



## **Estudio observacional retrospectivo de medicamentos incorporados en el Listado de Medicamentos Esenciales del Hospital de Clínicas, en el período 2019-2021**

**Tutores a cargo del proyecto:** *Ayudantes Dres. Santiago Cabral y Maite Inthamoussu. Asistente Dr. Federico Garafoni, Prof. Adj. Dra. Stephanie Viroga.*

### **Estudiantes:**

Facundo Lorenzo  
Cristhian Lopez  
Mateo Malcuori,  
Leandro Márquez  
Güendy Niquichenco

Curso Metodología Científica II - 2021, Grupo: 58  
Facultad de Medicina  
Universidad de la República  
Departamento de Farmacología y Terapéutica

Registro en Comisión Nacional de Ética en Investigación: **N° 4151999**  
Aprobado por Comité de Ética de la Investigación del Hospital de Clínicas: **14 de julio de 2021**

## ÍNDICE

---

<b>1. Resumen</b>	<b>3</b>
<b>2. Palabras clave</b>	<b>4</b>
<b>3. Introducción</b>	<b>5</b>
<b>4. Objetivos</b>	<b>10</b>
Objetivo general	10
Objetivos específicos	10
<b>5. Metodología</b>	<b>10</b>
<b>6. Resultados</b>	<b>12</b>
Bevacizumab	12
Hierro carboximaltosa	17
<b>7. Discusión</b>	<b>18</b>
<b>8. Conclusiones y Perspectivas</b>	<b>20</b>
<b>9. Bibliografía</b>	<b>21</b>
<b>10. Agradecimientos</b>	<b>23</b>
<b>11. Anexos</b>	<b>24</b>
Anexo 11.1	24
Anexo 11.2	25
Anexo 11.3	26
Anexo 11.4	27
Anexo 11.5	28
Anexo 11.6	29
Anexo 11.7	30

## 1. Resumen

---

Desde principios del siglo XXI, Uruguay comenzó a implementar en la mayoría de los hospitales un Comité de Farmacoterapéutica para regular, entre otras funciones, la creación y constante actualización de los Listados de Medicamentos Esenciales (LIME) de cada institución, en función del listado nacional de medicamentos (Formulario Terapéutico de Medicamentos en Uruguay, “FTM”) y de las patologías más prevalentes en cada centro.

Luego de la incorporación de un fármaco en el LIME de una institución, resulta imprescindible realizar un seguimiento de su comportamiento en dicha población, valorando aspectos como efectividad, seguridad y condiciones de uso. Esto denota la necesidad imperiosa de valorar el medicamento en condiciones reales, para lo cual se pueden emplear diferentes metodologías de estudio.

El objetivo del presente trabajo fue realizar el seguimiento de la incorporación de bevacizumab y carboximaltosa férrica en el LIME del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela en los años 2019-2020, en condiciones de uso *off-label* para la retinopatía diabética e insuficiencia cardíaca, respectivamente.

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de consecuencias prácticas. Las variables primarias consistieron en: cambios de la agudeza visual en bevacizumab y los cambios en la clase funcional de la insuficiencia cardíaca según la clasificación de la New York Heart Association (NHYA) para carboximaltosa férrica. Los eventos adversos monitorizados fueron: diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos en bevacizumab, y cefalea, mareos, náuseas e hipertensión en carboximaltosa férrica.

Se observó que ninguno de los fármacos cumplió con los criterios de uso recomendado. No se observaron cambios significativos en la agudeza visual en los usuarios que recibieron bevacizumab. En los usuarios que recibieron carboximaltosa férrica existieron importantes limitantes en la obtención de datos, lo cual dificultó el cumplimiento del objetivo planteado.

Las conclusiones principales de este trabajo afirman la necesidad de implementar y fortalecer las buenas prácticas clínicas y generar un plan de seguimiento terapéutico para los fármacos incorporados.

### Abstract:

Since the beginning of the XXI century, Uruguay has implemented in the majority of its hospitals a Pharmacy and Therapeutics Committee to regulate, among other functions, the creation and constant actualization of the List of Essential Medicines (LIME) of every institution, in function of the listing

of essential drugs (Therapeutic Formulary of Drugs in Uruguay, 'FTM') and the most prevalent pathologies of their users.

After the incorporation of a drug in the LIME of an institution, it's essential to perform a follow-up of its behaviour in said population, assessing aspects such as effectiveness, safety, and terms of use. This denotes the imperious necessity of studying the drug in real conditions, for which different methodologies of study can be used.

The objective of this study was to perform a follow-up of the incorporation of bevacizumab and ferric carboxymaltose in the LIME of the Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela between the years 2019-2020, in an off-label term of use to treat diabetic retinopathy and heart failure, respectively.

This work performed an observational retrospective study of practical consequences. The primary variables were: changes in the visual acuity in bevacizumab and the changes in the functional class of the heart failure according to the classification of the New York Heart Association (NHYA) in ferric carboxymaltose. The adverse events monitorized were: diarrhea, abdominal pain, nausea, and vomit in bevacizumab and headaches, dizziness, nausea and hypertension in ferric carboxymaltose.

It was observed that none of the drugs fulfilled the criteria of recommended use. There weren't any significant changes in visual acuity in the users that received bevacizumab.

In the users that received ferric carboxymaltose existed important limitants in the obtention of data, which diffculted the fulfillment of the proposed objective.

The primary conclusions of this work claim the necessity of implement and strengthen the good clinical practices and generate a therapeutic follow-up plan to the incorporated drugs.

## **2. Palabras clave**

---

Comité de Farmacoterapéutica - Listado de medicamentos esenciales - Estudios de utilización de medicamentos - Hospital de Clínicas - Bevacizumab - Carboximaltosa férrica.

### 3. Introducción

---

Los prestadores de salud tienen a disposición de los prescriptores un grupo de medicamentos que permiten prevenir y/o tratar las patologías más prevalentes de sus usuarios. Estos medicamentos forman parte de un listado de medicamentos institucional (LIME) seleccionados en base a su eficacia, seguridad, conveniencia y costo, de forma que la libertad de prescripción se restringe a un grupo de medicamentos que poseen el mejor perfil beneficio/riesgo entre todas las opciones disponibles en el mercado (1).

Estos listados no son estáticos, progresivamente se ajustan a la realidad de la población de usuarios y se incorporan nuevos medicamentos cuando la incidencia o prevalencia de alguna patología aumenta, o se encuentran disponibles opciones farmacológicas que pueden representar una innovación terapéutica, y por su perfil beneficio/riesgo se justifique su incorporación. Idealmente la confección de estos listados está a cargo de un Comité de Farmacoterapéutica (CFT) (1).

La incorporación de los medicamentos por parte del Comité de Farmacoterapéutica al LIME puede surgir mediante solicitud de los profesionales de la salud de las distintas especialidades hospitalarias, mediante auditorías de historias clínicas, extracción y análisis de registros de dispensación de medicamentos en farmacia, estudios de utilización de medicamentos, elaboración de guías de práctica clínica, entre otros (1,2).

