

Reducción del gasto al modificar la dosis de granisetron en una pauta antiemética en pacientes con terapia antineoplásica

M. IBARRA BENITO¹, P. BUIL LAVILLA²,
J. J. GARCÍA ALBÁS³, I. PANIAGUA DOMÍNGUEZ⁴

¹Licenciada en Farmacia. FIR III. ²Doctora en Farmacia. Farmacéutica Adjunta.
³Licenciado en Farmacia. FIR II. ⁴Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefe de Sección.
Servicio de Farmacia. Hospital Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz

Resumen

Los nuevos y potentes fármacos antieméticos controlan las náuseas y los vómitos en la mayoría de los pacientes con tratamiento antineoplásico, pero su elevado coste hace necesario protocolizar sus dosis e indicaciones.

El objetivo de este trabajo ha sido determinar el ahorro económico originado al disminuir la dosis de granisetron sin afectar a su eficacia.

Se elaboró un protocolo antiemético para quimioterapia oncológica que incluía: granisetron 1 mg + dexametasona 20 mg para fármacos altamente emetógenos y se evaluó su efectividad en 38 pacientes. El control de la emesis en los pacientes estudiados es similar a los datos reseñados en la bibliografía.

Los resultados obtenidos indican un ahorro económico de 8.249.988 ptas. para el total de pacientes tratados en un año, debido principalmente a la utilización de granisetron 1 mg.

Palabras clave: Protocolo antiemético. Dosis granisetron. Coste.

Summary

The new and potent antiemetic drugs control nausea and vomit in most patients undergoing anti-neoplastic therapy. Given their high cost, however, protocols regarding dosage and indications are needed. The goal of this work was to assess financial savings obtained by granisetron dosage reduction while keeping previous effectiveness.

An oncologic chemotherapy-oriented antiemetic protocol was established using granisetron 1 mg + dexametasonone 20 mg for highly ematogenic drugs, effectiveness being assessed in 38 patients. Emesis control in study patients was similar to that reported in the literature. Results obtained suggest 8,249,988 pts

Recibido: 04-08-2000

Aceptado: 15-06-2001

Correspondencia: Paula Buil Lavilla. Servicio de Farmacia. Hospital Txagorritxu. C/ José Atxotegui s/n. 01009 Vitoria-Gasteiz.

Este trabajo se presentó parcialmente en forma de póster en el XLIV Congreso de la SEFH. Septiembre 1999.

financial savings from all patients thus managed during 1 year, which mainly stems from the use of granisetron 1 mg.

Key words: Antiemetic protocol. Granisetron dosage. Cost.

INTRODUCCIÓN

Las náuseas y los vómitos son los efectos adversos más frecuentes asociados con la administración de quimioterapia en pacientes oncológicos, e influyen tanto en el estado clínico del paciente como en su calidad de vida; por ello, su control es clave para el éxito de la terapia oncológica (1,2).

Hace años, la severidad de las náuseas y vómitos podía obligar al médico a disminuir la dosis o incluso a suspender el tratamiento oncológico. En la actualidad esto no es frecuente con los nuevos y potentes fármacos antieméticos, pero su utilización ha supuesto un incremento del gasto farmacéutico.

Dada la importancia de la pauta antiemética, un equipo multidisciplinar de este hospital se reunió para elaborar un nuevo protocolo. Teniendo en cuenta las recomendaciones actuales de la bibliografía (3,4) y comparando con los tratamientos prescritos en nuestro hospital nos planteamos que los costes podrían reducirse, disminuyendo la dosis de granisetron, sin afectar a la eficacia.

Posteriormente llevamos a cabo un estudio en el que confirmamos la disminución del gasto con la nueva pauta antiemética, resultados que concuerdan con estudios similares de otros autores (5).

El objetivo de nuestro trabajo ha sido determinar el ahorro económico que ha supuesto la modificación de la dosis de granisetron en el tratamiento de la emesis aguda, en pacientes adultos que reciben medicamentos citostáticos, y comprobar la eficacia de la nueva dosis.

MÉTODO

El servicio de Farmacia en colaboración con los servicios de Oncología y Hematología elaboró el siguiente protocolo antiemético teniendo en cuenta la emetogenicidad de los fármacos antineoplásicos y las recomendaciones de la bibliografía respecto a las dosis de granisetron (3-4,6):

1. Fármacos altamente emetógenos: granisetron 1 mg iv + dexametasona 20 mg iv 30 minutos antes de la quimioterapia.

2. Fármacos moderadamente emetógenos: ondansetron 8 mg iv + dexametasona 8 mg iv o metoclopramida 20 mg iv + dexametasona 8 mg iv 30 minutos antes de la quimioterapia.

