizar y/o disminuir la carga viral pero no se evitó la reactivación posterior. Esto es coincidente en todos los casos con el aumento de la inmunosupresión. La administración fue bien tolerada sin efectos adversos de relevancia.

Conclusiones: Si bien la serie de casos presentada tiene un N muy acotado, los datos evidencian que es posible un cambio en la evolución y manejo de la infección por CMV, ya sea como profilaxis o tratamiento en los pacientes refractarios a tratamientos habituales. Son necesarios más estudios para confirmar seguridad, dosificación y eficacia de letermovir en niños.

Palabras Claves: Letermovir, CMV, profilaxis, niños

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) infection is a frequent complication in patients receiving Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), this is associated with greater morbidity and mortality. Letermovir was approved by the FDA for CMV prophylaxis in seropositive adult HSCT recipients. There is limited information in pediatrics. The aim was to evaluate the use of letermovir for prophylaxis and treatment of CMV infection in HIV-positive pediatric HSCT recipients.

Single-center, retrospective, descriptive, observational study from April 2020 to December 2022 in 4 patients aged 1 to 16 years who underwent allogeneic HSCT.

Results: In 1 patient letermovir was used as prophylaxis and in 3 patients it was used as a combination treatment, assuming clinical refractoriness, with foscarnet, ganciclovir or valganciclovir. The doses used were 6 to 13 mg/kg/day. The patient who used letermovir as prophylaxis was not CMV reactive, while in the 3 in which it was used as treatment, the viral load was negativized and/or decreased but subsequent reactivation was not prevented, this coincided with the increase in immunosuppression. The administration was well tolerated without relevant adverse effects.

Conclusions: Although the series of cases presented is very small, the data show that a change in the evolution and management of CMV infection is possible, either as prophylaxis or treatment in patients refractory to usual treatments.

More studies are necessary to confirm the safety, dosage and effectiveness of letermovir in children.

Keywords: Letermovir, CMV, prophylaxis, children

Introducción

La infección por Citomegalovirus (CMV) es una complicación frecuente en pacientes que reciben un Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) (1; 2). Se asocia con una mayor morbi-mortalidad, pudiendo progresar a enfermedad con compromiso de órganos como coriorretinitis, neumonía y compromiso digestivo (3; 4). En la mayoría de los casos los pacientes presentan una reactivación previa.

La profilaxis con los agentes antivirales comúnmente utilizados, ganciclovir, valganciclovir y foscarnet tiene un uso limitado debido a su toxicidad hematológica y renal respectivamente (5). Como tratamiento anticipado (preemptive therapy) el estándar actual es la pesquisa de CMV mediante PCR (Polymerase Chain Reaction) bisemanal.

Se identifican tres factores de riesgo independientes para la reactivación de CMV: disparidad en el status serológico entre donante y receptor, Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) en tratamiento con corticoides y uso de donantes no relacionados, donantes con mismatch o sangre de cordón umbilical (4; 6). Esto categoriza a los pacientes con mayor riesgo de reactivación de CMV.

Letermovir es un inhibidor del complejo de ADN terminasa de CMV que ha sido aprobado por FDA (Food and Drug Administration) para profilaxis de infección por CMV en pacientes adultos receptores de TCPH seropositivos (7). Sus grandes ventajas son la baja incidencia de efectos adversos de importancia y la administración previa al engraftment, ya que no produce toxicidad hematológica (8; 9).

Hay limitada información sobre su uso en pacientes pediátricos, respecto a eficacia, seguridad y efectos adversos en su administración.

Esta serie de casos tiene como objetivo describir la experiencia del uso "off label" de letermovir como profilaxis y tratamiento de la infección por CMV en receptores pediátricos de TCHP, en un hospital pediátrico de alta complejidad.

Pacientes y métodos

El siguiente fue un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo en un único centro que incluyó a niños y adolescentes, menores de 18 años, seropositivos para CMV, que se sometieron a un TCPH alogénico entre abril de 2020 y diciembre de 2022 y recibieron letermovir.