Los Comités de Farmacoterapéutica surgen en Suecia a mediados de los años sesenta como consecuencia del rápido progreso de la farmacología clínica y la necesidad de realizar un seguimiento de los fármacos una vez incorporados a las prestaciones. A partir de ese momento, dichos comités se empezaron a implementar a nivel hospitalario en otros países europeos, tales como Dinamarca, Finlandia y Noruega, expandiéndose más tarde a la mayor parte del mundo (3).

La necesidad de realizar un seguimiento activo de los fármacos surge a partir de la observación de varios casos de utilización de fármacos que produjeron efectos adversos graves. Dos ejemplos notorios son talidomida, un fármaco utilizado como hipnótico al principio de los años sesenta, que en embarazadas se asoció a una malformación congénita extremadamente rara llamada focomelia (3). Otro ejemplo es dietilestilbestrol (DES) un fármaco utilizado para prevenir el aborto espontáneo en mujeres embarazadas, que en los años sesenta se asoció con un cáncer de vagina extremadamente raro y poco conocido en ese momento (3).

Los CFT funcionan dentro del sistema de salud con el objetivo principal de mejorar la asistencia de los usuarios mediante el uso del medicamento como un bien social, a través de la elaboración de protocolos terapéuticos normalizados, selección de medicamentos esenciales, realización de tareas de

vigilancia epidemiológica y de estudios de utilización de medicamentos. El seguimiento farmacológico brinda una fuente de información al Comité para mejorar sus registros y el proceso de aprobación/reprobación de medicamentos (3). Estos comités deben estar conformados idealmente por un representante de cada una de las principales especialidades hospitalarias, un farmacólogo clínico, el responsable de la farmacia hospitalaria, el jefe de enfermería, un microbiólogo clínico, y un representante del departamento de finanzas (1,4)

Por lo expuesto anteriormente, se desprende la importancia de que conjuntamente a la introducción de un nuevo medicamento en un contexto determinado, resulta primordial realizar un seguimiento del mismo. Es así que las funciones de los CFT comprenden la creación de protocolos terapéuticos normalizados (conjuntamente con prescriptores), asegurando los estándares de calidad y los mejores resultados posibles. El proceso de incorporación de un fármaco en los LIME institucionales es una tarea ardua que requiere un tiempo y conocimiento considerables, y este proceso se basa en los criterios de eficacia/efectividad/eficiencia, seguridad, conveniencia y coste de los fármacos (6). La eficacia se define como el beneficio de un fármaco valorado en condiciones ideales, mientras que la efectividad evalúa el efecto beneficioso pero en condiciones reales (5,6). La eficiencia de un fármaco hace referencia a la relación de eficacia entre dos fármacos de acciones similares. La seguridad busca evaluar los efectos adversos de un fármaco, mientras que la probabilidad de ocurrencia de dichos efectos se denomina riesgo (5, 6). La relación beneficio-riesgo resulta de balancear los conceptos previos a la hora de prescribir un fármaco, considerando siempre que los efectos beneficiosos superan a los posibles efectos adversos (3,5). La conveniencia refiere a que la elección de un fármaco para cada individuo, dependerá de variables como la edad, comorbilidades, interacciones, posología, entre otras (5). Finalmente, el costo de un fármaco es el valor monetario del mismo, hay grupos farmacológicos marcadamente más caros que otros, sin embargo esto no es un determinante de su efectividad y por lo tanto los CFT no deberán guiarse por los costos de los medicamentos, sino por los otros criterios planteados (5).

El CFT se nutre de estudios de utilización de medicamentos como herramienta, entre otras, para realizar el seguimiento farmacoterapéutico de las incorporaciones a los LIME. Estos constituyen una forma de estudio comprendida en una disciplina conocida como farmacoepidemiología, definida como un área dentro de la farmacología clínica que estudia el uso de fármacos y sus efectos en una población determinada. Otra disciplina íntimamente relacionada con la farmacoepidemiología es la farmacovigilancia, la cual se define por la OMS como *'la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos'* (7) esta disciplina busca mejorar la seguridad de los usuarios consumidores de múltiples fármacos, no solo mediante la monitorización de eventos adversos presentes, sino mediante el estudio de las condiciones de prescripción, usos de

medicamentos en condiciones no aprobadas, interacciones de los mismos y a través del diseño de políticas de educación poblacionales sobre el correcto uso de los medicamentos (7,8).

En esta línea, los estudios de utilización de medicamentos son definidos por la OMS en 1977 como *“estudios que analizan la comercialización, distribución, prescripción y uso de fármacos en una sociedad, haciendo énfasis especial en las consecuencias médicas, económicas y sociales de este uso”* (9,10).

Una forma de clasificar estos estudios es agrupándolos en estudios de consumo, estudios de prescripción-indicación, indicación-prescripción y estudios de consecuencias prácticas (10,11).

Brevemente, los estudios de consumo analizan la cantidad de medicamento en unidades de consumo (Dosis Diaria Definida) a partir de la dispensación de farmacia. Los estudios de prescripción-indicación analizan las indicaciones de prescripción de determinados fármacos, en cambio los estudios de indicación prescripción, seleccionan una patología y estudian los fármacos que se prescriben para la misma. Finalmente, los estudios de consecuencias prácticas describen el uso del fármaco en el mundo real, analizando la presencia de beneficios y efectos adversos, así como el costo que genera a una institución el uso de dicho fármaco (12).

Para realizar un estudio de utilización de medicamentos de buena calidad, el uso del método Dáder puede constituir una herramienta muy importante. El mismo trata de un procedimiento operativo que consiste en obtener información sobre el estado de salud de los pacientes y los fármacos que utilizan, para generar un documento denominado estado de situación, el cual evalúa eventos adversos relacionados con la medicación. A partir de los resultados obtenidos se podrán realizar intervenciones con el objetivo de mejorar el estado de salud del usuario (12). Para asegurar una adecuada calidad metodológica resulta imprescindible el correcto registro y/o documentación de datos, siendo esto pilares fundamentales de las correctas prácticas clínicas (13).

Estas son la base para la creación y ejecución de estudios en los cuales participan seres humanos, con el objetivo de preservar los principios de la Declaración de Helsinki, siendo estos el respeto por los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos de investigación (13).

El CFT del Hospital de Clínicas está compuesto por un representante del Departamento de Farmacia, un representante de la Cátedra de Infectología, un representante de Dirección, representantes clínicos y representantes del Departamento de Farmacología y Terapéutica.

En los años 2019-2021, dicho Comité incorporó dos nuevos medicamentos al LIME: bevacizumab y carboximaltosa férrica parenteral en uso *off-label*. Desde su incorporación no se cuenta con registros de uso, es por ello que resulta fundamental realizar el seguimiento de dichas incorporaciones con la

finalidad de conocer sus condiciones de uso (efectividad y seguridad). Esta permitiría evaluar la racionalidad de uso de dichos medicamentos.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, así también como en otros tipos de cáncer tales como cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer de mama y glioblastoma con estadios avanzados y/o con presencia de metástasis (14). Fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en febrero del 2004 (15). Su mecanismo de acción consiste en la interacción de bevacizumab con VEGF soluble en plasma, provocando la neutralización del mismo, lo cual evita la interacción con los receptores endoteliales, impidiendo la angiogénesis (15). Dado que los receptores de VEGF no se encuentran solamente en células cancerosas, estudios más recientes describen el uso de bevacizumab en patologías no malignas, en las cuales la angiogénesis tiene un rol protagónico en su desarrollo, como es el caso de la retinopatía diabética proliferativa. (15,16). En esta patología, bevacizumab se administra por vía intravítrea, constituyendo esta indicación un uso *off-label* (uso de un medicamento por fuera de las indicaciones para el que fue aprobado) (17). La posología es de 1,25 mg o 2,50 mg al mes durante 6 a 12 meses, en inyección intravítrea (18-23).

