

AZACITIDINA

►VIDAZA? (Celgene)

SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

Más que un único síndrome, en realidad los síndromes mielodisplásicos constituyen un grupo de graves enfermedades hematológicas, cuya característica común consiste en una alteración clonal hematopoyética de uno o varios de los linajes granulocítico, eritroide y/o plaquetario, con diversas formas de displasia – proliferación, diferenciación y/o maduración celular – en el linaje mieloide.

La manifestación más característica es la presencia relativamente abundante - aunque raramente superior al 30% - de formas celulares inmaduras o blastos, tanto en la médula ósea como en la sangre periférica. Clínicamente, suelen presentarse como citopenias periféricas, pudiendo progresar a una leucemia mieloide aguda. En cualquier caso, la mayoría evoluciona a insuficiencia progresiva de la médula ósea.

La incidencia global del síndrome mielodisplásico se estima en 4,1 casos por cada 100.000 habitantes, lo que le sitúa claramente dentro del concepto de *enfermedad rara*. Es más común a partir de los 60 años, con tasas de incidencia de 4,9/100.000, que alcanzan los 22,8/100.000 para los mayores de 70 años.

Dado que las células sanguíneas inmaduras – blastos – son escasamente funcionales y mueren de forma precoz después de incorporarse a la sangre periférica, las citopenias correspondientes acaban por conducir a anemia y/o hemorragias, y eventualmente a infecciones eventualmente mortales.

Su presentación clínica suele encajar en los síntomas propios de anemia, con sensación de cansancio y una progresiva dificultad para respirar. En cualquier caso, tales síntomas aparecen generalmente cuando la enfermedad ha progresado sustancialmente. Por ello, los diagnósticos precoces de los síndromes displásicos suele ocurrir de forma fortuita, tras la realización de análisis clínicos rutinarios.

Se denominan síndromes mielodisplásicos *de novo* cuando estos se presentan sin una causa conocida. Por su parte, los secundarios se relacionan con la realización de tratamientos con quimioterapia o radioterapia para otras enfermedades o tras exposición a elementos radiactivos o a determinadas sustancias químicas. Los síndromes mielodisplásicos secundarios suelen ser más difíciles de tratar que los de novo y, según el tipo de mielodisplasia, el riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda puede ser de hasta un 50%, frecuentemente refractaria al tratamiento.

Desde el punto de vista epidemiológico y de acuerdo con lo anterior, los principales factores de riesgo asociados a los síndromes mielodisplásicos consisten en:

- Ser varón o de raza blanca.
- Tener más de 60 años de edad.
- Haber sido sometido anteriormente a quimioterapia y/o radioterapia.
- Exposición a ciertas sustancias químicas – especialmente humo de tabaco, plaguicidas y disolventes orgánicos, especialmente benceno – y a metales pesados, como mercurio o plomo.

La clasificación de los síndromes mielodisplásicos de la Organización Mundial de la Salud incluye las siguientes variedades:

- Anemia refractaria (se indican las respectivas proporciones de blastos, en médula ósea y sangre periférica): <5% y ?1%. Hematíes normocíticos o macrocíticos normocrómicos, con grado variable de anisocitosis y poiquilocitosis. Los precursores eritroides en la mé-

dula ósea pueden estar disminuidos o muy aumentados y la diseritropoyesis varía de ligera a moderada. Progresión a la leucemia aguda en el 10-15% de los casos. También puede progresar a un síndrome mielodisplásico más agresivo.

