

## Neutropenia inducida por taxanos y control con factores estimulantes de colonias.

Jesús Luis-Fernández, Juan Francisco Rangel-Mayoral, María José Estepa-Alonso y Francisco Javier Liso-Rubio.

Servicio de Atención Farmacéutica Especializada de Badajoz, Hospital Infanta Cristina, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz, España.  
Correo electrónico: [jesusluisfer@hotmail.com](mailto:jesusluisfer@hotmail.com)

Palabras clave: Taxanos, docetaxel, paclitaxel, neutropenia, filgrastim.

**Resumen.** La utilización de los derivados del taxano (paclitaxel y docetaxel) constituye en la actualidad una de las principales armas terapéuticas en el tratamiento quimioterapéutico del cáncer de mama, de ovario y de pulmón no microcítico. La neutropenia es una de las principales reacciones adversas experimentadas por los pacientes en tratamiento, de tal forma, que se convierte en el factor limitante de la dosis administrada. Por lo cual, se planteó la realización de un estudio retrospectivo para valorar de forma indirecta la neutropenia inducida tras la administración de docetaxel y paclitaxel en pacientes oncológicos mediante el consumo asociado de factores estimulantes de colonias. Se realizó una revisión sistemática, en el Hospital Infanta Cristina de Badajoz (España), de todos los pacientes en tratamiento con taxanos durante el año 2003, comparando sus consumos con el consumo de filgrastim asociado. Los datos de consumo de filgrastim se obtuvieron por paciente, considerando tanto la dispensación como paciente externo como su posible administración durante la hospitalización. De los 140 pacientes tratados con paclitaxel 22 requirieron el factor estimulante de colonias; respecto a los pacientes con docetaxel 116 fueron tratados y 27 recibieron filgrastim. El consumo de filgrastim en microgramos respecto al consumo total de paclitaxel por miligramo fue de 1,35, mientras que para docetaxel la relación fue de 4,17 microgramos de filgrastim administrados por miligramo de docetaxel utilizado. Si se compara respecto a los miligramos de taxanos consumidos por los pacientes en estudio las relaciones son 7,09 y 20,12 para paclitaxel y docetaxel respectivamente. Si se seleccionan los pacientes con cáncer de mama y con cáncer de pulmón, estas relaciones son de 0,76 y de 6,48 respectivamente. Los datos obtenidos muestran una relación desfavorable para docetaxel, siendo el consumo asociado del factor estimulante de colonias 2,83 veces superior al de paclitaxel, cuando se excluyen los pacientes con cáncer de ovario esta rela-

ción aumenta hasta 3,1. Estos resultados confirman la mayor incidencia y severidad de la neutropenia inducida por docetaxel frente a paclitaxel.

Neutropenia induced by taxoids and its control with granulocyte colony-stimulating factor.

*Invest Clín 2005; 46(3): 265 - 272*

Key words: Taxoids, docetaxel, paclitaxel, neutropenia, filgrastim.

Abstract. Nowadays, the use of taxoid derivated compounds constitutes one of the main chemotherapeutic weapons against breast cancer, ovarian cancer and non-microcytic lung cancer. The limiting factor when determining the dose of taxoids to be administered is the occurrence of neutropenia which is a common side-effect of this therapy. That is why we propose this retrospective study in which we assessed docetaxel and paclitaxel induced neutropenia in oncologic patients by means of colony stimulating factors consumption. A systematic revision of filgrastrin consumption by patients treated with taxoids during 2003 in the Infanta Cristina Hospital (Badajoz. Spain) was performed. Filgastrin consumption data were obtained individually, considering its dispensation to external patients as well as the possible administration during hospital stay. 22 out of the 140 patients treated with paclitaxel required colony stimulating factor. On the other hand, 27 out of 116 patients treated with docetaxel received filgastrin. The relation between filgastrin (micrograms) and taxoid consumption (milligrams) was 1.35 for paclitaxel and 4.17 for docetaxel. Taking into account each patient taxoids consumption (milligrams), the results were 7.09 for paclitaxel and 20.12 for docetaxel. When selecting the patients who suffer from breast cancer and lung cancer, these ratios were 0.76 for paclitaxel and 6.48 for docetaxel. The docetaxel group consumed 2.83 more colony stimulating factor than the paclitaxel group. This ratio was even greater (3.1) when ovarian cancer patients were excluded. These results showed an unfavorable relation for docetaxel, thus confirming that the use of docetaxel provokes a greater incidence and severity of neutropenia.