Dentro de los efectos adversos más frecuentes de bevacizumab se describen dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos (14).

Se debe tener especial precaución al momento de administrar este fármaco en personas que hayan sufrido eventos coronarios agudos, o con factores de riesgo cardiovascular, dado que en estudios realizados se demostró que estos pacientes presentan mayor mortalidad asociada. Sin embargo, se debe destacar que no hay evidencia suficiente para afirmar que haya una asociación entre la mortalidad y la administración de bevacizumab, dado que estos sujetos presentan basalmente una mortalidad más elevada que la media de la población, requiriendo un seguimiento más exhaustivo (19-23).

Carboximaltosa férrica es un fármaco utilizado en forma primaria para tratar la deficiencia de hierro cuando existe alguna contraindicación que limite el uso de las formulaciones orales, o cuando los mismos son ineficientes para tratar esta patología. El mecanismo de acción de este fármaco consiste en producir una liberación de hierro gradual el cual es captado por la ferritina y la transferrina para su almacenamiento y transporte por el organismo respectivamente (24).

Si bien el hierro parenteral ya se encontraba disponible en nuestro medio para tratar las carencias de hierro, en el Hospital de Clínicas se incorporó esta formulación para ser utilizada en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con ferropenia, con o sin anemia con el objetivo de mejorar su sintomatología, siendo la misma un uso *off-label*.



El potencial beneficio del uso de este fármaco en la insuficiencia cardíaca surge a partir de diversas publicaciones en animales y humanos en las que se encuentra una asociación entre la deficiencia de hierro y el estado sintomático de los pacientes con insuficiencia cardíaca con clase funcional avanzada (25). Esto se apoya con otros resultados obtenidos por investigadores que hallaron que los depósitos de hierro en pacientes con insuficiencia cardíaca se encuentran disminuídos, siendo una posible causa el aumento de mediadores de la inflamación que a su vez inducen un aumento de hepcidina, proteína involucrada en la internalización y degradación de la ferroportina, la cual a su vez es la proteína encargada de captar el hierro proveniente de la dieta en el intestino (26-28). Otras posibles causas de deficiencia de hierro descritas son micro hemorragias gastrointestinales crónicas debido al uso de ácido acetil salicílico en estos pacientes (26).

La dosis de administración debe calcularse basándose en el peso corporal del individuo y la hemoglobina basal para una primera dosis. Es así que en individuos con hemoglobina menor o igual a 14 g/dL se administrarán 20 mL de carboximaltosa férrica en bolo (correspondiente a 1000 mg de hierro elemental) y en individuos con hemoglobina mayor a 14 se administrarán 10 mL de carboximaltosa férrica en bolo (correspondiente a 500 mg de hierro elemental). Se deberá dar una segunda dosis, de 10 mL a la semana 6 en individuos con un peso menor a 70 kg y con hemoglobina menor a 10 g/dL. En cambio aquellos con un peso mayor a 70 kg y hemoglobina menor a 10 g/dL recibirán una dosis de 20 mL. Mientras que individuos con un peso mayor a 70 kg y hemoglobina entre 10 y 14 g/dL se les administrará una dosis de 10 mL. Luego se podrá repetir la administración del fármaco a las semanas 12, 24 y 36, ante la persistencia de la sintomatología de la insuficiencia cardíaca, y administrando siempre 10 mL de carboximaltosa férrica, sin importar el peso corporal o hemoglobina previa (29).

Dentro de los efectos adversos más frecuentes de carboximaltosa férrica se describen cefalea, mareos, náuseas, hipertensión, reacciones en el sitio de inyección e hipofosfatemia (24).

Por todo lo expuesto, este trabajo pretende analizar el seguimiento de los nuevos fármacos incorporados al LIME del Hospital de Clínicas en los años 2019-2020. A su vez, se buscará implementar una herramienta que permita sistematizar el seguimiento de los fármacos incorporados, que luego permitirán la confección de protocolos o planes terapéuticos en concordancia con las guías nacionales e internacionales.

#### **4. Objetivos**

---

##### Objetivo general:

- Realizar el seguimiento de las últimas incorporaciones de medicamentos al LIME del Hospital de Clínicas en el período 2019-2021.

##### Objetivos específicos:

- Describir el seguimiento de bevacizumab y carboximaltosa férrica.
- Desarrollar un plan de seguimiento farmacoterapéutico que pueda ser utilizado de forma generalizada por parte del CFT para nuevas incorporaciones al LIME.

#### **5. Metodología**

---

##### Materiales y métodos:

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de consecuencias prácticas. Los fármacos seleccionados para realizar su seguimiento fueron bevacizumab y carboximaltosa férrica, incorporados en el LIME del Hospital de Clínicas en el período febrero de 2019 a septiembre de 2021.

Se incluyeron usuarios del Hospital de Clínicas que recibieron bevacizumab intravítreo o carboximaltosa férrica parenteral en la fecha descrita. Para seleccionar los participantes, se analizaron listas de usuarios proporcionadas por la Cátedra de Oftalmología, la Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC) y el Departamento de Farmacia del Hospital de Clínicas, en las cuales constaba la prescripción de los fármacos en estudio.

Se excluyeron aquellos usuarios en los que a pesar de figurar en las listas iniciales confeccionadas por los diferentes servicios, no se constató la administración del fármaco de interés en la historia clínica.

Para seleccionar las variables de efectividad y seguridad de cada uno de los fármacos, se consultaron sus fichas técnicas elaboradas por las agencias reguladoras y ensayos clínicos. La variable primaria de efectividad de bevacizumab constituyó el cambio de la agudeza visual, definida como la diferencia entre el valor post- y pre-administración del fármaco. En Uruguay, la agudeza visual se mide mediante el Score de Snellen y la agudeza visual decimal (división de los cocientes del mismo) (30). A su vez, resulta necesario contar con una tabla de conversión entre el score de Snellen y el score de letras para adaptar los valores expresados en las guías internacionales a nuestro medio local (anexo 11.5).

Las variables de seguridad de bevacizumab fueron el dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos (14) y presencia de eventos cardiovasculares mayores como accidente cerebrovascular (ACV), infarto agudo de miocardio (IAM), trombosis venosa profunda o descompensaciones de los valores de la presión arterial (PA) (19-23).

La variable primaria de efectividad para carboximaltosa férrica fue la clase funcional de la IC, utilizando la escala de la New York Heart Association (NHYA) (29,31,32).

Las variables de seguridad de carboximaltosa férrica fueron cefalea, mareos, náuseas, hipo/hipertensión y reacciones en el sitio de inyección (24).