- Síndrome mielodisplásico relacionado con una anomalía aislada del cromosoma del(5q): <5% y ?1%.
- Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (RARS): <5% (15% de sideroblastos en anillo) y ?1%. El 15% evolucionan a leucemia mieloide aguda o a un síndrome mielodisplásico de grado mayor. Supervivencia media de 4 años. Los pacientes con sólo diseritropoyesis tienen supervivencia del 70% frente al 20% de los pacientes con displasia de tres líneas.
- Citopenia refractaria con displasia multilineaje (RCMD): <5% y ?1%. Cambios displásicos en dos o más líneas mieloides. Los precursores eritroides pueden mostrar vacuolas citoplasmáticas y irregularidades nucleares marcadas con multilobulación, multinucleación y núcleos megaloblastoides. Los neutrófilos pueden mostrar hipogranulación y/o hiposegmentación nuclear. Los megacariocitos pueden mostrar núcleos hipolobulados y/o micro-megacariocitos. Puede haber anormalidades cromosómicas clonales: trisomía 8, monosomía 7, 7q-, monosomía 5, 5q-, 20q- y cariotipos complejos.
- Anemia refractaria con exceso de blastos, de tipo 1 (RAEB-1): 5-20% y <5%. Frecuentes anormalidades en las tres series mieloides: anisopoiquilocitosis con macrocitos, plaquetas atípicas, y hiposegmentación y hipogranulación en los neutrófilos. Fallo progresivo de la médula ósea con citopenias. El 30% evolucionan a leucemia mieloide aguda. Supervivencia media de 14 meses.
- Citopenia refractaria con displasia multilineaje y sideroblastos en anillo (RCMD-RS): 5-20% y <5%.
- Anemia refractaria con exceso de blastos, de tipo 2 (RAEB-2): 10-19%.
- Leucemia mieloide aguda con displasia multilineaje (Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación: RAEB-T): 21-30% y >5%. Fallo progresivo de la médula ósea. Supervivencia media de 10 meses. 50% progresan a leucemia mieloide aguda.
- Leucemia mieloide aguda: >30% y >5%.
- Enfermedad mieloproliferativa (Leucemia mielomonocítica crónica: CMMoI): ?20% y <5%. Monocitosis persistente mayor de 1×10^9 /L. Afecta fundamentalmente a personas mayores. Puede haber esplenomegalia. El 50% tienen hipergammaglobulinemia. Supervivencia media de 11 a 36 meses. Progresión a leucemia aguda en 14-24% de los casos.

El pronóstico depende de si el síndrome mielodisplásico se presentó después de quimioterapia o radioterapia, de la proporción de blastos en la médula ósea, de si están afectados uno o más tipos de células sanguíneas y de si existen alteraciones cromosómicas. Todo ello se cuantifica, con puntuaciones que van desde 0 a más de 2,5. para valores de 0 (escasa presentación clínica), la mediana de tiempo de supervivencia es de 5,7 años, para los valores intermedios bajos (0,5-1) es de 2,5 años, para los intermedios altos (1,5-2) es de 1,2 años y para los casos más marcados ($\geq 2,5$) apenas es de 0,4 años. En término medio, aproximadamente el 50% de los pacientes con síndromes mielodisplásicos muere durante los primeros 4 años.

Los síndromes mielodisplásicos no disponen, por el momento, de ningún tratamiento curativo. Por ello, el objetivo terapéutico es aliviar los síntomas, retrasar la evolución de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La **quimioterapia** tiene como objetivo fundamental retrasar la evolución de la enfermedad, impidiendo el crecimiento de las células blásticas. Para ello se utilizan agentes citotóxicos, fundamentalmente de tipo de antimetabolitos de bases nucleicas. Los problemas causados por el bajo número de células sanguíneas, como la fatiga y las infecciones, se pueden tratar con **transfusiones de sangre**.

Es importante tener en cuenta que las transfusiones sanguíneas sirven para reemplazar las células sanguíneas destruidas por la enfermedad pero también por el propio tratamiento citotóxico. Debido al riesgo de que los pacientes sometidos a transfusiones frecuentes de sangre puedan presentar depósitos titulares de hierro, es común el empleo de **terapia quelante**. Asimismo, se ha sugerido el empleo de derivados recombinantes de la **eritropoyetina** (epoetinas) para mejorar el número de glóbulos rojos y su maduración, con el fin de reducir los efectos de la anemia. Es frecuente utilizar otros **factores estimulantes de colonias** (filgrastim, etc.) para complementar los efectos de la eritropoyetina sobre las células sanguíneas.