La unidad de Trasplante de Médula Ósea del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan es uno de los centros de trasplante pediátrico más grandes de Argentina, realizando entre 30 y 35 trasplantes alogénicos al año para indicaciones estándares en enfermedades malignas y no malignas. Los regímenes de acondicionamiento

siguen las recomendaciones de los registros y grupos de estudio internacionales para cada enfermedad. Como profilaxis para EICH se utiliza metotrexato y tacrolimus (FK) o ciclosporina A (CYA) en la gran mayoría de los pacientes, y para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped aguda o crónica se siguen las recomendaciones del Grupo Europeo de Trasplante (EBMT). Se realiza monitoreo terapéutico de fármacos como CYA, FK, sirolimus, voriconazol y posaconazol, entre otros. Antes del trasplante, tanto el receptor como el donante son examinados para determinar el estatus serológico de ambos. Se realiza PCR cuantitativa de CMV en plasma en forma bisemanal desde el inicio del acondicionamiento como tratamiento anticipado (preemptive therapy).

Letermovir se inició como profilaxis secundaria por vía oral en pacientes con PCR negativa o como tratamiento combinado con foscarnet, ganciclovir o valganciclovir, asumiendo refractariedad clínica ante la imposibilidad de controlar la carga viral de CMV. La dosificación se basó en la edad, el peso corporal y el uso concomitante de ciclosporina (10; 11; 12; 13). Los pacientes que pesaban > 30 kg recibieron dosis para adultos de 480 mg, los pacientes que pesaban entre 30 kg y 18 kg recibieron dosis reducidas del 50 % para adultos (240 mg), los pacientes que pesaba <18 kg recibieron el 25 % de la dosis para adultos (120 mg); obteniendo un rango de dosis entre 6 a 13 mg/kg/día, con una media de 8,5 mg/kg/día. En pacientes que recibieron ciclosporina concomitante, la dosis de letermovir se redujo en un 50%.

Para el análisis se obtuvieron en cada paciente las siguientes características: sexo, edad y peso al momento del trasplante, enfermedad de base, estatus serológico para CMV de donante y receptor, tipo de trasplante, aparición y tratamiento de EICH con esteroides, inicio y duración del tratamiento con letermovir y motivo de la interrupción del tratamiento, valor de carga viral en plasma al inicio del tratamiento y también se registraron los efectos adversos atribuidos al letermovir.

En el análisis descriptivo se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

- 1) Reactivación de CMV que obligó a la suspensión de Letermovir en pacientes que recibían profilaxis secundaria e inicio de tratamiento con foscarnet o ganciclovir
- 2) Utilidad de letermovir en el tratamiento combinado con foscarnet, ganciclovir o valganciclovir en pacientes con refractariedad clínica a estos antivirales
- 3) Evaluar efectos adversos.
- 4) Determinar una adecuada dosis pediátrica.

Resultados

Se administro letermovir en 4 pacientes; mediana de edad 8 años [rango 1 - 16 años], mediana de peso corporal 15 Kg [rango 10 - 37 kg] que lo recibieron después del TCPH como profilaxis secundaria debido a su alto riesgo de desarrollar reactivación de CMV nuevamente o como tratamiento combinado con otro

antiviral por refractariedad clínica con aumento del número de copias de CMV a pesar del tratamiento estándar.

Los datos demográficos y clínicos relevantes de los pacientes se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos relevantes de los pacientes

Edad	13	7	9	1
Peso	30	16	14	10
Sexo	M	M	F	M
Diagnóstico	LLA 2RC	LLA pre B 3RC	SMD monosomía 7	Enf. Granulomatosa Crónica
Serología CMV D/R	-/+	+/+	+/+	-/+
Tipo TCPH	No familiar	Haploidentico	No familiar	No familiar
Acondicionamiento	ICT 12 Gy Etoposido 60 mg/kg Timoglobulina 7.5 mg/kg	Timoglobulina 5 mg/kg Fludarabina 160 mg/m2 Tiotepa 10 mg/Kg Melfalán 140 mg/m2 Rituximab 200 mg/m2	Busulfan 272 mg Ciclofosfamida 2520 mg Melfalan 115 mg Timo 150 mg	Busulfan 160 mg Fludarabina 64 mg Timoglobulina 75 mg
Profilaxis EICH	Tacrolimus + metotrexato x 4 dosis	Depleción ex vivo de linfocitos T micofenolato /tacrolimus (por recuento en el producto de linfocitos	Tacrolimus + metotrexato x 4 dosis	Ciclosporina + metotrexato x 4 dosis