Las variables demográficas de interés fueron: edad, sexo, comorbilidades, y consumo de otros fármacos.

Finalmente, aquellos datos obtenidos de variables cuantitativas continuas o cualitativas se midieron con frecuencias absolutas y relativas, media y mediana.

#### Aspectos éticos:

Para ser incluidos en este trabajo los usuarios dieron su consentimiento mediante llamada telefónica, en la cual se les informó el compromiso a respetar la ley de protección de datos personales 18.311, ya que la información fue utilizada con fines de investigación, manteniendo el anonimato de los pacientes (33). A su vez, para garantizar la identidad de los sujetos invitados a participar en forma telefónica, se les solicitó que nos proporcionen su cédula de identidad y su fecha de nacimiento, para corroborar con los datos que se tengan disponibles.

Este protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital de Clínicas.

## 6. Resultados

### Bevacizumab

Se incluyeron 9 individuos que recibieron bevacizumab intravítreo, de un total de 20 usuarios identificados para esta indicación. 10 usuarios se encontraban en espera para administración del fármaco a septiembre de 2021; por lo que se excluyeron del estudio. El individuo restante se descartó porque recibió el fármaco en otra institución.

6 individuos fueron de sexo masculino (66.67%) y 3 de sexo femenino (33.33%) (Tabla 1).

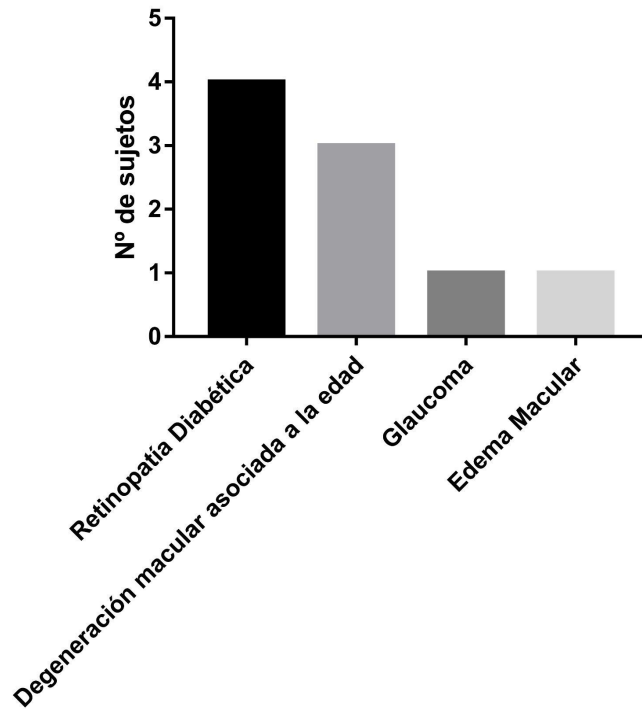
Se observó en 8 individuos el consumo de otros fármacos y la presencia de comorbilidades (Tabla 1). Se destaca que 2 participantes presentaron ACV y 2 presentaron cardiopatía isquémica previo a la administración del fármaco (Tabla 1).

En el sujeto restante no se pudieron obtener dichos datos.

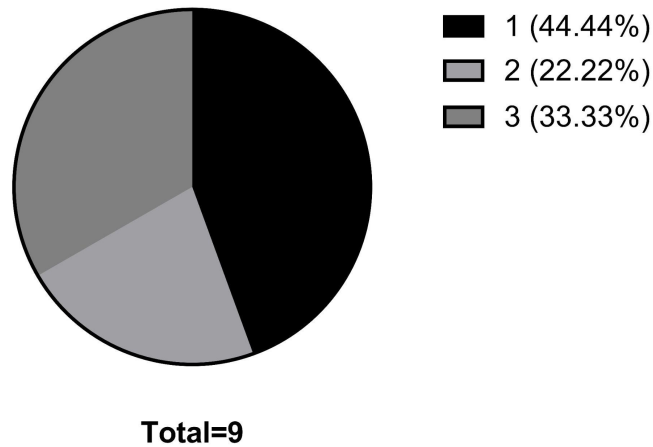
La indicación de bevacizumab fue por retinopatía diabética en 4 casos (44.44%), degeneración macular asociada a la edad en 3 (33.33), glaucoma en 1 (11.11%) y edema macular en 1 (11.11%) (Figura 1). En cuanto a las dosis recibidas, se observó que 4 sujetos recibieron una dosis, 2 sujetos recibieron dos dosis, y 3 sujetos recibieron tres dosis (Figura 2).

Sexo n (%)	
Femenino	3 (33.33)
Masculino	6 (66.67)
Edad	
Media (Intervalo)	63.56 (46;78)
Comorbilidades n (%)	
DM	4 (44.44)
HTA	6 (66.67)
Dislipemia	3 (33.33)
Cardiopatía Isquémica	2 (22.22)
ACV previo	2 (22.22)
ERC	1 (11.11)
Glaucoma	3 (33.33)
Fármacos n (%)	
IECA o ARAII	5 (55.56)
AAS	3 (33.33)
Betabloqueantes	2 (22.22)
Hipolipemiantes	5 (55.56)
Insulinas	3 (33.33)
Antidiabéticos Orales	1 (11.11)
Diuréticos	1 (11.11)
Oftalmológicos	2 (22.22)
Agudeza visual basal del ojo afectado	
Mediana (Intervalo)	0.25 (0.0;0.6)

**Figura 1: Indicación de la administración de bevacizumab**



**Figura 2: Dosis recibidas**

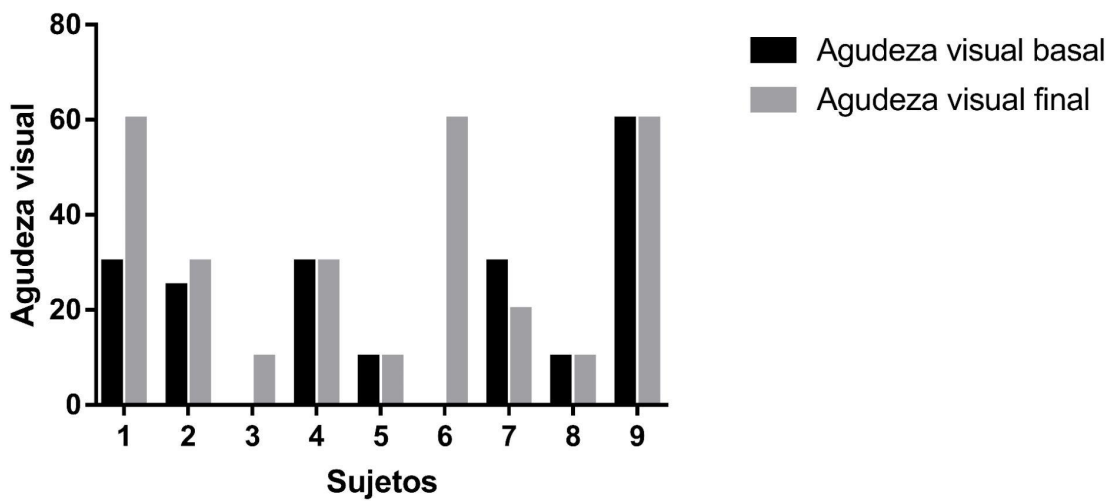


En 4 sujetos se observó una mejoría en la agudeza visual, cuatro no tuvieron cambios y uno tuvo un empeoramiento de la misma (Figura 3, Tabla 2). Los individuos que recibieron una dosis, la media de agudeza visual mejoró 0.25 puntos (0.1 a 0.60 puntos de mejoría), en aquellos que recibieron dos dosis la media de mejoría fue de 0 puntos (0) y en los individuos con tres dosis la media fue de 0.05 puntos (0 a 0.05). En relación a la experiencia subjetiva, de los cuatro individuos que presentaron mejoría en el score decimal, solamente dos de estos relatan percibir una mejoría en su agudeza visual. Entre los individuos sin mejoría del score decimal, uno refiere mejoría subjetiva (Figura 4).