3. Fármacos poco emetógenos: metoclopramida 20 mg iv 30 minutos antes de la quimioterapia.

Cuando se elaboró el protocolo (1997) se consideraron las recomendaciones de la bibliografía en las que se tenía en cuenta el fármaco más emetógeno de cada esquema de quimioterapia (Tabla I) aunque en la actualidad alguno de los trabajos se basan en la emetogenicidad de los esquemas de quimioterapia (7) y otros siguen basándose en el fárma-

co más emetógeno (8). Tras varios meses de la puesta en marcha de este protocolo se decidió determinar el ahorro económico derivado de la utilización de la nueva pauta antiemética, comparando el coste de las pautas para fármacos altamente emetógenos descritas a continuación:

Pauta anterior: granisetron 3 mg iv + dexametasona 20 mg iv + ranitidina 50 mg iv

Pauta actual: granisetron 1 mg iv + dexametasona 20 mg iv.

Para ajustar las dosis de granisetron a 1 mg, se procede al reenvasado en jeringas precargadas por parte de una enfermera en el servicio de farmacia, ya que las ampollas de Kytril® comercializadas en nuestro país son de 3 mg/3 ml. El modo de preparación es el siguiente: a partir de las ampollas comercializadas se coge 1 ml y se reenvasan en jeringas de 2 ml trabajando siempre con técnica estéril en cabina de flujo laminar horizontal. Se cierran colocando los obturadores (Combi-Stopper®) y se etiquetan correctamente. Se les da una caducidad de 15 días a temperatura ambiente y en condiciones normales de luz teniendo en cuenta la bibliografía consultada (9).

Para el cálculo de los costes de ambas pautas, consideramos relevante añadir al precio de los medicamentos, el

Tabla I. Clasificación de fármacos antineoplásicos según su capacidad de producir vómitos (6)

<i>Clase III (Muy emetógenos)</i>	<i>Clase II (Moderadamente emetógenos)</i>	<i>Clase I (Poco emetógenos)</i>
Busulfán (≥ 40 mg)	Asparraginasa	Bleomicina
Carmustina	Azacitidina	Busulfán (< 10 mg)
Ciclofosfamida (> 400 mg/m ²)	Busulfán (10-40 mg)	Clorambucilo
Cisplatino (> 50 mg/m ²)	Carboplatino	Citarabina (< 20 mg iv o < 50 mg/m ² IT)
Citarabina (> 400 mg/m ²)	Ciclofosfamida (< 400 mg/m ²)	Cladribina
Dacarbazina (≥ 500 mg)	Citarabina (100-400 mg/m ²)	Doxorubicina (< 20 mg)
Dactinomicina	Dacarbazina (< 500 mg)	Floxuridina IA
Etopósido (≥ 400 mg/m ²)	Daunorrubicina	Fluorouracilo (< 1000 mg)
Estreptozocina	Doxorubicina (> 20 mg)	Melfalán (< 10 mg)
Ifosfamida (> 2.500 mg/m ²)	Estramustina	Mercaptopurina
Lomustina (> 60 mg)	Etopósido (200-400 mg/m ²)	Metotrexato (< 100 mg)
Mecloretamina	Floxuridina iv	Paclitaxel
Melfalán (> 100 mg)	Fudarabina	Tamoxifeno
Metotrexato (> 3.000 mg)	Fluorouracilo (> 1.000 mg)	Tioguanina
Pentostatina	Hidroxicarbamida	Vinblastina
Plicamicina	Ifosfamida (< 2.500 mg/m ²)	Vincristina
Tiotepa (> 200 mg)	Lomustina (< 60 mg)	
	Melfalán (10-100 mg)	
	Metotrexato (100-3.000 mg)	
	Mitomicina	
	Mitoxantrona	
	Procarbazona	
	Tenipósido	
	Tiotepa (30-200 mg)	

coste del material adicional de reenvasado (obturadores y etiquetas).

Además se ha obtenido a través de los programas informatizados de gestión del servicio de farmacia la variación del consumo de granisetron entre el año 1997 y el año de la instauración de la pauta antiemética (1998) para observar si el ahorro obtenido es debido a una disminución en el consumo.

Aunque los datos bibliográficos recientes corroboran la eficacia de la pauta de granisetron 1 mg (7,8), se decidió comprobar su eficacia en nuestros pacientes. Para esto se realizó una evaluación de la misma a través de encuestas a 38 pacientes adultos con tratamiento de quimioterapia, en las que se recogían los datos referentes al número de vómitos, arcadas y náuseas durante cada uno de los cinco días inmediatamente posteriores a la administración del tratamiento.