En determinados pacientes, el **trasplante de células madre hematopoyéticas**, que se extraen de la sangre o la médula ósea de un donante, puede llegar a la curación de los mismos. Requiere la realización de una intensa quimioterapia para erradicar los clones celulares alterados. Al terminar la quimioterapia, las células madre almacenadas son infundidas al paciente permiten restaurar los linajes celulares sanguíneos normales. Obviamente, la dificultad viene determinada por la disponibilidad de un donante con células compatibles con las del paciente. Habitualmente, se reserva la quimioterapia seguida de trasplante para las formas clínicas más avanzadas y para la leucemia mieloide aguda.

ACCIÓN Y MECANISMO

Antineoplásico citotóxico perteneciendo al grupo de los antimetabolitos de bases pirimídicas. Ha sido autorizado para el tratamiento de Síndromes mielodisplásicos intermedios y de alto riesgo, leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), con el 10-29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo, y leucemia mieloide aguda (LMA), con 20-30% de blastos y displasia multilinea. La administración de azacitidina permite prolongar significativamente la supervivencia de los pacientes, aunque no tiene un efecto curativo.

El mecanismo de acción parece ser múltiple, inhibiendo el proceso de metilación del ADN, y otros efectos inhibitorios sobre ADN y ARN, así como sobre la síntesis de proteínas. La causa última se debe a la sustitución de la base citidina por azacitidina, dando lugar a bases nucleicas con propiedades anómalas, que alteran el comportamiento normal de los ácidos nucleicos. Los efectos citotóxicos de azacitidina se deben principalmente a la detención del ciclo celular en la fase de síntesis de ADN (fase S)

Tras su trifosforilación, azacitidina es incorporada directamente al ADN celular, haciéndole más inestable como consecuencia de procesos de degradación química espontánea del núcleo triazínico (que sustituye al de pirimidina de la citidina). Ello se traduce en una mayor fragilidad de la cadena de ADN, facilitando la rotura cromosómica.

Asimismo, la incorporación del trifosfato de azacitidina a los ARNm conduce a cadenas defectuosas de éste, que impide una adecuada codificación en la síntesis proteica y, en última instancia, a la detención de ésta. Igualmente, los ARNt pueden incorporar el trifosfato de azacitidina, dificultando o inhibiendo completamente su función.

Azacitidina inhibe competitivamente la *uridina cinasa*, el enzima responsable de fosforilación de las bases fisiológicas uridina y citidina, un mecanismo esencial en el proceso de reciclado de bases nucleicas pirimidínicas. Asimismo, azacitidina inhibe el enzima *orotidilato descarboxilasa*, enzima clave en la síntesis *de novo* de bases pirimidínicas (uridina, citidina y timidina).

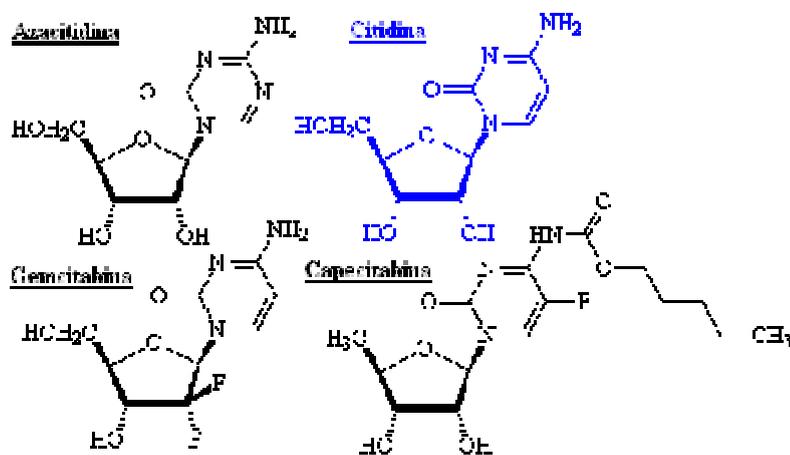
Los mecanismos de resistencia celular a azacitidina consisten básicamente en la reducción de la eficacia de los mecanismos de transporte de azacitidina a través de la membrana celular, así como alteraciones en la estructura de la *uridina cinasa*.