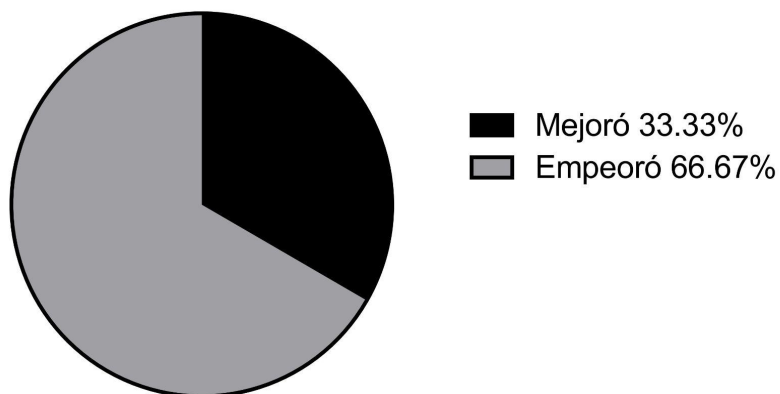
Tabla 2: Cambios en la agudeza visual según el N° de dosis recibidas		
N° de dosis recibidas	AV basal	AV final
1	0.30	0.60
	0	0.10
	0	0.60
	0.10	0.10
2	0.10	0.10
	0.60	0.60
3	0.25	0.30
	0.30	0.30
	0.30	0.20

AV: Agudeza Visual

**Figura 3: Cambios en la agudeza visual de cada individuo**

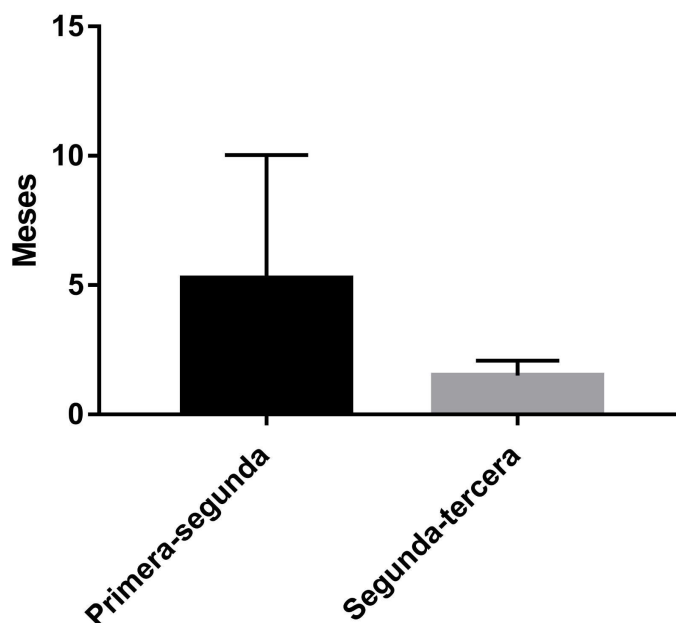


**Figura 4: Percepción subjetiva sobre los cambios en la agudeza visual**



La media de tiempo transcurrido entre la primera y segunda dosis fue de 5.25 meses (1 a 12 meses), mientras que la media de tiempo transcurrido entre la segunda y tercera dosis fue de 1.5 meses (1 a 2 meses) (Figura 5, Tabla 4).

**Figura 5: Tiempo transcurrido entre dosis**



No constan en la historia clínica eventos cardiovasculares mayores (IAM/ACV), y sólomente un individuo tuvo un efecto adverso menor, siendo el mismo la presencia de diarrea dentro de la primera

semana luego de la administración de bevacizumab. Se debe destacar que este evento adverso no figuraba en la historia clínica y el mismo se obtuvo en la entrevista telefónica realizada.

Tabla 3: Fechas de administración del fármaco y tiempo transcurrido entre dosis									
	Nº 1	Nº 2	Nº3	Nº 4	Nº 5	Nº 6	Nº 7	Nº 8	Nº 9
01/2019									
02/2019									
03/2019									
04/2019	X	X							
05/2019									
06/2019			X						
07/2019									
08/2019									
09/2019		X							
10/2019									
11/2019		X							
12/2019									
01/2020									
02/2020				X					
03/2020									
04/2020									
05/2020				X					
06/2020									
07/2020				X	X				
08/2020						X			
09/2020									
10/2020									
11/2020							X		
12/2020							X		
01/2021							X		
02/2021									
03/2021									
04/2021								X	
05/2021									
06/2021									
07/2021					X				
08/2021									X
09/2021									X



### Carboximaltosa férrica:

Se obtuvo una lista de 133 individuos que recibieron el fármaco entre enero 2019 y agosto 2021. 26 usuarios recibieron el fármaco en la UMIC, de los cuales 16 eran de sexo femenino (61.5%) y 10 de sexo masculino (38.5%). Las características basales de la población se exponen en la tabla 4.

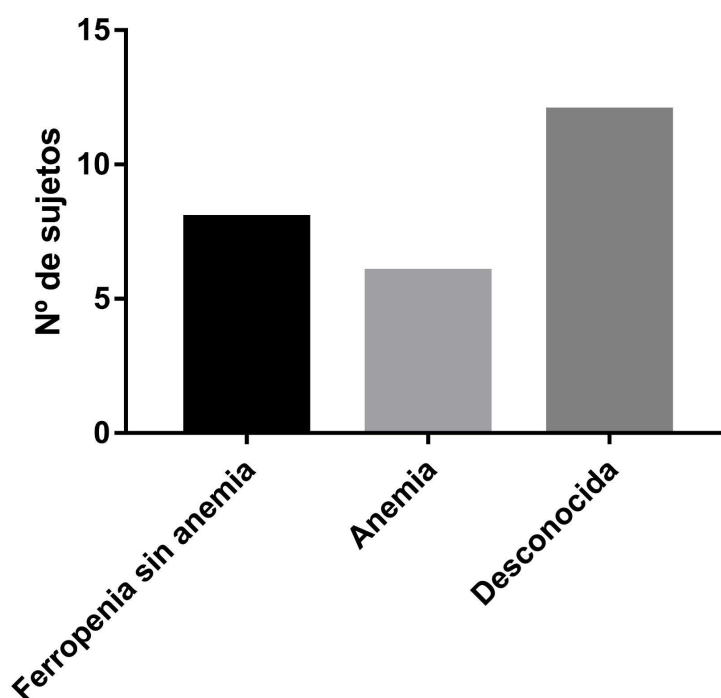
De las comorbilidades, las más frecuentes fueron hipertensión arterial, arritmias y cardiopatía isquémica. En cuanto a los fármacos más consumidos se encontraron inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de receptores de angiotensina II, betabloqueantes, diuréticos e hipolipemiantes.