*Recibido: 13-10-2004. Aceptado: 17-02-2005.*

## INTRODUCCIÓN

Los taxanos son fármacos de estructura diterpenoide con actividad antineoplásica que actúan promoviendo la formación de los microtúbulos (implicados en la formación del huso cromático durante la mitosis) al unirse a la  $\beta$ -tubulina formando estructuras microtubulares anómalas o excesivamente estables que no

pueden participar en la mitosis (1). De esta forma, generan una interrupción del ciclo celular en la fase M produciendo la muerte de la célula. Por lo tanto, son específicos de la fase M, no afectan directamente al ADN, con escasa acción en células que no se dividen. Los fármacos que retrasan el paso de las células a la fase M pueden antagonizar su efecto. El paclitaxel fue aislado de un árbol, *Taxus brevifolia* (2) y poste-

riormente surgió el docetaxel, análogo semisintético de paclitaxel.

Actualmente, el paclitaxel (3) está indicado en el tratamiento del cáncer de ovario, en primera línea en combinación con cisplatino y en segunda línea cuando la terapia estándar con derivados del platino ha fracasado. También está indicado en el tratamiento del cáncer de mama, inicial metastásico o avanzado en combinación con trastuzumab (en pacientes cuyos tumores tengan sobreexpresión de HER2) o como agente único en pacientes que han fracasado o no son candidatos a la terapia estándar con derivados de antraciclinas. Finalmente, también está indicado en el tratamiento, en combinación con cisplatino, del carcinoma de pulmón no microcítico en pacientes que no son candidatos a cirugía potencial curativa y/o radioterapia.

El docetaxel (4) está aprobado, en monoterapia, en el cáncer de mama metastático o localmente avanzado, después del fracaso a la terapia con antraciclinas o agentes alquilantes y en combinación con doxorubicina en pacientes que no han recibido previamente tratamiento citotóxico. También está indicado asociado a capecitabina en pacientes con fracaso a la terapia citotóxica que incluya una antraciclina. El docetaxel está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, metastásico o localmente avanzado, después del fracaso con la quimioterapia previa. En combinación con cisplatino está indicado en el cáncer de pulmón no microcítico metastásico o localmente avanzado no resecable sin tratamiento citotóxico previo.

Las pautas de dosificación de paclitaxel varían desde los 135 mg/m<sup>2</sup> en el tratamiento inicial del carcinoma de ovario hasta los 175 mg/m<sup>2</sup>, dosis habitual, para el tratamiento secundario del carcinoma de ovario, carcinoma de mama y de pulmón avanzado. Las dosis posteriores de paclita-

xel deben administrarse según la tolerancia. No se reanuda el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1500/μL y el de plaquetas > 100000/μL. Los pacientes que presenten neutropenia grave (recuento de neutrófilos inferiores a 500/μL durante más de 7 días) o neuropatía periférica grave, deberán recibir una dosis inferior, en un 20%, en los ciclos sucesivos.

La dosificación de docetaxel para el tratamiento de cáncer de mama es de 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia y en combinación con doxorubicina o capecitabina de 75 mg/m<sup>2</sup>. En el cáncer de pulmón de células no pequeñas, su dosificación habitual es de 75 mg/m<sup>2</sup>. Al igual que el paclitaxel, no se administrará el fármaco hasta que el recuento de neutrófilos no sea al menos de 1500 células/μL.