Los pacientes fueron elegidos en función del tratamiento de quimioterapia, seleccionando aquellos que recibían tratamiento por primera vez con fármacos altamente emetógenos clase III (Tabla I), durante los meses de septiembre 1999 a marzo 2000 ambos inclusive. Los cuestionarios fueron entregados por un farmacéutico a los pacientes cuando acudían al hospital de día donde se les administraba el tratamiento citostático y eran rellenados por ellos mismos en su domicilio. Se incluyeron a partir del 1º ciclo y durante al menos 3 ciclos aunque no fueran consecutivos. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes incapaces de realizar la autoevaluación y los que recibían concomitantemente radioterapia abdominal.

La evaluación de la respuesta hace referencia a la *emesis aguda* que se define como la aparición de vómitos, arcadas y náuseas durante las 24 horas siguientes a la administración del fármaco, periodo que hemos definido como día 1, y a la *emesis retardada*, la cual se define a su vez como la aparición de vómitos, arcadas y náuseas durante los días 2 al 5.

Los datos recogidos especificaban:

- Número de vómitos
- Número de arcadas. Se entiende por arcada lo mismo que un vómito pero sin expulsar el contenido gástrico.
- Número de episodios eméticos es la suma de número de vómitos y número de arcadas.
- Náuseas: sensación de malestar gástrico previo a los vómitos, pero que no siempre se asocia a los mismos. La intensidad de este efecto la establece el propio paciente según la siguiente escala descriptiva:
 - Nada: ausencia total de esa sensación
 - Algo: ligera sensación que no impide hacer vida normal
 - Bastante: sensación más intensa que impide hacer la vida normal
 - Mucho: sensación muy intensa. El paciente debe permanecer encamado.

En la *emesis aguda* (día 1) se consideró:

- Respuesta completa frente a los vómitos cuando el número de episodios eméticos es cero.

- Respuesta completa frente a las náuseas la ausencia de éstas expresadas por el paciente como “nada”.

Combinando la respuesta frente a las náuseas y vómitos se ha definido:

- Respuesta completa frente a náuseas/vómitos en la fase aguda: pacientes con respuesta completa frente a vómitos y además respuesta completa frente a náuseas en fase aguda.

Y durante la *emesis retardada* (días 2 al 5) se consideró:

- Vómitos: se sumaron los vómitos que presentaba el paciente en cada uno de los días del 2 al 5.

- Respuesta completa frente a los vómitos: cero episodios eméticos en todos los días del 2 al 5.

- Respuesta completa frente a las náuseas: ausencia de náuseas expresado como “nada” en todos los días del 2 al 5.

- Respuesta completa frente a náuseas/vómitos en la fase retardada: pacientes con respuesta completa frente a vómitos y además respuesta completa frente a náuseas en la fase retardada.

En cuanto al consumo de alcohol se consideró la historia actual o la historia anterior si el paciente no bebía en ese momento. Y los pacientes fueron clasificados según dicho consumo en:

- Consumidor ocasional: no bebe o bebe menos de 7 unidades a la semana (1 Unidad= 150 ml de vino, un vaso, o 300 ml de cerveza o 50 ml de licor).

- Consumidor moderado: entre 1 y 4 unidades diarias.

- Gran consumidor: más de cuatro unidades diarias.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Evaluación de la respuesta. Muchos de los estudios efectuados con granisetron iv han utilizado 40 µg/kg o 3 mg (10) en lugar de 10 µg/kg o 1 mg, dosis aprobada por la FDA (11). Sin embargo, los estudios clínicos han demostrado que ambas dosis son similares en eficacia incluso en tratamientos con cisplatino a altas dosis, que se considera el fármaco más emetógeno a esas dosis, y por tanto se recomienda usar 10 µg/kg en pacientes adultos (4,12). A. Riviere, perteneciente al grupo de estudio del granisetron, indica que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la respuesta completa a náuseas y vómitos (61,5% frente a 69,7%) en las primeras 24 horas con granisetron 10 µg/kg y 40 µg/kg respectivamente en pacientes que reciben una dosis media > de 97 mg/m² de cisplatino (13).

En la tabla II se recogen los datos demográficos de los pacientes que se incluyen en el estudio. El único factor que hemos tenido en cuenta debido a su influencia positiva en la eficacia del granisetron ha sido el consumo de alcohol, pero al disponer solamente de cuatro pacientes incluidos en el grupo de gran consumidor no se ha considerado relevante.