En cuanto a las indicaciones de carboximaltosa férrica, 8 (30.8%) fueron por ferropenia sin anemia, 6 (23%) por anemia y los restantes no se pudo obtener la indicación en la historia clínica (46%) (Figura 6). Los criterios diagnósticos de anemia y de ferropenia no fueron registrados en la historia clínica.

Tampoco fue posible extraer la fecha en la que los individuos recibieron el fármaco, intervalo interdosis, cantidad de dosis, dosis inicial recibida, o efectos adversos vinculados al uso del fármaco debido a la falta de estos datos en las historias clínicas electrónicas y físicas.

<b>Sexo n (%)</b>	
Femenino	16 (61.5)
Masculino	10 (38.5)
<b>Comorbilidades n (%)</b>	
DM	4 (15)
HTA	15 (58)
Dislipemia	5 (19)
SAHOS	2 (8)
Hipotiroidismo	2 (8)
Cardiopatía Isquémica	6 (23)
Valvulopatía	2 (8)
Anemia Ferropénica	2 (8)
Arritmias	7 (27)
ERC	5 (19)
Obesidad	1 (4)
Insuficiencia cardíaca	26 (100)
Urotelioma	1 (4)
<b>Fármacos n (%)</b>	
IECA o ARA II	16 (62)
AAS	8 (31)
Betabloqueantes	16 (62)
Alfabloqueantes	1 (4)
Benzodiacepinas	2 (8)
Antidepresivos	5 (19)
Antipsicótico	1 (4)
Hipolipemiantes	12 (46)
Anticoagulantes	6 (23)
Calcioantagonistas	1 (4)
Levotiroxina	1 (4)
Antidiabéticos orales	3 (12)
IBP	2 (8)
Antagonista H2	3 (12)
Antivertiginoso	1 (4)
Diuréticos	10 (38.5)
Antiarrítmicos	2 (8)

**Figura 6: Indicación de la admistración carboxilmaltosa férrica**



## 7. Discusión

---

Se estudió un total de 35 individuos para realizar el seguimiento de las últimas incorporaciones de medicamentos al LIME del Hospital de Clínicas en el período 2019-2021. Del total, 9 fueron incluidos para el seguimiento de bevacizumab, y 26 para el seguimiento del hierro carboximaltosa, ambos de uso *off label* según sus respectivas fichas técnicas (14,24) .

En cuanto al uso de bevacizumab, se debe destacar que los estudios en los que se evaluó su uso para el tratamiento del edema macular diabético y retinopatía diabética, demostró eficacia terapéutica con la administración intravítrea de forma mensual por un período de 6-12 meses (16-21).

Los estudios que avalan el uso *off-label* de bevacizumab en pacientes con edema macular relacionado a retinopatía diabética utilizan como criterio de inclusión un rango de agudeza visual medida con score de letras de 25 a 75 (16-21). A su vez, la guía EURETINA marca un límite inferior de 69 puntos por encima del cual bevacizumab presenta mayor eficacia (16).

En el presente estudio, se observó que los individuos que recibieron bevacizumab intravítreo se encontraban dentro de los rangos propuestos por la bibliografía previamente mencionada (tabla 5).

Tabla 5: Equivalencia entre Score de Letras y Score de Snellen			
Score de Letras	Equivalente Snellen	Agudeza Visual Decimal	Rango de vision de los individuos
5	20/800	0.025	
10	20/640	0.03	
15	20/500	0.04	
20	20/400	0.05	
25	20/320	0.06	
30	20/250	0.08	
35	20/200	0.10	I3 I5 I6 I8
40	20/160	0.125	
45	20/125	0.16	
50	20/100	0.20	I7
55	20/80	0.25	
60	20/63	0.30	I4
65	20/50	0.40	
70	20/40	0.50	
75	20/32	0.60	I1 I2 I9
80	20/25	0.80	
85	20/20	1.00	

**I corresponde a los individuos incluidos en el estudio, el rango de acción efectivo propuesto para bevacizumab se marca en amarillo.**

A su vez, se observó que el régimen posológico recomendado en la bibliografía no se cumplió en los sujetos incluidos, dado que ninguno tuvo más de tres dosis y el intervalo interdosis fue ampliamente variable. Este aspecto podría explicar la mala percepción subjetiva sobre la mejoría de la agudeza visual que los individuos refirieron y la mínima mejoría en la agudeza visual con respecto a la basal que se observa en los mismos.

En el presente trabajo se presentaron ciertas limitaciones metodológicas que dificultaron la obtención de los datos. En lo que refiere a la identificación de los individuos que recibieron bevacizumab intravítreo, se destaca la dificultad en el acceso a las historias clínicas de los individuos, dado que la totalidad de las mismas fueron escritas a mano, no contaban con una correcta cronología de las consultas y procedimientos realizados a los usuarios. En cuanto a la historia clínica electrónica, existen registros incompletos del seguimiento terapéutico de los fármacos.

Se destaca que en las historias clínicas físicas resultó dificultoso la lectura de los registros, dada la caligrafía y abreviaturas presentadas.

Si bien las indicaciones para el uso de bevacizumab están referenciadas en las historias clínicas, no se cuenta con el registro que estadifique correctamente la enfermedad que ameritó la administración del fármaco, ni figuran los protocolos de administración del mismo o forma de seguimiento. Esto dificulta la interpretación de los resultados, cuestionando la efectividad de los mismos.

Adicionalmente, la pandemia por SARS-Cov-2 causó una reducción en las consultas médicas presenciales, lo cual puede haber afectado el correcto seguimiento del plan terapéutico instaurado.

En el caso de carboximaltosa férrica, se encontró una clara dificultad en el acceso a la información ya que las historias clínicas tanto electrónicas como físicas se encontraban incompletas. Si bien los datos extraídos corresponden a usuarios asistidos en la policlínica de UMIC, no se puede asegurar con los datos obtenidos que la administración de carboximaltosa férrica se vincule en su totalidad con usuarios con IC y ferropenia, dado que en 12 individuos se desconoce la indicación.

La monitorización clínica y paraclínica fue incompleta, dado que no se cuenta con registro de la misma, por lo que tampoco podemos establecer qué parámetros fueron utilizados para evaluar la efectividad y seguridad de forma clínica o paraclínica.

No hay registro de las fechas de utilización del fármaco, por lo cual se desconoce la posología. A su vez, no se constata en las historias clínicas un seguimiento sobre la seguridad de este fármaco. Al igual que con bevacizumab, se desconoce si se instauró un plan de seguimiento con visitas clínicas o exámenes paraclínicos.