Las principales reacciones adversas para estos fármacos son las alteraciones digestivas (anorexia, diarrea, etc), las alteraciones alérgicas/dermatológicas (alopecia, erupciones exantémicas, etc), las sanguíneas (anemia, neutropenia, trombocitopenia), las neurológicas (neuropatía periférica) y las cardiovasculares (arritmias, bradicardia, hipotensión, etc).

Dentro de estas reacciones destaca la neutropenia, que es el factor limitante de la dosis administrada. Respecto al paclitaxel (5), la neutropenia con cifras < 2000 neutrófilos/μL ocurre en el 90% de los pacientes y un 52% presenta neutropenia severa con valores de neutrófilos inferiores a 500/μL. La reducción en el recuento de neutrófilos se observa en el octavo día postinfusión, con una recuperación rápida que se hace evidente entre los días 15 y 21.

El docetaxel (6) produce algún grado de neutropenia en el 99% de los pacientes. Grados 3 y 4 de neutropenia han sido descritos en el 88% de los pacientes con dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> y en el 66% con dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>; datos similares han sido descri-

tos por QuoiX y col. (7) en su estudio de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico donde, 72,7% de los pacientes experimentaron grado 3-4 de neutropenia con la dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> y 44% con la dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>. Generalmente, la neutropenia se observa entre el quinto y noveno día después de la infusión del fármaco con una duración media de 7 días (rango de 3 a 16 días).

El control de la neutropenia inducida por estos fármacos se realizó con filgrastim, factor estimulante de colonias humano (G-CSF humano), esta glucoproteína regula la proliferación y moviliza las células progenitoras hematopoyéticas a sangre periférica. Esta indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional. La dosis de filgrastim recomendada es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día. La primera dosis debe administrarse a partir de las 24 h de la administración de la quimioterapia citotóxica, por vía subcutánea o infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos, aunque la vía subcutánea es la preferente.

El objetivo principal de este estudio consiste en la comparación del consumo de filgrastim asociado a la administración de paclitaxel y docetaxel en pacientes oncológicos, siendo esta una manera indirecta para determinar la neutropenia inducida por estos fármacos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva de todos los pacientes en tratamiento con fármacos citotóxicos en el Hospital Infanta Cristina de Badajoz (España), seleccionando aquellos cuyo tratamiento incluía un derivado de taxanos tanto en monoterapia como en politerapia. La revisión realizada incluyó el periodo comprendido entre el 01/01/2003 y el 31/12/2003. Los datos relativos a los pacientes se obtuvieron del

programa de citostáticos disponible en el servicio, este programa diseñado en la base de datos ACCESS® 2000 a la medida de las necesidades propias del servicio, permite disponer tanto de los datos clínicos como terapéuticos de los pacientes, así como de la gestión de las especialidades empleadas. Los principales datos empleados fueron: diagnóstico del paciente, número de historia clínica, especialidades prescritas, fecha, dosis empleada por administración y totalizada, número de ciclos y de administraciones, coste asociado, etc.

Los datos obtenidos anteriormente de todos los pacientes se correlacionaron a través del número de historia clínica con el programa de dispensación de pacientes externos del servicio (Landtools®), obteniéndose así la relación de pacientes con taxanos a los que se les fue dispensado el factor estimulante de colonias y las cantidades dispensadas de ambas dosificaciones de filgrastim (300 y 480 microgramos).

Finalmente, se comparó el registro de pacientes con taxanos obtenidos del programa de citostáticos con el de medicamentos de uso restringido. Para la dispensación del factor estimulante de colonias en pacientes hospitalizados es necesario que el clínico rellene el impreso de uso restringido, permitiendo esto, controlar los posibles periodos de hospitalización de estos pacientes así como la cantidad del factor administrado. El registro de las especialidades de uso restringido dispensado, así como el de medicamentos extranjeros, uso compasivo, equivalentes terapéuticos y especialidades no incluidas en el formulario, se realizó en otra base de datos diseñada específicamente para el control y gestión de todas estas especialidades.

Los cálculos estadísticos se realizaron con el software SIMFIT® versión: 5,5 edición: 5,03.