		alfa/beta de 3,4 x10 ⁴ cel/kg)		
EICH agudo	Grado II	Grado II refractario	Grado III refractario	Grado II refractario
Carga viral al inicio de Letemovir	Carga viral neg.	12320 copias/mL	8880 copias/mL	2632 copias/mL
Tratamiento previo al inicio de letermovir	5 semanas de foscarnet	2 semanas de foscarnet y 2 semanas de ganciclovir	5 semanas de ganciclovir y 4 semanas de foscarnet	6 semanas de foscarnet
Indicación de Letermovir	Profilaxis	Tratamiento combinado con ganciclovir	Tratamiento combinado con foscarnet	Tratamiento combinado con foscarnet
Dosis de letermovir	240 mg	120 mg	120 mg	60 mg

Los 4 pacientes desarrollaron EICH aguda (3 de los cuales resultaron refractarios a corticoides).

En 3 pacientes se inició letermovir entre el día + 19 y + 23 post TCPH. Un paciente lo inició en el día + 48 post TCPH.

En 1 paciente se administró como profilaxis secundaria para CMV directamente, luego de haber negativizado la carga viral con el tratamiento con foscarnet y continuó sin presentar nueva reactivación hasta fallecer por un Síndrome linfoproliferativo.

En los 3 restantes se administró como tratamiento combinado con otros antivirales, ante la imposibilidad de negativizar las cargas virales y asumiendo refractariedad clínica a los tratamientos habituales.

Estos también continuaron luego con letermovir como profilaxis secundaria, aunque no se evitaron nuevas reactivaciones, coincidentes con el inicio de corticoides como tratamiento de EICH, en las cuales se suspendió letermovir y se continuó el tratamiento con antivirales habituales.

Letermovir se administró vía oral en todos los casos, en 3 pacientes los comprimidos se dispersaron en 10 mL de agua y se administraron por sonda nasogástrica o vía oral. En el otro no hubo necesidad de fraccionar la dosis.

En ninguno de los pacientes hubo interrupción del tratamiento con letermovir debido a eventos adversos en desarrollaron enfermedad por CMV.

Discusión

Los aumentos transitorios en la carga viral de CMV en plasma no fueron infrecuentes durante el tratamiento con letermovir, se observó en 3 de los 4 pacientes. Estos pacientes cursaban con EICH aguda refractaria en tratamiento con esteroides y drogas de segunda línea. La aparición de EICH es un factor de riesgo descripto para el desarrollo de la reactivación del CMV (13; 14; 15). Styczynski et al, en un estudio observacional retrospectivo multicéntrico iniciado por el EBMT (Grupo Europeo de Trasplante), informaron una incidencia de reactivaciones por CMV en pacientes (adultos y niños) con profilaxis con letermovir de aproximadamente el 10%.

En nuestra muestra de pacientes asumidos con refractariedad clínica, letermovir sumado a los antivirales convencionales, logró controlar la carga viral de CMV. Hay poca información sobre el tratamiento combinado con letermovir, frente a refractariedad clínica contra otros antivirales habituales o de profilaxis secundaria en niños (16; 17; 18). En el momento de escribir este artículo, letermovir está aprobado para la profilaxis, de la reactivación del CMV únicamente en adultos (14; 16) y la aprobación de ésta indicación en pacientes pediátricos está pendiente hasta que se completen ensayos de búsqueda de dosis pediátrica en curso.

Encontramos que el letermovir fue muy bien tolerado, no hubo interrupciones del tratamiento debido a efectos adversos. Esta observación está en línea con informes anteriores sobre el uso de letermovir en pacientes pediátricos, donde letermovir provocó solamente reacciones adversas comunes y leves como náuseas y vómitos (13; 16) o deterioro leve de la función hepática (13; 18) pero no provocó la interrupción del tratamiento. Incluso el uso prolongado de letermovir fue bien tolerado en nuestra cohorte.