Aunque se han registrado los datos correspondientes a la respuesta antiemética para tres ciclos de tratamiento de cada paciente, se reflejan en la tabla III solamente los datos

Tabla II. Características de los pacientes incluidos en el estudio

	Número de pacientes
Total pacientes	38
Edad media y rango (años)	59 (40-75)
Sexo	
Hombres	24
Mujeres	14
Perfil citostático	
Cisplatino >50 mg/m ²	18
Otros citostáticos	20
Localización tumoral	
Pulmón	12
Mama	9
Genitourinario	6
Cabeza y cuello	5
Gástrico	4
Otros	2
Consumo de alcohol	
Ocasional	22
Moderado	12
Gran consumidor	4

correspondientes al 1^{er} ciclo, ya que no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la respuesta en los distintos ciclos al aplicar una t de Student (episodios eméticos en fase aguda ciclo 1 frente a ciclo 2 p=0,797, ciclo 1-ciclo 3 p=0,520; ciclo 2-ciclo 3 p=0,861).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio concuerdan con los encontrados en la bibliografía (14) en relación a la eficacia. Así, para fármacos altamente emetógenos obtienen un 84% de respuesta completa a vómitos en las primeras 24 horas frente al 88,9% en nuestra muestra.

Estudio económico. Al realizar el estudio económico, comparando el coste de la pauta A (4.894 ptas) sin ranitidina y de la pauta B + material adicional (1.690 ptas) observamos una diferencia de precio debida a la reduc-

ción de la dosis de granisetron. No se tuvo en cuenta la ranitidina porque el objetivo del estudio era el ahorro económico en granisetron.

Para calcular el coste de ambas pautas, se deberían tener en cuenta las distintas actividades necesarias desde que se adquieren los medicamentos hasta que se administran. Cada una de estas actividades lleva asociados unos costes que es preciso añadir al precio de los medicamentos. Sin embargo, el coste de todas aquellas actividades relacionadas con el manejo de los medicamentos, como adquisición, recepción, colocación y almacenaje, al ser idénticas en las dos pautas, no lo hemos valorado. Otro tipo de gastos, como el relacionado con la cabina de flujo laminar (amortización, gastos de electricidad...) lo hemos considerado mínimo en el análisis de costes.

El tiempo de la enfermera, que es la que realiza el reenvasado y etiquetado de las jeringas en el servicio de Farmacia, se ha considerado similar al tiempo que dedicaría el personal de enfermería en planta para cargar las jeringas previo a la administración del fármaco. Por consiguiente, el coste total de la nueva pauta antiemética, es el resultado de sumar al precio de compra de los medicamentos, el coste del material adicional de reenvasado, única variable que añade costes relevantes (15).

La tabla IV nos muestra la variación del consumo en pesetas de granisetron por meses.

Observamos una reducción del gasto de granisetron que ha aumentado progresivamente a medida que ha ido instaurándose la nueva pauta.

En la tabla V, se recogen el número total de tratamientos con granisetron y la reducción total del gasto.

A finales del año 1997 se comenzó a utilizar la dosis de granisetron de 1 mg lo que representó el 2,5% de los tratamientos con granisetron y el año 1998 se ha ido instaurando su utilización hasta representar el 76% de los tratamientos con esta dosis.

El menor número de tratamientos con granisetron durante al año 1998 fue debido a una racionalización de

Tabla III. Protección frente a náuseas y vómitos

	<i>Cisplatino altas dosis</i> (n=18)		<i>Otros citostáticos</i> (n=20)	
	Nº	%	Nº	%
Respuesta completa vómitos				
Día 1	16	88,9	17	85
Día 2-5	12	66,7	15	75
Respuesta completa náuseas				
Día 1	15	83,3	15	75
Día 2-5	8	44,4	10	50
Respuesta completa náuseas y vómitos				
Día 1	14	77,8	14	70
Día 2-5	6	33,3	9	45

Tabla IV. Consumo de granisetron en pesetas

	<i>Enero</i>	<i>Febrero</i>	<i>Marzo</i>	<i>Abril</i>	<i>Mayo</i>	<i>Junio</i>
Año 1997	1.086.266	998.309	1.101.032	1.223.193	1.140.486	1.684.611
Año 1998	516.532	407.710	538.293	594.884	551.339	629.705
	<i>Julio</i>	<i>Agosto</i>	<i>Septiembre</i>	<i>Octubre</i>	<i>Noviembre</i>	<i>Diciembre</i>
Año 1997	1.336.371	1.406.019	1.554.021	1.645.434	1.101.309	861.884
Año 1998	748.662	667.425	514.343	510.717	676.128	533.209

Tabla V. Número de tratamientos con granisetron y gasto total en pesetas

	<i>Año 1997</i>	<i>Año 1998</i>
Tratamientos totales con granisetron	3.478	3.208
Tratamientos con granisetron de 1 mg	2,5%	76%
<i>Gasto total de granisetron</i>	<i>15.138.935</i>	<i>6.888.947</i>

su uso según las nuevas recomendaciones, que llevaron a incluirlo solamente en las terapias antieméticas para fármacos altamente emetógenos. El ahorro económico observado ha sido de 8.249.988 ptas., debido principalmente a la utilización de la dosis de granisetron de 1 mg unido a la ligera disminución en el número de tratamientos.