Se excluyeron del estudio los pacientes incluidos en algún tipo de ensayo clínico,

3 en el caso de paclitaxel. También se excluyeron aquellos pacientes que recibieron los dos taxanos en alguno de los diferentes ciclos administrados (2 pacientes).

## RESULTADOS

Durante el periodo del estudio fueron tratados en el hospital de día 940 pacientes oncológicos, para los cuales se realizaron 11.441 preparaciones de fármacos citostáticos. De ellos, 256 pacientes (27,23%) recibieron en algún momento de su terapia un derivado de taxanos, 116 docetaxel (45,3%) y 140 paclitaxel (54,7%).

De los 140 pacientes tratados con paclitaxel, 22 (15,71%) recibieron el factor estimulante de colonias durante el periodo del estudio (Tabla I). La administración de paclitaxel se realizó cada tres semanas, usándose en monoterapia en 5 pacientes (22,72%) y en el resto, 17, en combinación (77,28%). De los 22 pacientes, 11 presentaban cáncer de mama, 5 de pulmón y 6 de ovario.

El consumo total de paclitaxel durante el periodo del estudio fue de 123.900 mg, con un consumo de 23.715 mg (19,14%) por los pacientes que recibieron filgrastim. El número de ciclos administrados para estos 22 pacientes fue de 104, la media fue de 4,72 por paciente (desviación estándar 2,79

y mediana 4). Respecto a las dosis de paclitaxel administradas, a los pacientes que recibieron factor estimulante de colonias, éstas oscilaron entre los 360 mg y los 95 mg, siendo la dosis media administrada de 228,02 mg (mediana 210 mg y desviación estándar 57,17).

El consumo de filgrastim por estos 22 pacientes, fue de 437 unidades de 300 microgramos y 77 de 480 microgramos, con un total de 168.060 µg. Respecto a las unidades de 300 µg, 21 de los 22 pacientes recibieron esta dosificación con un número medio de unidades dispensadas de 20,8. Únicamente 4 pacientes (a tres de ellos se les administró ambas dosificaciones) recibieron la dosificación de 480 µg, con un número medio de unidades dispensadas por pacientes de 19,25. La dosis de filgrastim utilizada fue de 0,5 MU (5 µg)/kg/día. La primera dosis se administró a partir de las 24 h del inicio de la quimioterapia citotóxica por vía subcutánea.

La relación establecida entre el consumo de paclitaxel total (140 pacientes) del periodo del estudio, en mg, y de filgrastim, en µg, fue de 1,35 µg de factor consumido por mg de paclitaxel utilizado. Esta relación varió a 7,09 cuando se compararon los miligramos de paclitaxel consumido por los pacientes (22) que recibieron filgrastim. Al seleccionar los pacientes con cáncer de

TABLA I  
COMPARACIÓN DE RESULTADOS DE CONSUMO DE G-CSF  
ASOCIADO AL GRUPO DE ESTUDIO CON PACLITAXEL O CON DOCETAXEL

	Grupo con Paclitaxel	Grupo con Docetaxel
Nº Pacientes en tratamiento	140	116
Nº Pacientes que reciben G-CSF	22 (15,71%)	27 (23,17%)
Consumo total de taxanos	123.900 mg	58.080 mg
Consumo de taxanos por los pacientes con G-CSF	23.715 (19,14%)	12.050 (20,75%)
Consumo de G-CSF	168.060 µg	242.460 µg
Microgramos de G-CSF/mg totales de taxanos/	1,35	4,17
Microgramos de G-CSF/mg de taxanos	7,09 (p = 0,38)	20,12 (p = 0,038)

mama (11) y con cáncer de pulmón (5), estas relaciones fueron de 0,76 y de 6,48 respectivamente. La relación obtenida para los pacientes en politerapia (11), excluyendo los que presentaron cáncer de ovario, fue de 7,60 microgramos del factor por miligramo de paclitaxel consumido.

La correlación entre los miligramos de paclitaxel por paciente y el consumo en microgramos del factor presento unos valores  $r^2 = 0,037$ ;  $p = 0,38$ .