ASPECTOS MOLECULARES

Azacitidina es un antimetabolito citotóxico de la citidina. Consiste básicamente en un isóptero – sustitución de un átomo o subgrupo molecular – por otro de similares, pero no idénticas,

propiedades químicas. Está estrechamente emparentado con otros antimetabolitos pirimidínicos, como gemcitabina o capecitabina, si bien en estos la sustitución isostérica afecta al anillo de ribosa (gemcitabina: dos átomos de F; capecitabina: $-\text{CH}_3$ en lugar de $-\text{CH}_2\text{OH}$) y solo en el caso de capecitabina también afecta al anillo pirimidínico (F en posición 5).

La simple sustitución de un átomo de C por otro de N en la citidina conduce a la azacitidina, dando lugar a una molécula mucho más inestable químicamente. En efecto, azacitidina es susceptible procesos espontáneos de hidrólisis (sin participación enzimática), dando lugar a la apertura del anillo pirimidínico, primero a n-formilguanilribosilurea (RGU-CHO) que se transforma de modo irreversible a guanilribosilurea (RGU). La forma abierta de azacitidina (RGU-CHO) mantiene aproximadamente la cuarta parte de la actividad biológica de azacitidina.



Esta fragilidad química del anillo triazínico de azacitidina determina la inestabilidad de las cadenas de ADN y ARN donde azacitidina es incorporada como una falsa citidina, afectando decisivamente al funcionamiento de los ácidos nucleicos. El isosterismo con la citidina determina la capacidad para sustituirla también como sustrato del enzima *uridina cinasa*.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de azacitidina en las indicaciones autorizadas han sido adecuadamente contrastadas, atendiendo a la consideración de que se trata de un medicamento huérfano por la infrecuencia de estas patologías.

Los datos clínicos científicamente más relevantes consisten en dos ensayos clínicos de fase 3, uno de ellos controlados con un comparador activo antineoplásico y el otro frente al mejor tratamiento de mantenimiento. Adicionalmente, otro ensayo analizó diversos esquemas posológicos sobre la base de la dosis autorizada.

Asimismo, existe una abundante bibliografía que recoge desde hace más de 30 años el empleo de azacitidina – generalmente asociada a otros medicamentos antineoplásicos – en cuadros refractarios de leucemia no linfocítica, generalmente leucemia mieloide aguda, en donde se reporta la utilidad del fármacos en tales condiciones (Steuber, 1996; Vogler, 1995 y 1984; Kalwinsky, 1986; Champlin, 1985; Saiki, 1981; Look, 1981).

El principal estudio (Fenaux, 2009), considerado como pivotal, es un ensayo clínico multicéntrico y multinacional (15 países), abierto, aleatorizado, de grupos paralelos y fase 3, llevado a cabo sobre un conjunto de 358 pacientes adultos con al menos 3 meses de esperanza de vida, afectados por síndrome mielodisplásico de alto riesgo. Los pacientes tenían una mediana de 68,6 años, eran varones el 70% y hacía una mediana de 1,2 años desde el diagnóstico; en el momento del estudio, el 80% presentaba una tasa de blastos en médula ósea del 10-30%.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir azacitidina (AZA) en dosis de 75 mg/m^2 durante 7 días, cada ciclo de 28 días, por vía subcutánea (SC), o quimioterapia de baja intensidad (citarabina SC en dosis bajas) o quimioterapia intensiva (citarabina en dosis elevadas, más una antraciclina, por vía IV) o una combinación de estas dos últimas (QIC, quimioterapia intensiva combinada).

Como criterio primario de eficacia se consideró la supervivencia global de los pacientes, valorada como el número de días transcurridos desde el inicio del estudio hasta la muerte de los pacientes, con independencia de la causa de ello. También se valoró la tasa de supervivencia (porcentaje de pacientes vivos) en intervalos fijos de tiempo.