## **8. Conclusiones y perspectivas**

---

La evaluación del seguimiento de las últimas incorporaciones al LIME del Hospital de Clínicas en el periodo 2019-2021 (bevacizumab y carboximaltosa férrica), demostró que no hubo un adecuado seguimiento de los mismos. A su vez, se presentaron diversas limitaciones con ambos fármacos principalmente por el registro incompleto en historias clínicas.

Por otro lado, a partir de estos resultados, se puede inferir que no se consideró un plan de seguimiento terapéutico adecuado para los fármacos mencionados, o que, de existir, hubieron dificultades en la implementación del mismo.

Esto denota la necesidad imperiosa de la incorporación de buenas prácticas clínicas y del uso racional de los medicamentos.

### Perspectivas de seguimiento:

Se plantea la realización de una planilla de apoyo al seguimiento farmacológico (anexo 11.6) la cual consignará los datos patronímicos del paciente, sus comorbilidades, otros fármacos utilizados, indicación para el uso del fármaco y las variables de seguimiento en relación a efectividad y seguridad. A su vez permitirá dejar constancia de la cantidad de dosis recibidas, su fecha de administración, posología, modificación de las variables de estudio y efectos adversos.

Consideramos que la implementación de este documento favorecerá la realización del seguimiento de los fármacos incluidos en el LIME del Hospital, permitiendo conocer sus condiciones de uso.

## 9. Bibliografía

---

1. World Health Organization. Comités de farmacoterapia : guía práctica / [autores, Kathleen Holloway (editora jefe), Terry Green]. Drug and therapeutics committees : a practical guide [Internet]. 2003; (WHO/EDM/PAR/2004.1). Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69224>.
2. Ramos C, Viroga S, Amigo C, López M, Speranza N, Tamousinas G. ¿Forman parte los comités de terapéutica de las políticas de medicamentos en las instituciones de salud de Montevideo? AnFaMed. 2016.
3. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. Segunda Edición. Barcelona: Masson-Salvat; 1993.
4. Valtueña JA. Comités de Medicamentos y Terapéutica. OFFARM. agosto de 2005;24(7):22-6.
5. Organización Mundial de la Salud. Guía de la buena prescripción [Internet]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/Guia-de-la-buena-prescripcion-OMS.pdf>.
6. Arias TD. Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso. 1. ed. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 1999. 312 p.
7. Organización Panamericana de la Salud. Farmacovigilancia [Internet]. [citado 18 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/farmacovigilancia>
8. Red Panamericana de Armonización, de la Reglamentación Farmacéutica. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2010 dic.
9. Organizzazione mondiale della sanità, International working group for drug statistics methodology, Organizzazione mondiale della sanità, Collaborating centre for drug statistics methodology, Organizzazione mondiale della sanità, Collaborating centre for drug utilization research and clinical pharmacological services. Introduction to drug utilization research. Geneva: World Health Organization; 2003.
10. Barris Blundell D. Estudios de utilización de medicamentos. Cuestión de recursos. Farmacia profesional. marzo de 2001.
11. Figueras A, Vallano A, Narváez E. Fundamentos metodológicos de los EUM Una aproximación práctica para estudios en ámbito hospitalario. 1 de abril de 2003.
12. Seguimiento farmacoterapéutico: Método Dáder (3ª revisión: 2005). Pharmacy Pract (Granada). 2006 Mar; 4( 1 ): 44-53. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1885-642X2006000100008&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1885-642X2006000100008&lng=es).

13. Ch harmonised guideline. integrated addendum to ich e6(r1): guideline for good clinical practice e6(r2) [Internet]. 2016. Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E6\\_R2\\_Addendum.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf).
14. Ficha tecnica avastin 25 mg/ml concentrado para solucion para perfusion.
15. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber H-P, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov.* mayo de 2004;3(5):391-400.
16. Arevalo JF, Sanchez JG, Lasave AF, Wu L, Maia M, Bonafonte S, et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Diabetic Retinopathy: The 2010 GLADAOF Lecture. *J Ophthalmol.* 2011;2011:1-13.
17. Speranza N, Tamosiunas G. Uso de medicamentos fuera de prospecto. Uso off label de medicamentos: ¿un mal necesario? Hospital de Clínicas «Dr. Manuel Quintela»: Departamento de Farmacología y Terapéutica; 2016 dic. Report No.: Volumen 7, Número 2.
18. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica.* 2017;237(4):185-222.
19. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *The Lancet.* octubre de 2013;382(9900):1258-67.
20. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* junio de 2016;123(6):1351-9.
21. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, Blodi BA, Oden NL, Awh CC, et al. Effect of Bevacizumab vs Aflibercept on Visual Acuity Among Patients With Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion: The SCORE2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 23 de mayo de 2017;317(20):2072.
22. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med.* 19 de mayo de 2011;364(20):1897-908.
23. Narayanan R, Panchal B, Das T, Chhablani J, Jalali S, Ali MH. A randomised, double-masked, controlled study of the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular oedema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL Report No. 1. *Br J Ophthalmol.* julio de 2015;99(7):954-9.
24. Ficha técnica Ferinject 50 mg/ml Solución inyectable y para perfusión.
25. Haas JD, Brownlie T. Iron Deficiency and Reduced Work Capacity: A Critical Review of the Research to Determine a Causal Relationship. *J Nutr.* 1 de febrero de 2001;131(2):676S-690S.
26. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, et al. Blunted

- erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1 de noviembre de 2005;26(21):2232-7.
27. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of Anemia in Patients With Advanced Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* diciembre de 2006;48(12):2485-9.
28. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA, Rivera Muñoz B. Harper Bioquímica ilustrada. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.; 2016.
29. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 1 de marzo de 2015;36(11):657-68.
30. Cabrera Y. Consideraciones actuales sobre el uso del optotipo LogMAR en la baja visión. *Rev Cuba Oftalmol* [Internet]. 31. Disponible en: [http://www.revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/672/html\\_365](http://www.revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/672/html_365).
31. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *N Engl J Med.* 17 de diciembre de 2009;361(25):2436-48.
32. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doletsky A, et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation.* 10 de octubre de 2017;136(15):1374.
33. Ley de protección de datos personales/Ley 18331. Montevideo; 18 de agosto de 2008.

## 10. Agradecimientos

---

Agradecemos al personal del Departamento de Registros Médicos, Cátedra de Oftalmología y Departamento de Farmacia del Hospital de Clínicas, por facilitarnos la información para realizar el trabajo.

## 11. Anexos

---



### Anexo 11.1

#### Consentimiento informado telefónico

Buen día, somos estudiantes de Medicina de sexto año cursando la materia Metodología científica II. Queremos invitarlo a participar en un estudio enmarcado en nuestro proyecto de Monografía, el cual realizaremos en conjunto con el Departamento de Farmacología y Terapéutica del Hospital de Clínicas.

El mismo consiste en realizar el seguimiento de los medicamentos incorporados al listado de medicamentos esenciales (LIME) de dicho hospital en el período 2019-2021, para evaluar la efectividad y seguridad de estos.

Para cumplir este objetivo incluiremos pacientes que hayan recibido uno de los medicamentos de nuestro interés, aclarando que no es necesario realizarles ningún tipo de intervención. Es por esto que le pedimos permiso para poder acceder a su historia clínica.

Es importante remarcar que no utilizaremos ningún dato personal durante este estudio, basándonos en la ley 18.311 de protección de datos personales.

La realización de este estudio permitirá optimizar el uso de medicamentos, así como mejorar la incorporación de nuevos fármacos al listado de medicamentos esenciales de la institución. Es su derecho poder retirarse del estudio en el momento que lo decida sin que exista consecuencia de ningún tipo.

¿Usted está de acuerdo en participar en este estudio?

**SI**

**NO**



## Anexo 11.2

### Consentimiento informado presencial

Estudio observacional retrospectivo de los medicamentos incorporados en el Listado de Medicamentos Esenciales (LIME) del Hospital de Clínicas, en el período 2019-2021. Investigación a cargo de estudiantes de sexto año de la carrera Doctor en Medicina de la Facultad de Medicina, y el Departamento de Farmacología y Terapéutica del Hospital de Clínicas.

Montevideo, \_\_ de \_\_\_\_ del año 2021.

La siguiente investigación se realizará con usuarios del Hospital de Clínicas, durante los meses de junio-septiembre del año 2021 y tendrá como objetivo; realizar el seguimiento de los medicamentos incorporados al listado medicamentos esenciales (LIME) de dicho hospital en el período 2019-2021. La misma se realizará mediante un estudio observacional, en la cual se realizará la lectura de las historias clínicas y en caso de ser necesario se llamará al paciente para una breve entrevista telefónica con la idea de complementar la información existente. Destacar que no se trata de una investigación que implique intervención terapéutica, los pacientes serán seleccionados e invitados a participar.

La realización de este estudio permitirá optimizar el uso de medicamentos, así como mejorar la incorporación de nuevos fármacos al listado de medicamentos esenciales de la institución. Remarcando que ningún usuario se verá afectado dado que no existirá daño ni perjuicio moral ni patrimonial. Es derecho de cada participante poder retirarse del estudio en el momento que lo decidan sin que exista consecuencia de ningún tipo.

Este trabajo se realizará en el marco de la ley de protección de datos personales 18.311, ya que, la información se utilizará con fines de investigación, manteniendo el anonimato de los participantes.

Yo \_\_\_\_\_ de cédula de identidad \_\_\_\_\_, en pleno uso de mis facultades, expreso mi participación voluntaria en la investigación “Estudio observacional retrospectivo de los medicamentos incorporados en el Listado de Medicamentos Esenciales (LIME) del Hospital de Clínicas, en el período 2019-2021”. Declaro que comprendo todo lo detallado previamente y ni he sido coaccionado/a al momento de tomar mi decisión y que no he recibido ningún tipo de beneficio económico por mi participación.

**Firma:**

**Aclaración:**

### Anexo 11.3

 <p>Ministerio de Salud Pública</p>	<p><b>Dirección General de la Salud División Evaluación Sanitaria</b></p> <p>Solicitud de registro/autorización de proyectos de investigación en seres humanos</p>
--	--

Montevideo, 28-05-2021.

#### **Constancia de Solicitud de Registro de Proyecto**

El presente documento hace constar que el proyecto: Estudio observacional retrospectivo de los medicamentos incorporados en el Listado de Medicamentos Esenciales (LIME) del Hospital de Clínicas, en el período 2019-2021 fue ingresado el día 28-05-2021, bajo el Nro. 4151999 con los siguientes datos:

#### **Datos del investigador coordinador del proyecto**

Nombre: Mateo Malcuori  
Documento de identidad: cedula : 47979430  
Institución a la cual pertenece: Hospital de Clínicas  
Función en el proyecto: Investigador vocero  
Correo electrónico: malcuorimateo@gmail.com  
Teléfono de contacto: 096971296

“Esta constancia no implica la aprobación del protocolo registrado ni la autorización para su realización”

**Anexo 11.4**

Montevideo 7 de Junio 2021

A quien corresponda:

Por la siguiente autorizamos a ustedes la realización de trabajo de investigación como proyecto de monografía de 6to año de la carrera Dr en Medicina, seguimiento farmacoterapéutico de las incorporaciones farmacológicas realizadas por parte del comité de farmacoterapéutica del Hospital de Clínicas en el período 2019-2020. Con el compromiso ético y científico que la misma exige.

Sin más, Dr Gustavo Tamosiunas, Comité de Farmacoterapéutica del Hospital de Clínicas.



Dr Gustavo Tamosiunas

## Anexo 11.5

Equivalencia entre Score de Letras y Score de Snellen		
Score de Letras	Equivalente Snellen	Agudeza Visual Decimal
5	20/800	0.025
10	20/640	0.03
15	20/500	0.04
20	20/400	0.05
25	20/320	0.06
30	20/250	0.08
35	20/200	0.10
40	20/160	0.125
45	20/125	0.16
50	20/100	0.20
55	20/80	0.25
60	20/63	0.30
65	20/50	0.40
70	20/40	0.50
75	20/32	0.60
80	20/25	0.80
85	20/20	1.00

## **Anexo 11.6**

### Encuestas:

#### **Encuesta hierro parenteral:**

1. ¿Desde cuándo recibe hierro parenteral?
2. ¿Usted nota que le falta el aire estando en reposo?  
¿Ha mejorado luego de la administración de hierro parenteral?
3. ¿Usted nota que le falta el aire luego de realizar actividades tales como vestirse o bañarse?  
¿Ha mejorado luego de la administración de hierro parenteral?
4. ¿Usted nota que le falta el aire luego de caminar 3 cuadras?  
¿Ha mejorado luego de la administración de hierro parenteral?
5. ¿Usted ha notado dolores de cabeza frecuentes, mareos, náuseas, enrojecimiento o dolor en el sitio de inyección luego de la administración del fármaco? ¿Los valores de su PA se han alterado?

#### **Encuesta bevacizumab:**

1. ¿Recuerda cuándo se lo inyectaron en el ojo?
2. ¿En qué ojo se lo inyectaron?
3. Dentro de la primera semana luego de la administración de bevacizumab, ¿recuerda haber tenido náuseas, o vómitos? ¿Dolor abdominal o diarrea?
4. Luego de la administración de bevacizumab, ¿notó hinchazón de una pierna? ¿Notó que estuviera caliente, roja o dolorosa? ¿Cuándo?
5. ¿Ha sufrido un infarto? ¿Ha sufrido un ACV? ¿Cuándo?
6. ¿Le han dicho que tiene la presión alta? ¿Está medicado? ¿Conoce sus cifras habituales? ¿Han cambiado luego de la administración de bevacizumab?
7. ¿Otras enfermedades que usted tenga?
8. ¿Medicamentos que consume?
9. ¿Cómo está ahora su visión?

Anexo 11.7

Seguimiento terapéutico de fármacos

Datos del usuario	
CI	
N° Registro	
Edad	
Sexo	
Teléfono	

Médico tratante:

Fármaco:

**Indicación**

--

Comorbilidades		
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-

Otros fármacos		
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-

**Variable de efectividad clínica y paraclínica**

--

**Efectos adversos**

--

Dosis	Fecha de administración	Posología	Variable de efectividad clínica y paraclínica		Efectos adversos
			Pre	Post	
0					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					