Respecto a los 116 pacientes con docetaxel, 27 (23,27%) recibieron filgrastim para tratar su neutropenia. En estos pacientes la administración se realizó en monoterapia en 4 de ellos (14,81%) y en 23 (85,19%) en combinación con otro citostático, 14 presentaban cáncer de pulmón y 13 cáncer de mama.

El consumo de docetaxel asociado a los 116 pacientes fue de 58.080 mg, mientras que para los 27 pacientes seleccionados su consumo fue de 12.050 mg (20,75%). Se les administraron 113 ciclos, la media de ciclos administrados fue de 4,18 (desviación estándar 3,9 y mediana 2). Con relación a las dosis administradas estas oscilaron entre 190 mg y 35 mg, siendo la dosis media de 106,64 mg (mediana 120 y desviación estándar 40,02).

Las unidades de filgrastim utilizadas en estos 27 pacientes fueron 597 para la dosificación de 300 microgramos y 132 para la de 400 microgramos, siendo la suma total de 242.460 microgramos. De los 27 pacientes, 25 recibieron la dosificación de 300 microgramos con una media de 23,88 unidades por paciente. La dosis de 480 microgramos se administró a 7 pacientes (5 pacientes recibieron ambas dosis), la media de unidades administrada por paciente fue de 18,85. La administración del factor se realizó de forma similar a la descrita para los pacientes en tratamiento con paclitaxel.

La relación entre el consumo de docetaxel y filgrastim teniendo en cuenta el consumo total de docetaxel (116 pacientes) y los microgramos consumidos de filgrastim fueron 4,17 microgramos del factor por miligramo del taxano prescrito. Este valor varía a 20,12 si se relacionan los microgramos de filgrastim consumidos por miligramo de docetaxel consumido por los 27 pacientes del estudio. Si se seleccionan los pacientes en politerapia la relación obtenida es de 18,31 microgramos del factor por miligramo de docetaxel consumido por los 23 pacientes.

La correlación entre las dos variables presentó un valor  $r^2 = 0,16$ ;  $p = 0,038$ .

## DISCUSIÓN

La utilización de los derivados del taxano constituye en la actualidad una de las principales armas terapéuticas en el tratamiento quimioterapéutico del cáncer de mama, de ovario y de pulmón no microcítico, esto es algo que observamos en la realidad diaria donde más de un 25% (27,23%) de los pacientes oncológicos reciben paclitaxel o docetaxel. Respecto a la proporción de pacientes en el grupo de paclitaxel y en el de docetaxel que requirieron el factor estimulante de colonias cabe destacar que a pesar del menor número de pacientes en el grupo de docetaxel frente a paclitaxel, el número de pacientes que recibieron el factor fue superior.

El consumo de paclitaxel en los últimos 3 años en el Hospital Infanta Cristina ha presentado una cierta estabilización, con un consumo de aproximadamente 120.000 mg año, destacando la disminución que se ha producido respecto a su consumo en el año 2000 que fue de 153.860 mg. Por el contrario, el docetaxel experimentó un fuerte incremento en su consumo en el mismo periodo, pasando de 29.100 mg consu-

midos en el año 2000 a 64.720 mg en el año 2001. Posteriormente su consumo se estabilizó en torno a 60.000 mg por año.

La relación establecida entre el consumo de ambos taxanos, en miligramos, y el consumo del factor estimulante de colonias, en microgramos, fue desfavorable para docetaxel. Según los resultados obtenidos podemos establecer que por cada mg de docetaxel que se prescribe se utilizarían 3,10 microgramos más que si se prescribiera un mg de paclitaxel, esta relación se mantiene cuando se comparan los pacientes de docetaxel con los de paclitaxel excluyendo los que presentan cáncer de ovario. Cuando se seleccionan los pacientes con cáncer de mama y pulmón en politerapia, esta relación disminuye hasta 2,40 microgramos, esta disminución se debe al mayor número de pacientes en monoterapia en el grupo del paclitaxel 5 frente a 4 en el grupo de docetaxel y al mayor consumo en miligramos de paclitaxel por los pacientes con cáncer de ovario.

Estos datos nos indican de forma indirecta la mayor incidencia y gravedad de las reacciones hematológicas (neutropenia) asociadas a docetaxel comparadas con paclitaxel en nuestro hospital, las cuales ya han sido referenciadas por diversos autores. Hsu y col. (8) en su estudio comparan la toxicidad de docetaxel frente a paclitaxel asociados a carboplatino en el tratamiento del cáncer de ovario, establecen dos grupos de 20 pacientes, de ellos, 9 pacientes (45%) presentaron grado III y IV de neutropenia en el grupo de docetaxel frente a 3 (15%) en el de paclitaxel ( $p < 0,05$ ). Datos similares han sido presentados por Vasey y col. (9), Markman y col. (10) y por Rigas (11), este último en su estudio en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico compara la combinación de un taxano con un derivado de platino frente a otras combinaciones que asocian un derivado de

platino. La combinación de paclitaxel con carboplatino presenta un menor índice de neutropenia grado 3 y 4 y de neutropenia febril que la combinación de docetaxel con carboplatino.

Ante estos resultados una medida importante sería la revisión de los protocolos existentes de uso restringido del factor estimulante de colonias, prestando un especial control a los criterios de indicación así como a los datos analíticos de cada paciente de forma pormenorizada, controlando que se cumplan los criterios de indicación en cada uno de los pacientes.

Sería importante realizar nuevos estudios en los que se seleccionaran los pacientes con la misma indicación y estadio de la enfermedad para comprobar que los resultados obtenidos presentan una buena correlación, la influencia de la dosis de inicio de los taxanos sobre el uso del factor, así como realizar estudios de supervivencia para comprobar la mayor eficacia de un taxano respecto al otro.

#### REFERENCIAS

1. Abal M, Andreu JM, Barasoain I. Taxanes: microtubule and centrosome targets, and cell cycle dependent mechanisms of action. *Curr Cancer Drug Targets* 2003; 3(3):193-203
2. Oberlies NH, Kroll DJ. Camptothecin and taxol: historic achievements in natural products research. *J Nat Prod* 2004; 67(2): 129-135.
3. Taxol®. Ficha técnica de la especialidad. Agencia Española del Medicamento. <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>.
4. Taxotere®. Ficha técnica de la especialidad. The European Agency of the Evaluation of Medicinal Products (EMA). <http://www.eudra.org/emea>.
5. Drugdex® Editorial Staff. Paclitaxel. En: *Micromedex® Healthcare Series Vol. 121 expires 9/2004*.

6. Drugdex® Editorial Staff. Docetaxel. En: Micromedex® Healthcare Series Vol. 121 expires 9/2004.
7. Quoix E, Lebeau B, Depierre A, Ducolone A, Moro-Sibilot D, Milleron B, Breton JL, Lemarie E, Pujol JL, Brechot JM, Zalcman G, Debieuvre D, Vaylet F, Vergnenegre A, Clouet P. Randomised, multicentre phase II study assessing two doses of docetaxel (75 or 100 mg/m<sup>2</sup>) as second-line monotherapy for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(1): 38-44.
8. Hsu Y, Sood AK, Sorosky JI. Docetaxel versus paclitaxel for adjuvant treatment of ovarian cancer: case-control analysis of toxicity. *Am J Clin Oncol* 2004; 27(1): 14-28.
9. Vasey PA, Jyason GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, Parkin D, Paul J, Hay A, Kaye SB. Phase randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1682-1691.
10. Markman J, Zanotti K, Webster K, Belinson J, Peterson G, Kulp B, Markman M. Experience with the management of neutropenia in gynecologic cancer patients receiving carboplatin-based chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2004; 92(2): 592-595.
11. Rigas JR. Taxane-platinum combinations in advanced non-small cell lung cancer: a review. *Oncologist* 2004; 9 (Suppl 2): 16-23.