Como parámetros secundarios se consideró el tiempo transcurrido hasta la evolución a leucemia mieloide aguda (más de un 30% de blastos en médula ósea), así como las respuestas hematológicas y citogenéticas, el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, etc.

Los resultados de este estudio pivotal mostraron unos valores medianos de supervivencia global de 24,5 (AZA) y 15,0 meses (QIC). A los 24 meses la tasa de supervivencia era del 50,8% (AZA) y del 26,2% (QIC). En ambos casos, las diferencias fueron estadísticamente significativas.

En cuanto a los parámetros secundarios, el valor mediano del tiempo transcurrido hasta la transformación a leucemia mieloide aguda o hasta la muerte fue de 13,2 (AZA) y 7,6 meses (QIC), mientras que los referidos solo hasta transformación a leucemia mieloide aguda fueron de 20,7 (AZA) y 15,4 meses (QIC). Asimismo, el número medio de transfusiones de eritrocitos durante el estudio fue de 10,6 (AZA) y 18,3 (QIC) por paciente y año, mientras que el de plaquetas fue de 6,0 (AZA) y 9,4 (QIC) por paciente y año.

Los índices de respuesta antineoplásica determinados por los investigadores fueron:

- Remisión completa (RC): 16,8% (AZA) vs. 7,8% (QIC)
- Remisión parcial (RP): 11,7% vs. 3,9%
- Estabilización de la enfermedad (EE): 41,9% vs. 36,3%
- Respuesta global (RC+RP+EE): 70,4% vs. 48,0%

No se apreciaron diferencias en cuanto a las respuestas citogenéticas mayores (4,6% AZA vs. 4,5% QIC), pero sí en relación a las respuestas hematológicas:

- Respuesta eritroide mayor: 39,5% (AZA) vs. 10,6% (QIC).
- Respuesta plaquetaria mayor: 32,6% vs. 14,0%
- Respuesta neutrofílica mayor: 19,1% vs. 18,0%
- Cualquier mejoría hematológica: 49,2% vs. 28,7%.

En un estudio de fase 2 y controlado (Silverman, 2002), realizado sobre 191 pacientes con síndrome mielodisplásico de alto riesgo sujetos al menor tratamiento de mantenimiento, se administró a la mitad de ellos azacitidina por vía SC en dosis de 75 mg/m²/día durante 7 días, en ciclos de 28 días.

Los resultados obtenidos mostraron unas tasas de respuesta del 16,2% (6,1% RC + 10,1% RP) para AZA y de 0% solo con tratamiento de mantenimiento (TM), mientras que las respectivas medianas de los tiempos transcurridos hasta la muerte fueron de 20,1 (AZA) y 15,4 meses (TM), hasta transformación a leucemia mieloide aguda de 45,8 vs. 23,5% y hasta cualquier de ambos eventos de 17,7 (AZA) y 13,8 meses (TM). No obstante, las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas.

En otro estudio multicéntrico y abierto (Lyons, 2009) se compararon tres esquemas posológicos con el fin de obviar los dos días correspondientes al fin de semana, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes. Un total de 151 pacientes con síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo (mayoritariamente, anemia refractaria) fueron sometidos a 6 ciclos de 28 días distribuidos en tres pautas de administración SC:

- 75 mg/m²/día durante cinco días seguidos, dos de descanso y otros dos días de tratamiento (5-2-2).
- 50 mg/m²/día durante cinco días seguidos, dos de descanso y otros cinco días de tratamiento (5-2-5).
- 75 mg/m²/día durante cinco días seguidos (5).

La respuesta fue determinada según la proporción de pacientes con alguna mejoría hematológica: 44% (5-2-2), 45% (5-2-5) y 56% (5). Por su parte, los correspondientes porcentajes de

pacientes que inicialmente eran dependientes de transfusiones y dejaron de serlo por el tratamiento fueron del 50% (5-2-2-), 55% (5-2-5) y 64% (5). La incidencia de efectos adversos graves (grados 3-4) fue del 84% (5-2-2-), 77% (5-2-5) y 58% (5).