Una limitación de este estudio es el tamaño de la muestra muy acotada y la falta de un grupo control que reciba tratamiento anticipado (preemptive therapy) habitual contra CMV. Por lo tanto, del estudio no se pueden derivar análisis estadísticos sobre eficacia y seguridad. Hasta la fecha, hay informes limitados sobre el uso de letermovir en niños (16; 27; 29; 34; 35) con tamaños de muestras en general muy pequeñas, lo que subraya la necesidad de realizar un mayor análisis respecto de la profilaxis con letermovir o el tratamiento combinado en niños.

Conclusiones

Si bien la serie de casos presentada tiene un N muy acotado, los datos evidencian que es posible un cambio en la evolución y manejo de las infecciones por CMV, ya sea como profilaxis o tratamiento en los pacientes refractarios a tratamientos habituales.

Son necesarios estudios prospectivos más amplios para confirmar la seguridad, dosificación, administración y eficacia de letermovir en niños sometidos a TCPH.

Bibliografía

1. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, Hubacek P, Navarro D, Cordonnier C, Ward KN. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7) *Lancet Infect Dis.* 2019;19:e260–e272. doi: 10.1016/s1473-3099(19)30107-0.
2. Solano C, Vázquez L, Giménez E, de la Cámara R, Albert E, Rovira M, Espigado I, Calvo CM, López-Jiménez J, Suárez-Lledó M, et al. Cytomegalovirus DNAemia and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: analysis from the Spanish hematopoietic transplantation and cell therapy group. *Am J Transplant.* 2021;21:258–271. doi: 10.1111/ajt.16147.
3. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, Green JS, Saad A, Antin JH, Savani BN, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood.* 2016;127:2427–2438. doi: 10.1182/blood-2015-11-679639.
4. Zöllner SK, Herbrüggen H, Kolve H, Mihailovic N, Schubert F, Reicherts C, Rössig C, Groll AH. Cytomegalovirus retinitis in children and adolescents with acute leukemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2019;21:e13089. doi: 10.1111/tid.13089.
5. Wattles BA, Kim AJ, Cheerva AC, Lucas KG, Elder JJ. Cytomegalovirus treatment in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39:241–248. doi: 10.1097/mp.0000000000000730.
6. George B, Pati N, Gilroy N, Ratnamohan M, Huang G, Kerridge I, Hertzberg M, Gottlieb D, Bradstock K. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and pre-emptive therapy. *Transpl Infect Dis.* 2010;12:322–329. doi: 10.1111/j.1399-3062.2010.00504.x.

7. Goldner T, Hewlett G, Ettischer N, Ruebsamen-Schaeff H, Zimmermann H, Lischka P. The novel anticytomegalovirus compound AIC246 (Letermovir) inhibits human cytomegalovirus replication through a specific antiviral mechanism that involves the viral terminase. *J Virol.* 2011;85:10884–10893. doi: 10.1128/jvi.0526511.
8. Ljungman P, Schmitt M, Marty FM, Maertens J, Chemaly RF, Kartsonis NA, Butterson JR, Wan H, Teal VL, Sarratt K, et al. A mortality analysis of letermovir prophylaxis for cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive recipients of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2020;70:1525–1533. doi: 10.1093/cid/ciz490.
9. Marty FM, Ljungman PT, Chemaly RF, Wan H, Teal VL, Butterson JR, Yeh WW, Leavitt RY, Badshah CS. Outcomes of patients with detectable CMV DNA at randomization in the phase III trial of letermovir for the prevention of CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Transplant.* 2020;20:1703–1711. doi: 10.1111/ajt.15764.
10. Merck Sharp & Dohme LLC: Letermovir treatment in pediatric participants following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) (MK-8228-030). [Internet]. [consultado 3 nov 2022]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT****03940586?term=NCT****03940586&draw=2&rank=1
11. Galaverna F, Baccelli F, Zama D, et al. Letermovir for cytomegalovirus infection in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a real-life study by the Infectious Diseases Working Group of Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology (AIEOP). *Bone Marrow Transplant.* 2024 Jan 25. doi:10.1038/s41409-024-02209-2.
12. Körholz KF, Füller MA, Hennies M, et al. Letermovir for prophylaxis and pre-emptive therapy of cytomegalovirus infection in paediatric allogeneic haematopoietic cell transplant patients. *Paediatr Drugs.* 2023;25(2):225-232. doi:10.1007/s40272-022-00547-6.
13. Cheng CN, Li SS, Yeh YH, Shen CF, Chen JS. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus reactivation in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation: A single-institute experience in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2022 Apr;55(2):323-327. doi: 10.1016/j.jmii.2022.01.002. PMID: 35241378.
14. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, Haider S, Ullmann AJ, Katayama Y, Brown J, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2017;377:2433–2444. doi: 10.1056/NEJMoa1706640.

15. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. *J Infect Dis.* 1986;153:478–488. doi: 10.1093/infdis/153.3.478.
16. Styczynski J, Tridello G, Xhaard A, Medinger M, Mielke S, Taskinen M, Blijlevens N, Rodriguez MAB, Solano C, Nikolousis E, et al. Use of letermovir in off-label indications: infectious diseases working party of European society of blood and marrow transplantation retrospective study. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:1171–1179. doi: 10.1038/s41409-020-01166-w.
17. Chiereghin A, Belotti T, Borgatti EC, Fraccascia N, Piccirilli G, Fois M, Borghi M, Turello G, Gabrielli L, Masetti R, et al. Off-label use of letermovir as pre-emptive anti-cytomegalovirus therapy in a pediatric allogeneic peripheral blood stem cell transplant. *Infect Drug Resist.* 2021;14:1185–1190. doi: 10.2147/idr.S296927.
18. Strenger V, Sperl D, Kubesch K, Donnerer J, Schwinger W, Zach K, Lackner H, Benesch M. Letermovir in paediatric HSCT recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:2820–2821. doi: 10.1093/jac/dkz218.



Gestión de los stakeholders: Una aplicación en el ámbito de la farmacia hospitalaria

Stakeholder management: An application in the field of hospital pharmacy

Julia González

Hospital Italiano Buenos Aires, Argentina

juliasoledadgonzalez@gmail.com

Resumen

La gestión de stakeholders en la farmacia hospitalaria implica identificar y gestionar las relaciones con las diversas partes interesadas que pueden influir o ser afectadas por las actividades de la farmacia. En este contexto, los stakeholders pueden incluir médicos, enfermeros, pacientes y proveedores de insumos médicos. La farmacia hospitalaria articula esta gestión al considerar las necesidades y expectativas de cada stakeholder, comunicarse de manera efectiva y colaborar para alcanzar objetivos comunes, como mejorar la calidad de la atención al paciente y optimizar los recursos disponibles. Este enfoque es fundamental para garantizar una atención integral y de alta calidad en el entorno hospitalario.

Palabras clave: Gestión de stakeholders, Farmacia hospitalaria, Insumos médicos, Calidad de atención

Summary:

Stakeholder management in hospital pharmacy involves identifying and managing relationships with the various stakeholders who may influence or be affected by pharmacy activities. In this context, stakeholders can include physicians, nurses, patients, and medical supplies providers. Hospital pharmacy articulates this management by considering the needs and expectations of each stakeholder, communicating effectively, and collaborating to achieve common goals such as improving patient care quality and optimizing available resources. This approach is essential for ensuring comprehensive and high-quality care in the hospital setting.

Keywords: Stakeholder management, Hospital pharmacy, Medical supplies, Quality of care.

Introducción

El término stakeholders, o "interesados" en español, se utiliza por primera vez por Freeman, para referirse a "quienes afectan o son afectados por las actividades de una organización". La gestión de stakeholders en la farmacia hospitalaria es una metodología que se enfoca en identificar, analizar y gestionar las relaciones con los diferentes actores involucrados en el entorno de la farmacia hospitalaria. Esto incluye tanto a las personas como a las organizaciones que tienen un interés, influencia o impacto en las operaciones y decisiones de la farmacia, así como en la calidad de la atención al paciente. Los stakeholders pueden incluir médicos, enfermeros, técnicos, proveedores de medicamentos e insumos médicos, entre otros. La farmacia hospitalaria articula la gestión de stakeholders al identificar a estos diferentes actores y gestionar las relaciones con ellos de manera que se satisfagan las necesidades de todas las partes involucradas. Esto implica una comunicación efectiva, la consideración de las preocupaciones y expectativas de cada stakeholder, y la colaboración para alcanzar objetivos comunes, como mejorar la calidad de la atención al paciente y optimizar los recursos disponibles. El objetivo de esta comunicación breve es analizar la gestión de los interesados realizada por el farmacéutico hospitalario la elevada demanda del insumo "apósitos de algodón y gasa a granel". Se eligió este insumo ya que puede permitir un análisis detallado de su utilidad, en el contexto hospitalario, ofreciendo recomendaciones y orientaciones prácticas para los profesionales de la salud y la farmacia hospitalaria. La justificación de este estudio radica en su importancia para contar con una herramienta de gestión eficaz para detectar problemas y soluciones. Se utiliza un diseño no experimental, transversal y descriptivo.

Presentación de lo observado

Se observó un alto consumo del insumo "apósitos a granel" en relación a las prácticas realizadas en la clínica, lo que llevó a que el farmacéutico hospitalario considerara la herramienta gestión de los stakeholders para el análisis. Durante el desarrollo de este estudio, se utilizaron las siguientes metodologías: 1. Se realizaron entrevistas no estructuradas a *stakeholders*: enfermeros, personal de intendencia, mucamas, médicos infectólogos, enfermeras especialistas en infectología, técnicos del servicio de farmacia, pacientes.

Las entrevistas fueron estructuradas y se llevaron a cabo en un período de dos semanas. Todos los actores clave, fueron entrevistados en un mismo periodo para asegurar la coherencia en la información recopilada. Se desarrolló un plan de trabajo que incluyó la recopilación de datos, las entrevistas y la revisión documental. El objetivo era seguir un enfoque sistemático y organizado para obtener información completa y precisa sobre el uso de los apósitos en el entorno hospitalario. La elección de la herramienta de gestión de stakeholders se basó en su idoneidad para el objetivo del estudio, que era identificar necesidades y prácticas relacionadas con el uso de apósitos a granel en la farmacia hospitalaria.

A través de estas entrevistas, se logró determinar los siguientes usos del insumo en los servicios analizados: A- Curaciones de pacientes. B- Higiene de pacientes. C- Limpieza general. 2. Se llevó a cabo una revisión documental que incluyó: A - Utilización del Sistema de información del hospital. B- Revisión del manual de prevención de Infecciones nosocomiales. Después del análisis de la documentación y los datos informáticos, se identificó una discrepancia entre las prácticas de limpieza, donde la intendencia de la clínica utiliza apósitos a granel, y las recomendaciones establecidas en el manual de prevención de infecciones nosocomiales, que sugiere el uso de trapo rejilla.

Discusión

El concepto de gestión de interesados está ampliamente desarrollado en el campo de la ingeniería y de la administración de empresas, pero hay poco desarrollo de este tema en la gestión de la salud. Algunas aplicaciones de la gestión de stakeholders en la farmacia hospitalaria que podemos mencionar son: gestión de material biomédico y medicamentos y colaboración con profesionales de la salud. El análisis realizado, llevo a la detección de la discrepancia del proceso de limpieza comparado con el procedimiento recomendado en el manual de control de infecciones. Gracias a la metodología usada, el farmacéutico hospitalario logro analizar y comparar el uso de trapo rejilla y apósitos a granel no estériles en el proceso de limpieza, se vería afectada la gestión de los residuos disminuyendo el costo del tratamiento de los residuos, y generando un cuidado del medio ambiente, dado a que los trapos rejillas son reutilizables y los apósitos a granel son insumos de único uso. La implementación de la herramienta de gestión de stakeholders ha permitido establecer relaciones efectivas y de cooperación con los diferentes actores involucrados en el proceso, como el servicio de enfermería, el servicio de intendencia y el servicio de control de infecciones. El farmacéutico hospitalario desempeña un papel crucial en la optimización de recursos a través de la revisión de procesos y la gestión de los stakeholders. La implementación del proceso de limpieza basado en el manual de infectología, impulsada por el farmacéutico, puede generar ahorros económicos y cuidados en el medio ambiente.