Estos datos demuestran la importancia de trabajar en

equipo con otros especialistas clínicos para desarrollar recomendaciones sobre el uso racional de fármacos antieméticos en pacientes con tratamiento citostático. Asimismo es necesario potenciar la atención farmacéutica en los pacientes con cáncer, determinando los métodos más efectivos para realizarla y posteriormente estudiar su efecto.

De este estudio se deduce, que las pautas elaboradas, con nuestra intervención, fueron bien aceptadas y redujeron gastos en la terapia antiemética.

En conclusión, los resultados de eficacia obtenidos con la nueva dosis de granisetron de 1 mg, comprobados a través de las encuestas realizadas a los pacientes concuerdan con los datos obtenidos de la bibliografía. El ahorro económico de granisetron durante un año ha sido de 8.249.988 ptas., lo que confirma la importancia de la elaboración de protocolos y la intervención del servicio de farmacia en la disminución del gasto en medicamentos.

Bibliografía

- Horne AL, Dapolite LA. Protocol for pharmacist management of antineoplastic drug-induced adverse effects in out patients. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 680-3.
- Becker AJ, Mutnick AH, Ross MB, Stilwell AA, Riggs CE, Hanson DB, et al. Combining a clinical trial with decision analysis to evaluate antiemetic agents. *Formulary* 1996; 31: 670-83.
- Morrow GR, Hickok JT, Rosenthal SN. Progress en reducing nausea and emesis. *Cancer*, 1995; 76: 343-57.
- Pérez EA, Navari RM, Kaplan HG, Gralla RJ, Grunberg SM, Palmer RH, et al. Efficacy and safety of different doses of granisetron for prophylaxis of cisplatin-induced emesis. *Support Care Cancer* 1997; 5: 31-7.
- Berard CM, Mahoney CD. Cost-reducing treatment algorithms for antineoplastic drug-induced nausea and vomiting. *Am J Health-Syst Pharm* 1995; 52: 1879-85.
- Ignoffo RJ, King R. Pharmaceutical care and the cancer patient. *J Oncol Pharm Practice* 1995; 1: 7-19.
- American Society of Health-System Pharmacist. ASHP therapeutics guidelines on the pharmacologic management of nausea and vomiting in adult and pediatric patients receiving chemotherapy or radiation therapy or undergoing surgery. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56: 729-64.
- Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Krirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW et al. Recommendations for the use of antiemetics: Evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2971-94.
- Hourcade F, Santau-Miranda V, Normand B, Laugier M, Picq F, Chopineau J. Compatibility of granisetron towards glass and plastics its stability under various storage conditions. *Int J Pharm* 1997; 154: 95-102.
- San Miguel MT, Díaz MS, Fernández V, Robles IS, Vazquez A, García R. Control de la emesis aguda con granisetron en ciclos alta y moderadamente emetógenos. *Farm Hosp* 1996; 20: 161-166
- American Hospital Formulary Service. *Drug Information 97*. Bethesda (USA); 1997; 2255.
- Navari RM, Kaplan HG, Gralla RJ, Grunberg SM, Palmer R, Fitts D, et al. Efficacy and safety of granisetron, a selective 5 hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in the prevention of nausea and vomiting induced by high-dose cisplatin. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2204-10.
- Riviere A. Dose finding study of granisetron in patients receiving high-dose cisplatin chemotherapy. The Granisetron Study Group. *Br J Cancer* 1994; 69: 967-71.
- Nolte MJ, Berkery R, Pizzo B, Baltzer L, Grossano D, Lucarelli CD et al. Assuring the optimal use of serotonin antagonist antiemetics: the process for development and implementation of institutional antiemetic guidelines at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 1998; 16: 771-8.
- Sanjurjo M, Requena T, Requena ME, Fernández I. Estimación de costes asociados a los fármacos en el ámbito hospitalario. Propuesta de un modelo. *Farmacoeconomía*, 1995; 1: 9-22.