En cuanto al perfil toxicológico del medicamento, azacitidina se comporta como un agente citotóxico tradicional, con muy frecuentes eventos adversos (prácticamente la totalidad de los pacientes), eventualmente graves. Con todo, en el estudio pivotal, la comparación de la frecuencia de eventos adversos graves (grados 3-4) con azacitidina (total, 59%; sanguíneos/linfáticos, 20%) fue similar a la registrada con citarabina en dosis bajas (55%; 16%) o el mejor tratamiento de mantenimiento (60%; 9%), e inferior a la quimioterapia intensiva combinada (68%; 32%).

La mayor parte de los eventos adversos graves más comunes son de naturaleza hematológica/linfática y digestiva, presentando una incidencia de al menos el doble que el mejor tratamiento de mantenimiento en leucopenia (15%), neutropenia (61%), trombocitopenia (58%), dolor abdominal (4%) y náuseas (1,7%).

ASPECTOS INNOVADORES

Antineoplásico citotóxico perteneciendo al grupo de los antimetabolitos de bases pirimídicas y, concretamente, de la citidina. Ha sido autorizado como medicamento huérfano para el tratamiento de síndromes mielodisplásicos intermedios y de alto riesgo, leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), con el 10-29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo, y leucemia mieloide aguda (LMA), con 20-30% de blastos y displasia multilínea.

El mecanismo de acción parece ser múltiple, inhibiendo el proceso de metilación del ADN, y otros efectos inhibitorios sobre ADN y ARN, así como sobre la síntesis de proteínas. La causa última se debe a la sustitución de la base citidina por azacitidina, dando lugar a bases nucleicas con propiedades anómalas, que alteran el comportamiento normal de los ácidos nucleicos. Los efectos citotóxicos de azacitidina se deben principalmente a la detención del ciclo celular en la fase de síntesis de ADN (fase S).

La condición de medicamento huérfano informa acerca de la escasez de pacientes susceptibles de beneficiarse de este tratamiento. En cualquier caso, los datos clínicos disponibles muestran de forma clara una mejora de la supervivencia de estos pacientes, en relación con la quimioterapia intensiva convencional (25 vs. 15 meses), con independencia de la edad de los pacientes; en este sentido, las tasas de supervivencias tras dos años de tratamiento son del 51%, frente a poco más del 26%.

Adicionalmente, azacitidina reduce significativamente la dependencia de transfusiones sanguíneas de los pacientes (45% vs. 11% con el comparador) y retrasa sustancialmente la progresión hasta leucemia mieloide aguda (13 vs. 8 meses), aunque en general las respuestas citogenéticas mayores son tan infrecuentes (4,5% vs. 4,6%) como con la quimioterapia convencional.

Azacitidina presenta un perfil toxicológico propio de los agentes citotóxicos tradicionales, con muy frecuentes eventos adversos graves. Con todo, la incidencia de estos – mayoritariamente hematológicos, linfáticos y digestivos – es similar a la registrada con citarabina en dosis bajas o con el mejor tratamiento de mantenimiento, e inferior a la quimioterapia intensiva combinada.

En definitiva, azacitidina es una interesante incorporación al arsenal de antineoplásicos, especialmente en una indicación huérfana, como los síndromes mielodisplásicos, en los que el tratamiento actualmente utilizado es claramente insatisfactorio. Ciertamente, azacitidina tampoco resuelve definitivamente la terapéutica de este problema, tan importante como poco frecuente, aunque permite incrementar sustancialmente la esperanza de vida de los pacientes, pudiéndose considerarse como una primera opción relativamente específica para los síndromes mielodisplásicos.

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento	Laboratorio ¹	Año
Fluorouracilo	Fluoro Uracil	Valeant	1964
Tegafur	Utefos	Mylan	1978
Citarabina	Citarabina Pfizer	Pfizer	1984
Gemcitabina	Gemzar	Lilly	1995
Capecitabina	Xeloda	Roche	2001

COSTE DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Dosis diarias y coste	Azacitidina
Dosis recomendada	75 mg/m ²
Coste ciclo mensual ²	4.159,10 €

VALORACIÓN

AZACITIDINA	
▶ VIDAZA (Celgene)	
Grupo Terapéutico (ATC): L01BC. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES. Antimetabolitos: análogos de la pirimidina	
Indicaciones autorizadas: Síndromes mielodisplásicos intermedios y de alto riesgo. Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), con el 10-29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo. Leucemia mieloide aguda (LMA), con 20-30% de blastos y displasia multilinea.	
VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN IMPORTANTE. Aportación sustancial a la terapéutica estándar.	???
Novedad clínica: Mejora la eficacia clínica del tratamiento farmacológico estándar. <i>Relevancia clínica del resultado de la intervención:</i> incremento de la duración de la supervivencia. <i>Porcentaje de pacientes objetivamente beneficiados por el tratamiento:</i> en relación a placebo, a tratamientos comparadores activos estándar (farmacológicos o no), efectos específicos sobre grupos particulares de pacientes (edad, sexo, nivel de gravedad, circunstancias fisiopatológicas especiales, etc). <i>Utilidad en cuadros refractarios a los tratamientos actuales o en pacientes en los que el tratamiento estándar está contraindicado.</i>	?

BIBLIOGRAFÍA

- Champlin RE, Ho WG, Gale RP, et al. Treatment of acute myelogenous leukemia. A prospective controlled trial of bone marrow transplantation versus consolidation chemotherapy. *Ann Intern Med.* 1985; 102(3): 285-91.
- Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Vidaza. EMEA/H/C/978. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 18 de mayo de 2009).
- Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, Schoch R, Gattermann N, Sanz G, List A, Gore SD, Seymour JF, Bennett JM, Byrd J, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach C, Silverman LR; International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009; 10(3): 223-32.
- Hakami N, Look AT, Steuber PC, et al. Combined etoposide and 5-azacitidine in children and adolescents with refractory or relapsed acute nonlymphocytic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1987; 5(7): 1022-5.
- Kalwinsky DK, Dahl GV, Mirro J, et al. Induction failures in childhood acute nonlymphocytic leukemia: etoposide/5-azacytidine for cases refractory to daunorubicin/cytarabine. *Med Pediatr Oncol.* 1986; 14(5): 245-50.
- Levi JA, Weirnik PH. A comparative clinical trial of 5-azacytidine and guanazole in previously treated adults with acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer.* 1976; 38: 36-41.
- Look TA, Dahl GV, Kalwinsky D. Effective remission induction of refractory childhood acute nonlymphocytic leukemia by VP-16-213 plus azacitidine. *Cancer Treat Rep.* 1981; 65(11-12): 995-9.

¹ Comercializador actual

² Considerando un paciente de 1,70 m y 70 kg de peso (1,81 m²), totalizando 950 mg/semana, según un esquema posológico de 75 mg/m² durante 7 días, seguido de 21 días de descanso (ciclo de 28 días).

- **Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, Gersh RH, Hainsworth JD, Cohn AL, McIntyre HJ, Fernando IJ, Backstrom JT, Beach CL.** Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2009; 27(11): 1850-6
- **Saiki JH, Bodey GP, Hewlett JS, et al.** Effect of schedule on activity and toxicity of 5-azacytidine in acute leukemia. *Cancer* 1981; 47: 1739-42.
- **Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, Stone RM, Nelson D, Powell BL, DeCastro CM, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JF.** Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2002; 20(10): 2429-40.
- **Steuber CP, Krischer J, Holbrook T, et al.** Therapy of refractory or recurrent childhood acute myeloid leukemia using amsacrine and etoposide with or without azacitidine: a Pediatric Oncology Group randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 1996; 14(5): 1521-5.
- **Vogler WR, Weiner RS, Moore JO, et al.** Long-term follow-up of a randomized post-induction therapy trial in acute myelogenous leukemia (a Southeastern Cancer Study Group trial). *Leukemia.* 1995; 9(9): 1456-60.
- **Vogler WR, Winston EF, Gordon DS, et al.** A randomized comparison of postremission therapy in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group trial. *Blood.* 1984; 63(5): 1039-45.



CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS