

Guía de manejo del tratamiento con venetoclax y azacitidina de pacientes con leucemia mieloblástica aguda no tributarios de quimioterapia intensiva

Management guide for treatment with venetoclax and azacitidine in patients with acute myeloid leukemia ineligible for intensive chemotherapy

Ferran Vall-Ilovera^{1*}, Mar Tormo², Montserrat Arnan³, Joan Bargay⁴, Marta Cervera⁵, Marina Díaz-Beyá⁶, María A. Sampol⁷, Antoni García⁸, Sara García⁹, Marta Gómez¹⁰, Cristina Motlló¹⁰, Guadalupe Oñate¹¹, Olga Salameo¹², Jordi Esteve⁶ y Susana Vives¹³, en representación del Grupo Cooperativo de Estudio y Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplasias (CETLAM)

¹Servei d'Hematologia, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa; ²Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia; ³Servei d'Hematologia, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, Barcelona; ⁴Servei d'Hematologia, Hospital Universitari Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Mallorca; ⁵Servei d'Hematologia, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona; ⁶Servei d'Hematologia, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Barcelona; ⁷Servei d'Hematologia, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, Mallorca; ⁸Servei d'Hematologia, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida; ⁹Servei d'Hematologia, Hospital del Mar-Parc de Salut MAR, Barcelona; ¹⁰Servei d'Hematologia, Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell, Sabadell, Barcelona; ¹¹Servei d'Hematologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ¹²Servei d'Hematologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; ¹³Servei d'Hematologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol-ICO Badalona, Institut de Recerca Josep Carreras, Badalona, Barcelona. España

Resumen

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad con pronóstico desfavorable, caracterizada por su heterogeneidad clínica y biológica. Aunque la diversidad genética de la LMA se conoce desde hace más de 30 años, los avances recientes en secuenciación génica han revelado una compleja heterogeneidad molecular, identificando mecanismos y genes recurrentemente implicados en su desarrollo. Este mayor conocimiento ha permitido diseñar terapias adaptadas al riesgo, lo que junto con mejoras en el tratamiento de soporte y en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), ha aumentado la tasa de curación hasta un 50% en pacientes jóvenes. Sin embargo, este progreso no se refleja en pacientes mayores o con comorbilidades, quienes no son candidatos a quimioterapia intensiva ni a TPH. Recientemente, los ensayos clínicos VIALE, que combinan venetoclax con dosis bajas de citarabina o azacitidina, han mostrado resultados prometedores. Específicamente, el ensayo fase III VIALE-A demostró que la combinación de venetoclax y azacitidina mejora significativamente la supervivencia global, alcanzando una mediana de 14,7 meses frente a los 9,6 meses observados con azacitidina en monoterapia. Estos hallazgos han modificado el tratamiento de estos pacientes, lo que ha motivado al grupo Grupo Cooperativo de Estudio y Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplasias (CETLAM) a desarrollar una guía de consenso para su manejo.

Palabras clave: Leucemia mieloide aguda. Venetoclax. Azacitidina. CETLAM.

*Correspondencia:

Ferran Vall-Ilovera
E-mail: fvall_illovera@mutuaterrassa.es

Fecha de recepción: 09-12-2024

Fecha de aceptación: 01-06-2025

DOI: 10.24875/SANGRE.24000024

Disponible en internet: 17-07-2025

Sangre. 2025;44(1):25-36

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2025 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is a disease with poor prognosis, characterized by significant clinical and biological heterogeneity. Although the genetic diversity of AML has been recognized for over 30 years, recent advancements in gene sequencing have uncovered its complex molecular landscape, identifying clinical mechanisms and recurrently implicated genes driving its pathogenesis. This enhanced understanding has facilitated the development of risk-adapted therapies, which, combined with improvements in supportive care and hematopoietic stem cell transplantation (SCT), have increased the cure rates to approximately 50% in younger patients. However, this progress has not been mirrored in older patients or those with comorbidities, who are ineligible for intensive chemotherapy or SCT. In recent years, the VIALE clinical trials, which evaluate the combination of venetoclax with low-dose cytarabine or azacitidine, have demonstrated promising outcomes. Notably, the VIALE-A phase III trial demonstrated that combined venetoclax with azacitidine significantly improved overall survival, with a median of 14.7 months compared to 9.6 months observed with azacitidine as single agent. These findings have changed the therapeutic approach for these patients, leading the CETLAM (Grupo Cooperativo de Estudio y Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplásicas) group to develop a consensus guideline for their management.

Keywords: Acute myeloid leukemia. Venetoclax. Azacitidine. CETLAM.

Introducción

La incidencia de leucemia mieloide aguda (LMA) aumenta con la edad, con una mediana al diagnóstico de 68 años en nuestro entorno¹. A su vez, la tolerancia al tratamiento estándar, basado en quimioterapia intensiva con antraciclinas y citarabina (3 + 7), disminuye progresivamente con la edad². Como consecuencia de esta menor tolerancia y eficacia, los pacientes de edad avanzada suelen recibir terapias menos agresivas. No obstante, una excepción a esta tendencia la constituyen aquellos pacientes con LMA de riesgo favorable, según la clasificación pronóstica de la *European LeukemiaNet* (ELN) 2022³. En este subgrupo, el tratamiento intensivo puede ofrecer tasas aceptables de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de eventos (SLE), e incluso la posibilidad de curación^{4,5}. Desafortunadamente, la incidencia de alteraciones citogenéticas y moleculares de buen pronóstico en los pacientes de edad avanzada es muy baja.

En el seno del grupo Grupo Cooperativo de Estudio y Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplasias (CETLAM) se analizó la tasa de respuesta y la probabilidad de SG al año de los pacientes con LMA de riesgo favorable tratados con las dos estrategias terapéuticas (n = 34), intensiva (CETLAM 2012, n = 17) y no intensiva (CETLAM 2016, n = 17)⁶. Cuando se comparó la probabilidad de SG al año en función del tratamiento recibido, esta fue del 32% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 8-56%) en el grupo de tratamiento no intensivo frente al 94% (IC 95%: 83-100%) en el grupo de tratamiento intensivo (p < 0,001). Con base en estos resultados, en el grupo CETLAM seguimos recomendando la alternativa intensiva en estos pacientes, previa realización de una

evaluación individualizada para determinar su elegibilidad basada en criterios y escalas objetivas de valoración (*Hematopoietic Stem Cell Transplant-Comorbidity Index* [HCT-CI] y Criterios de Ferrara)^{7,8}.

El pronóstico de los pacientes con LMA por encima de los 70 años es muy desfavorable. Por una parte, son individuos que con frecuencia presentan comorbilidades y tienen peor tolerancia a la quimioterapia intensiva, con periodos de neutropenia prolongada. Por otra parte, las LMA *per se* en pacientes de edad avanzada presentan con más frecuencia características pronósticas desfavorables (displasia trilineal, alteraciones citogenéticas y moleculares de mal pronóstico, leucemias secundarias a tratamiento o a otras neoplasias mieloides y resistencia a citostáticos)^{9,10}. Por estos motivos, el tratamiento de los pacientes no tributarios de quimioterapia intensiva es un desafío y objeto de investigación constante. Siempre debemos tener en cuenta que esta es una población ideal para incluir en ensayos clínicos.

En el año 2015 se aprobaron en Europa tratamientos de baja intensidad con agentes hipometilantes (HMA) como la azacitidina (AZA) subcutánea (SC) y la decitabina intravenosa (IV) que demostraron un perfil de toxicidad bajo (mortalidad en inducción < 10%) con unas medianas de SG que oscilaban entre 7 y 10 meses en los diferentes estudios¹¹⁻¹³. Comparado con otros esquemas de quimioterapia atenuada (p. ej., FLUGA [fludarabina y citarabina]), el esquema con AZA fue superior en términos de SG en el ensayo clínico FLUGAZA, donde se comparaban las dos estrategias terapéuticas (probabilidad de SG al año del 47 vs. 27% y mediana de SG de 9,8 vs. 4,1 meses; p = 0,005)¹⁴. A pesar de ello, la corta supervivencia de los pacientes

no sometidos a tratamiento intensivo y la mejora en los tratamientos de soporte, incluyendo factores de crecimiento, antibióticos y antifúngicos, ha incrementado la tendencia a buscar aproximaciones terapéuticas algo más intensivas en esta población de tan mal pronóstico.

En el año 2020, después de un largo periodo buscando una mejora de los resultados del tratamiento con HMA mediante su combinación con otros agentes, se publicaron los resultados de los ensayos clínicos VIALE-C¹⁵ y VIALE-A¹⁶, que combinan venetoclax (agente anti-BCL2 por vía oral) con dosis bajas de citarabina o AZA, y que demostraron la superioridad de la combinación respecto a AZA en monoterapia, tanto en términos de tasa de remisión completa (RC), como en probabilidad de SG. Estos resultados han supuesto un cambio en el abordaje terapéutico de los pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva¹⁷.

El objetivo de este trabajo es proporcionar una guía de manejo del tratamiento asistencial con el esquema venetoclax más AZA (VENAZA) en pacientes no tributarios de recibir quimioterapia intensiva con diagnóstico reciente de LMA (*de novo* o secundaria).

Población objeto de esta guía

Esta guía se dirige a pacientes con LMA (*de novo* o secundaria) no tratados previamente y no candidatos a quimioterapia intensiva. Se excluyen los casos con LMA con t(15;17), leucemia aguda bifenotípica o crisis blástica de leucemia mieloide crónica. Aunque en su mayoría se trata de pacientes de edad avanzada, la estrategia terapéutica debe individualizarse según el perfil de fragilidad, y no basarse únicamente en la edad cronológica. El método de referencia para esta clasificación es la Valoración geriátrica integral (VGI), una herramienta multidimensional y validada que permite predecir toxicidad y pronóstico no dependiente de cáncer, apoyar las decisiones terapéuticas en equipos multidisciplinarios e implementar intervenciones geriátricas adaptadas^{18,19}. Sin embargo, la implementación sistemática de la VGI resulta difícil en muchos centros por la necesidad de recursos específicos (espacio, tiempo y especialistas). Como alternativa se proponen:

- Herramientas de cribado de fragilidad, como el G8 o el VES-13, que permiten identificar qué pacientes requieren una valoración más completa²⁰⁻²³.
- Instrumentos de valoración geriátrica básica, más breves y aplicables por profesionales no geriatras dentro del tiempo asistencial disponible²³.

Descripción del tratamiento

El tratamiento se basa en la combinación de venetoclax y AZA, según el estudio fase III VIALE-A y debe ser iniciado y supervisado por un hematólogo con experiencia en leucemia aguda.

- La AZA se administra a 75 mg/m² por vía IV o SC, los días 1-7 o en pauta ambulatoria 5-2-2 (lunes a martes de la semana siguiente, con descanso en fin de semana). Cuando la administración se realice de forma SC, se rotarán los sitios para cada inyección (muslo, abdomen, parte superior del brazo) aplicándose al menos a 2,5 cm de la localización anterior. En los pacientes en los que la vía sc no sea conveniente se podrá administrar por vía IV. Se precisará tratamiento antiemético previo a su administración (recomendable ondansetrón 8 mg vía oral [VO] una hora antes de la administración de AZA). Se recomendará reducción de la dosis de AZA según ficha técnica²⁴, tras el 3.º ciclo de tratamiento con VENZA, en caso de citopenias prolongadas a pesar de reducción de dosis de venetoclax y adición de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF).
 - Venetoclax: la administración de venetoclax durante el ciclo 1 (C1) precisa de un escalado de dosis (Fig. 1) y se realizará preferiblemente por la noche (00:00 h) para poder realizar vigilancia del síndrome de lisis tumoral (SLT) (la analítica de la mañana servirá de control 8 h postadministración). Los comprimidos de venetoclax pueden ser de 10, 50 o 100 mg y se administrarán una vez al día con comida. Deben tragarse enteros con un vaso de agua, no romper, triturar ni masticar²⁵. En situaciones especiales en las que hay incapacidad para la deglución, el fármaco puede ser diluido en agua esterilizada para inyección, bajo la supervisión del servicio de farmacia, y administrado mediante sonda nasogástrica.
- Dado el riesgo de SLT, es fundamental evaluar el riesgo, establecer medidas profilácticas (como ingreso inicial o monitorización estrecha), ajustar dosis y realizar controles analíticos. Al metabolizarse por el citocromo CYP3A, el venetoclax requiere ajuste de dosis si se administra con inhibidores moderados o potentes de esta enzima para reducir el riesgo de SLT y otras toxicidades. También interacciona con inhibidores de la P-gp. Aunque se desaconseja su uso concomitante, si no hay alternativa, se recomienda reducir la dosis de venetoclax al 50% y vigilar estrechamente las toxicidades. Se recomienda siempre revisar la medicación con el servicio de farmacia para identificar posibles

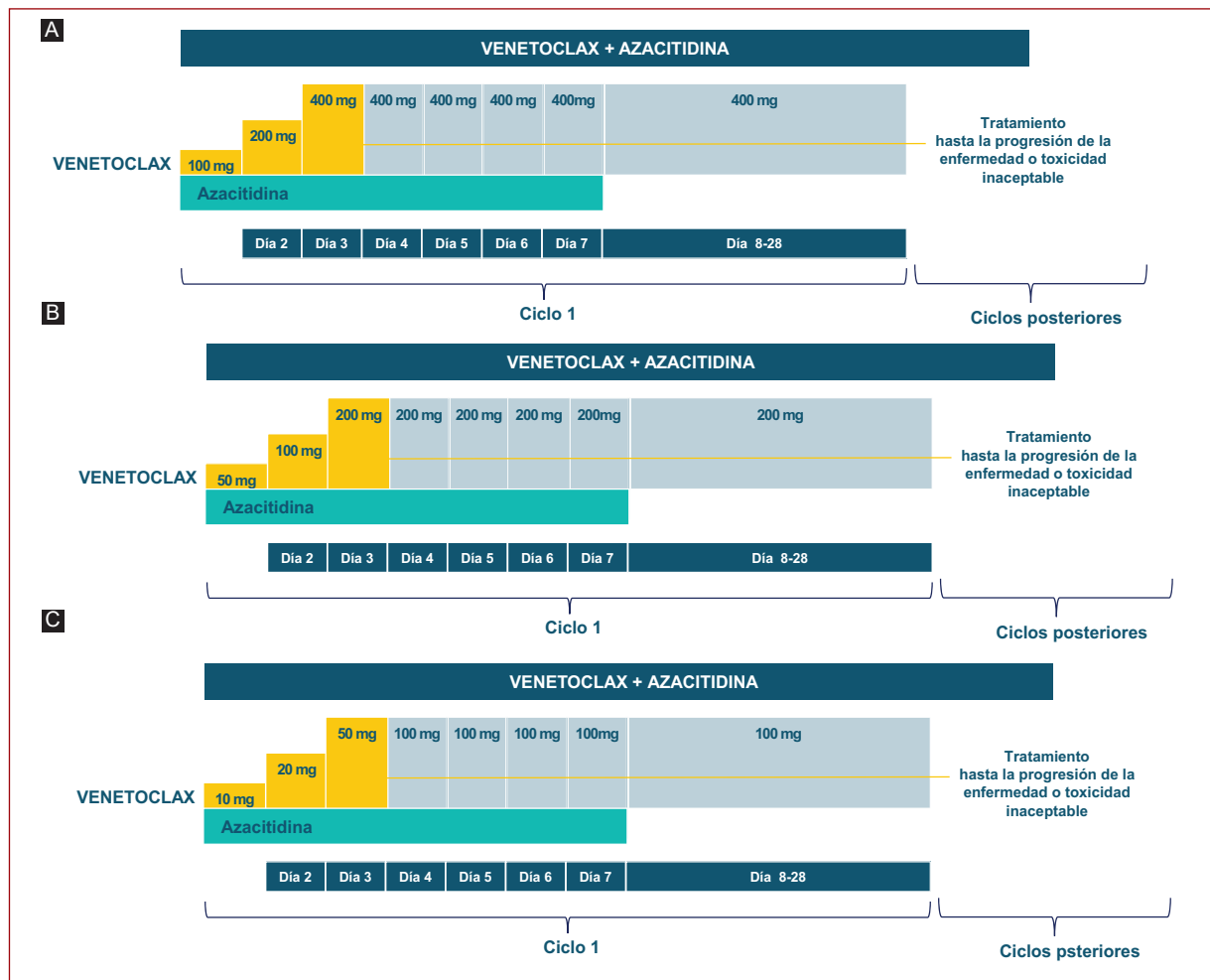


Figura 1. A: *ramp-up* de venetoclax sin inhibidor de CYP3A. **B:** *ramp-up* de venetoclax con inhibidor moderado de CYP3A. **C:** *ramp-up* de venetoclax con inhibidor potente de CYP3A*. *La azacitidina debe administrarse a 75 mg/m² los días 1-7 de cada ciclo de 28 días comenzando el día 1 del ciclo 1.

interacciones. Los pacientes deben consultar a su médico antes de consumir productos de parafarmacia o herboristería, por riesgo de interacciones.

Manejo de citopenias (uso de G-CSF, espaciado ciclos y ajuste de dosis)

Se realizará un estudio medular en el día 22 ($\pm$ 4 días) del C1 (C1D22) para valorar la respuesta al tratamiento mediante el porcentaje de blastos y la celularidad de la médula ósea. Esto es particularmente importante para guiar el momento para iniciar el ciclo 2 (C2) de terapia y el ajuste de dosis de venetoclax.

En pacientes con LMA es frecuente tener una neutropenia grado 3 o 4 antes de iniciar el tratamiento o bien durante su transcurso, una vez alcanzada la respuesta. Se deben realizar controles con hemograma

durante todo el periodo de tratamiento. La recomendación de interrumpir o reducir la dosis de los fármacos en pacientes con neutropenia grave será diferente según la situación de la enfermedad. Se recomienda el uso de G-CSF si el paciente se encuentra en respuesta, ya que permite reducir la duración de la neutropenia. Varios estudios^{16,26,27} demuestran que el uso de G-CSF cuando el paciente está en remisión no afecta a la eficacia (tasa de respuesta y SG) y permite acortar la duración de la neutropenia²⁸. Por otro lado, la sospecha de infección en el paciente en respuesta requiere de la suspensión del tratamiento, inicio de antimicrobiano empírico de forma inmediata y el uso de G-CSF.

Con base en lo mencionado anteriormente, las recomendaciones de los periodos de suspensión del tratamiento por toxicidad hematológica, las reducciones de

dosis o días de VENAZA y el uso de G-CSF son las siguientes:

– C1. En los pacientes con citopenias grado 4 y sin evidencia morfológica de leucemia en la médula ósea (< 5% blastos, aplasia medular secundaria) se suspenderá el venetoclax y se monitorizará el hemograma semanalmente. El inicio del C2 de tratamiento se diferirá hasta conseguir una cifra de neutrófilos > 0,5 x10⁹/l (idealmente > 1,0 x10⁹/l) y plaquetas > 50 x10⁹/l (idealmente > 100 x10⁹/l). Se puede utilizar G-CSF para acortar los días de neutropenia. En caso de no recuperación hemoperiférica después de 2 semanas de la suspensión de la medicación, se recomienda realizar un nuevo estudio medular para reevaluar el estado de la enfermedad.

En los pacientes con neutropenia grado 4 en los que aún no se ha evaluado la respuesta al tratamiento o que tras la valoración de esta no cumplan ninguno de los criterios de respuesta definidas en las recomendaciones de la ELN, es decir RC, RC sin recuperación hemoperiférica (RCi) o *marrow leukemia free state* (MFLS), se debe continuar el tratamiento con venetoclax hasta el día 28, iniciar el C2 y volver a evaluar tras este. En este caso, no se recomienda administrar G-CSF profiláctico.

– C2 y posteriores:

- Estudio medular sin evidencia morfológica de leucemia tras C1. Una vez conseguida la respuesta, la administración de venetoclax en los siguientes ciclos se mantendrá con la misma pauta con la que se haya objetivado la respuesta (p. ej., 28 o 21 días). En los ciclos posteriores, si las citopenias se prolongan más de una semana y el paciente sigue en remisión, se recomienda reducir la duración de venetoclax una semana (de 28 a 21 días, de 21 a 14 días, de 14 a 7 días) y administrar G-CSF para conseguir una recuperación más rápida. A partir del 3.^{er} ciclo también se puede considerar reducir la dosis de AZA según ficha técnica si la duración y gravedad de las citopenias lo requieren²⁴. A un 50% si la celularidad de la médula ósea está entre el 15 y el 50%, y a un 33% si la celularidad de la médula ósea es < 15%. Otra opción podría ser la reducción de la duración de los días de AZA (p. ej., a 5 días en lugar de 7).

Si a pesar de ello persisten las citopenias grado 4, se debe prolongar la cadencia de ciclos sucesivos (p. ej., cada 5 semanas) y/o añadir G-CSF profiláctico²⁷ (Figs. 2 y 3).

- Estudio medular con evidencia morfológica de leucemia. En el caso de que la cifra de blastos en médula ósea sea ≥ 5% tras el C1, se iniciará el C2 en

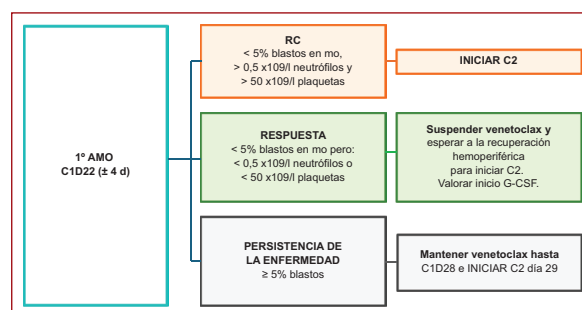


Figura 2. Fase de inducción. AMO: Aspirado de médula ósea; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos.

el día 29 a pesar de que el paciente no haya presentado recuperación hematológica, dado que se considerará que la falta de recuperación es debida a la leucemia. Si la infiltración de blastos no justifica la falta de recuperación hemoperiférica, se puede considerar de forma individualizada la suspensión de venetoclax y el retraso del inicio del siguiente ciclo. Igual que tras el C1, en los pacientes que experimentan citopenias persistentes/prolongadas (más de una semana) o citopenias de nueva aparición mientras están en remisión, se debe considerar realizar un aspirado de médula ósea para evaluar la situación de la enfermedad.

El tratamiento se debe mantener hasta progresión o toxicidad inaceptable. No se recomienda iniciar este tratamiento en hospitales comarcales sin servicio de hospitalización de hematología ni hematólogo clínico localizable, especialmente durante los primeros ciclos, cuando aún no se ha alcanzado la remisión ni se ha ajustado la dosis de venetoclax.

Cabe destacar que los pacientes inelegibles para quimioterapia intensiva no quedan excluidos automáticamente de la posibilidad de recibir un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). Algunos pacientes pueden responder favorablemente a tratamientos de baja intensidad, alcanzando una RC y mejorando su estado funcional. En estos casos, debe evaluarse la indicación de alo-TPH como opción terapéutica potencial.

Profilaxis del síndrome de lisis tumoral

Existe un riesgo potencial de SLT en pacientes tratados con venetoclax debido al rápido inicio de la apoptosis en las células leucémicas causada por la inhibición de bcl-2. En LMA, hay una población de

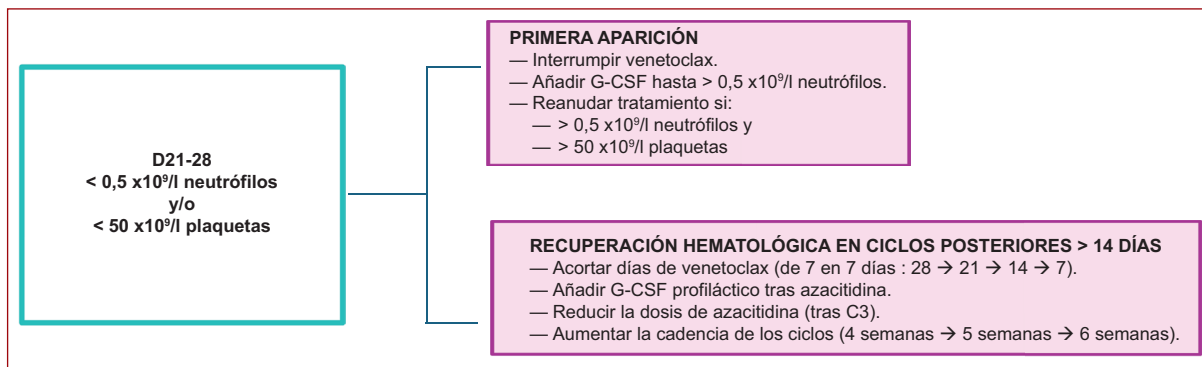


Figura 3. Fase postinducción. G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos.

pacientes que tiene más riesgo: pacientes con cifra elevada de leucocitos, determinación de lactato deshidrogenasa (LDH) elevada, presencia de blastos circulantes, insuficiencia renal, aumento de ácido úrico y deshidratación²⁹. Para reducir el riesgo de SLT, todos los pacientes deberán recibir medidas preventivas y someterse a una monitorización analítica estrecha.

Se recomienda tener un recuento de leucocitos $< 25 \times 10^9/l$ antes de iniciar la administración de venetoclax. En aquellos casos que presenten leucocitos $> 25 \times 10^9/l$ se requerirá citorreducción con hidroxurea (dosis hasta 75 mg/kg/día VO) o citarabina (bolo de 100-500 mg/m² IV) previo a su inicio. En leucemias que presentan mutaciones que conllevan un mayor riesgo de SLT debido a una mayor sensibilidad a la inhibición de bcl-2 (mutaciones en *NPM1*, *IDH1/2*) se recomienda valorar una citorreducción superior ($< 10 \times 10^9/l$) previo al inicio de venetoclax^{1,30,31}.

Todos los pacientes deben estar adecuadamente hidratados (p. ej., 2-3 l de suero glucosalino o fisiológico 0,9% cada 24 h) y recibir agentes antihiperurémicos (alopurinol o rasburicasa, según riesgo de SLT) antes del C1D1 y durante la fase de ajuste de dosis. En algunos casos seleccionados cuyo riesgo previsible de SLT es francamente bajo, se podría valorar la realización de una correcta hidratación oral (2-3 l diarios) (Tablas 1 y 2).

Se debe realizar un análisis bioquímico de la sangre (equilibrio venoso, potasio, LDH, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) y corregir las anomalías existentes antes de iniciar el tratamiento con venetoclax. Se debe monitorizar mediante análisis bioquímicos de la sangre la posibilidad de SLT en los siguientes puntos: antes de la dosis, de 6 a 8 h después de cada nueva

Tabla 1. Clasificación de riesgo de SLT en la LMA

Bajo riesgo	LMA con leucocitos $< 25 \times 10^9/l$ y LDH < 2 del LSN
Riesgo intermedio	LMA con leucocitos $< 25 \times 10^9/l$ y LDH ≥ 2 del LSN LMA con leucocitos 25-99 $\times 10^9/l$
Alto riesgo	LMA con leucocitos $> 100 \times 10^9/l$

LDH: lactato deshidrogenasa; LMA: leucemia mieloide aguda; LSN: límite superior de la normalidad; SLT: síndrome de lisis tumoral.

Tabla 2. Profilaxis recomendada en función del riesgo de SLT*

	1 punto	2 puntos
Leucocitos	25-75 $\times 10^9/l$	$> 75 \times 10^9/l$
LDH	1-4 x LSN	$> 4 \times$ LSN
Ácido úrico	-	7,5 mg/dl (o superior a LSN)

*0-1 puntos: hidratación $> 2 l/m^2$ VO o IV + alopurinol 300 mg/12-24 h VO $\pm$ HCO₃/6M/12 h.

2-3 puntos: hidratación $> 2 l/m^2$ IV + rasburicasa 0,2 mg/kg (dosis única 4 h antes del tratamiento).

4-6 puntos: hidratación $> 2 l/m^2$ IV + rasburicasa 0,2 mg/kg 2-4 días (1.ª dosis 4 h antes del tratamiento).

IV: intravenoso; LDH: lactato deshidrogenasa; LSN: límite superior de la normalidad; SLT: síndrome de lisis tumoral; VO: vía oral.

escalada de dosis y 24 h después de alcanzar la dosis final.

En el caso de pacientes con factores de riesgo para el SLT (p. ej., blastos circulantes, carga elevada de afectación de la leucemia en médula ósea, niveles elevados de LDH antes del tratamiento o función renal alterada) se deben considerar medidas adicionales, incluyendo una mayor monitorización de pruebas analíticas, reducción de la dosis inicial de venetoclax e incluso ingreso hospitalario.

Profilaxis antiinfecciosa y ajuste de dosis en función de uso concomitante de inhibidores moderados/potentes de CYP3A

En el ensayo VIALE-A¹⁶ el 42% de los pacientes presentaron neutropenia. Las complicaciones infecciosas más relevantes fueron fiebre neutropénica (39%) y neumonía (17%). Por otro lado, un metaanálisis de ocho estudios sobre el uso de venetoclax en LMA o en síndrome mielodisplásico evidenció una tasa de neutropenia febril del 47%³². Sin embargo, no existe consenso en el tipo de profilaxis y su duración.

Las últimas recomendaciones del grupo *European Conference on Infections in Leukemia* (ECIL) para la profilaxis antiinfecciosa en LMA recomiendan que al utilizar venetoclax en combinación con HMA se plante el uso de esquemas de profilaxis similares a los utilizados en pacientes que reciben terapia intensiva³³. En general, la profilaxis antifúngica se utiliza en pacientes con neutropenia grave ($< 0,5 \times 10^9/l$) en los que se prevea una duración mayor de 7 días. En el VIALE-A solo el 20% de los pacientes recibieron profilaxis antifúngica, y la tasa de infección fúngica invasiva fue similar independientemente del uso de inhibidores de CYP3A.

Por otro lado, tampoco existe evidencia suficiente para establecer una recomendación a favor o en contra de la profilaxis antibiótica o antivírica, por lo que su uso varía según las recomendaciones de cada centro. A diferencia de los azoles, los agentes antivíricos y antibióticos más comúnmente utilizados en profilaxis no requieren ajuste de la dosis de venetoclax.

Dada la metabolización de venetoclax principalmente por el citocromo CYP3A es importante valorar siempre la necesidad de ajuste de dosis con cualquier medicación concomitante, especialmente quinolonas, macrólidos o azoles. La ficha técnica de venetoclax detalla la mayoría de las interacciones²⁵.

En los pacientes que requieran el uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes de la CYP3A (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina y ritonavir) o inhibidores moderados de la CYP3A (p. ej., ciprofloxacino, diltiazem, eritromicina, fluconazol, isavuconazol y verapamilo), la dosis de venetoclax se debe ajustar (Tabla 3). Se ha demostrado que el uso concomitante de antifúngicos con las reducciones de dosis recomendadas es seguro y eficaz³⁴.

El venetoclax también interacciona con los inhibidores de la P-gp, por lo que con estos fármacos también

Tabla 3. Reducción de la dosis de venetoclax con inhibidores de CYP3A

Inhibidores potentes del CYP3A	
Posaconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, claritromicina y ritonavir, entre otros	Reducir la dosis de venetoclax a 100 mg o menos (o en un 75% como mínimo si ya se modificó por otros motivos)
Inhibidores moderados del CYP3A	
Isavuconazol, fluconazol, ciprofloxacino, verapamilo, diltiazem y eritromicina, entre otros	Reducir la dosis de venetoclax en un 50% como mínimo (Fig. 1B)

se debe ajustar la dosis de venetoclax al 50%, es altamente aconsejable revisar las guías de interacciones de los fármacos (<https://cancer-druginteractions.org/checker>) y consultar con el servicio de farmacia de cada centro para revisar la medicación de los pacientes.

Recomendaciones CETLAM

Administrar profilaxis antifúngica en los pacientes en los que se prevea un recuento de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$ durante más de 7 días.

Retirar la profilaxis en sucesivos ciclos cuando se establezca la cifra de neutrófilos por encima de $0,5 \times 10^9/l$.

El único azol que tiene indicación en profilaxis es posaconazol (inhibidor potente del CYP3A) pero se debe considerar el uso de isavuconazol en algunos de estos pacientes (inhibidor moderado con mejor perfil de seguridad, menos interacciones y acortamiento del intervalo QTc...).

La dosis de venetoclax utilizada antes de iniciar la administración de un inhibidor del CYP3A se debe reanudar de 2 a 3 días después de la interrupción del inhibidor.

Valorar profilaxis antibiótica con neutropenia inferior a $0,5 \times 10^9/l$, preferiblemente con levofloxacino por la ausencia de interacciones.

No existe evidencia a favor o en contra de profilaxis con aciclovir durante el tratamiento. Valorar su uso durante los primeros ciclos en función de la inmunosupresión del paciente y siguiendo la práctica clínica habitual de cada centro.

Toxicidades

Los acontecimientos adversos (AA) más frecuentemente observados con el uso de VENZA son los

hematológicos, que se observan en prácticamente todos los pacientes y en la mayoría de ellos con un grado igual o superior a 3, fundamentalmente en los primeros ciclos de tratamiento. Por orden de frecuencia se observa trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril y anemia.

Dentro de los AA no hematológicos destacan los gastrointestinales, como náuseas, estreñimiento, diarrea y vómitos. Es obligatoria la adición de ondansetrón (u otro antiemético) en las pautas de tratamiento con AZA. También se puede observar reacción en la piel y tejido subcutáneo en la zona de punción de la AZA, hipopotasemia, edema periférico, pirexia, fatiga, anorexia, infecciones (con mayor frecuencia neumonía) y sepsis.

Con menor frecuencia, con la administración de cada uno de los fármacos se ha descrito toxicidad en forma de hemorragias, toxicidad renal y hepática, fascitis necrosante, toxicidad cardíaca y pulmonar, síndrome de diferenciación y SLT, entre otros. Para más información ver fichas técnicas de AZA y venetoclax^{24,25}.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar un ajuste específico de la dosis para los pacientes de edad avanzada. Recordar revisar la polifarmacia por si el paciente está recibiendo algún inhibidor de CYP3A o de la P-gp que requiera modificación de la dosis de venetoclax.

Insuficiencia renal

A pesar de que no es necesario realizar un ajuste de la dosis de venetoclax en los pacientes con insuficiencia renal, se recomienda realizar un seguimiento clínico y analítico exhaustivo con el fin de reducir el riesgo de SLT, sobre todo en los primeros ciclos. En pacientes con insuficiencia renal grave, el venetoclax se debe administrar solo si el beneficio es mayor que el riesgo (no existen datos en pacientes con valores de filtrado glomerular < 30 ml/min, ya que estos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos). Teniendo en cuenta el volumen de distribución de venetoclax y su alto grado de unión a proteínas, es poco probable que la diálisis implique una eliminación significativa del fármaco.

Con respecto a la AZA, si se producen disminuciones inexplicadas de los valores de bicarbonato sérico a menos de 20 mmol/l, la dosis se debe disminuir en

un 50% en el siguiente ciclo. Si se produce un aumento inexplicable de la creatinina sérica o del ácido úrico en sangre igual o superior a dos veces los valores iniciales y al límite superior de la normalidad, el siguiente ciclo se debe retrasar hasta que los valores vuelvan a la normalidad o a los valores iniciales y se debe disminuir en un 50% la dosis del siguiente ciclo de tratamiento.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis de venetoclax en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Se debe controlar más estrechamente a los pacientes con insuficiencia hepática moderada para detectar efectos tóxicos al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis. Se recomienda una reducción de al menos un 50% de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

Respecto a la AZA, no se recomienda ninguna modificación específica de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática. Se debe valorar individualmente el retraso o modificación de la dosis si se detecta un aumento ≥ 2 de las enzimas de citólisis y/o colestasis no explicada por otras causas tras el inicio del tratamiento. El uso de AZA está contraindicado en pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados.

Recomendación de criterios mínimos del centro administrador y criterios de tratamiento en régimen hospitalario/ambulatorio

El esquema de tratamiento con VENAZA se puede realizar de forma íntegramente ambulatoria en la mayoría de los pacientes. Según el criterio del médico, es posible que algunos pacientes (insuficiencia renal, leucocitosis franca, logística/soporte familiar) tengan que ser hospitalizados durante el *ramp-up* pudiendo ser dados de alta al final de este si no hay incidencias.

En general, se recomienda realizar el tratamiento íntegramente ambulatorio siempre que el centro presente las siguientes características: a) disponibilidad de un hospital de día de onco-hematología con posibilidad de administración de hidratación adecuada los días de *ramp-up*; b) sistema de consulta ambulatoria (p. ej., consulta preferente en hospital de día o similar) que permita visitar a los pacientes cada 24-48 h durante el *ramp-up* y al menos semanalmente durante el C1 y en sucesivos ciclos según tolerancia; c) circuito de consultas/urgencias hematológicas que permita monitorización reglada de posibles AA durante el

tratamiento (p. ej., analíticas, transfusiones, electrocardiograma [ECG]), y d) servicio de hematología de guardia (presencial o localizable) al menos durante los primeros ciclos.

En caso de no cumplir alguna de estas características, el centro debe valorar si remitir al paciente a su centro de referencia para leucemias agudas para los primeros ciclos de tratamiento o por el contrario ingresar al paciente durante el primer ciclo para control analítico seriado y, una vez descartada la ausencia de complicaciones, continuar ambulatoriamente.

Se debe considerar que las citopenias, en ausencia de repercusión clínica (p. ej., fiebre o insuficiencia cardíaca congestiva), no son motivo de ingreso obligado. También es recomendable que si se dispone de un circuito de administración de AZA sc domiciliaria, se utilice a partir del C2 para asegurar una correcta tolerancia y ausencia de reacciones adversas en el C1.

Evaluación de la respuesta

Con el fin de evaluar la eficacia de forma precoz y poder realizar ajustes en el tratamiento de acuerdo con las recomendaciones de esta guía, se procederá de la siguiente manera.

Evaluación basal (1-14 días antes del inicio del tratamiento)

- Diagnóstico: para la clasificación biológica de la enfermedad se aconseja el uso de la clasificación diagnóstica LMA según la *International Consensus Classification* (ICC) 2022 y la clasificación diagnóstica LMA según la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2022. En lo que respecta a la clasificación pronóstica, la propuesta por la ELN 2022 no estratifica correctamente el riesgo de este grupo de pacientes (LMA que reciben tratamiento con VENZA en primera línea), por lo que se estratificarán de acuerdo con la recomendación actual de la ELN 2024, basada en el estado mutacional de *FLT3-ITD*, *K/N-RAS* y *TP53*³⁵.
- Fragilidad y comorbilidades: anamnesis completa con evaluación de las comorbilidades del paciente (enfaticando en cualquier complicación médica reciente, < 3 meses, y/o descompensada), su estado funcional y la medicación habitual para determinar de la forma más objetiva posible la fragilidad del paciente que va a condicionar la no inclusión en protocolos de tratamientos intensivos.

Se requerirá realización de bioquímica sérica (incluyendo gasometría venosa, función renal, hepática, uratos, calcio, fosfato y LDH), ECG, valoración de fracción de eyección de ventrículo izquierdo (ventriculografía isotópica [MUGA] o ecocardiografía) y radiografía de tórax. Se recomienda el uso de los criterios Ferrara⁸ y HCT-CI⁷, estado funcional (ECOG), escalas de valoración geriátrica (G8, VES-13 y GAH) y riesgo basal de presentar SLT. Para calcular el riesgo de SLT nos basaremos en la **tabla 1** y se procederá a citorreducir con hidroxiurea (dosis hasta 75 mg/kg/día vo) o citarabina (bolo de 100-500 mg/m² IV) según las recomendaciones establecidas previamente.

Evaluación en el C1 de tratamiento

- Periodo de *ramp-up* (D1-D5): seguimiento clínico y analítico cada 24 h durante la primera semana del tratamiento. Se realizará control clínico con evaluación de toxicidades y analítico para valorar soporte transfusional, así como aparición de SLT. Analítica: se realizará hemograma y bioquímica sérica que incluya gasometría venosa, función hepática y renal con parámetros específicos para detectar aparición de SLT.
- Semanas posteriores al *ramp-up* (D6-D22): seguimiento clínico y analítico de forma semanal, o más frecuentemente si la condición individualizada del paciente lo requiere.
Día 22 del C1 ($\pm$ 4 d): seguimiento clínico y analítico con evaluación de la enfermedad a nivel medular (realización de aspirado de médula ósea).

Evaluación en el C2 de tratamiento

En el D1 de tratamiento, se recomienda hemograma y bioquímica sérica completa que incluya gasometría venosa para determinar niveles de bicarbonato que puedan requerir ajuste de dosis de AZA.

Durante el C2 se recomienda seguimiento clínico y analítico 1-2 veces por semana según condición clínica y requerimiento transfusional.

En el día 28 del C2 ($\pm$ 7 d) se realizará un aspirado medular independientemente de si el paciente recibe venetoclax 28, 21 o 14 días. Esta evaluación se considerará como la evaluación postinducción si tras el C1 no se había alcanzado respuesta, y se recomienda realizar un primer estudio de enfermedad residual medible (ERM).

Evaluación en el C3 de tratamiento y posteriores (primer año)

En el D1 de tratamiento se recomienda hemograma y bioquímica sérica completa.

Durante el C3 y posteriores se recomienda seguimiento clínico y analítico de forma individualizada a la condición clínica y requerimiento transfusional.

Se realizará una evaluación medular con determinación de la ERM posterior a los ciclos 4, 6, 9 y 12.

Evaluación a partir del segundo año de tratamiento

En el D1 de tratamiento se recomienda hemograma y bioquímica sérica completa.

Durante el C13 y posteriores se recomienda seguimiento clínico y analítico de forma individualizada a la condición clínica y requerimiento transfusional.

Se realizará una evaluación medular con determinación de la ERM cada 3 meses o a criterio del investigador según la evolución de cada paciente.

El estudio de ERM se realizará por biología molecular en los pacientes con LMA con presencia de mutación en *NPM1*, t(8;21) o inv(16). En el resto de LMA, la ERM se determinará por citometría de flujo multiparamétrica.

Evaluación a la recaída o progresión de la enfermedad

Control clínico, analítico y de médula ósea, con nueva evaluación del perfil citogenético y molecular con el fin de valorar opciones con terapia dirigida en ensayos clínicos o asistencial si está disponible en el centro. Seguimiento clínico y analítico como mínimo semanal hasta tomar una decisión acerca de si se opta por un tratamiento de rescate o de soporte. Ingreso del paciente en cualquier momento en que la situación clínica lo requiera a criterio de cada médico. Evaluar la necesidad de contactar con equipo de médicos de soporte paliativo.

Criterios de respuesta

Se propone evaluar la respuesta de acuerdo con las recomendaciones de la ELN 2022³.

Criterios para suspender el tratamiento

- Ineficacia:
 - Ausencia de respuesta tras dos ciclos de tratamiento (individualizar en cada caso las toxicidades

que presenta el paciente para administrar como máximo cuatro ciclos de tratamiento en ausencia de respuesta).

- Respuesta parcial mantenida tras seis ciclos de tratamiento si no hay ningún beneficio clínico ni mejoría o ausencia de requerimiento transfusional.
- Recaída o progresión de la enfermedad en cualquier momento.
- Toxicidad inaceptable:
 - Complicaciones infecciosas graves que requieran ingresos de forma persistente a pesar de alcanzar la respuesta completa tras el 2.º o 3.º ciclo de tratamiento.
 - Citopenias graves prolongadas (más de 42 días) a pesar de realizar los ajustes de venetoclax (hasta un mínimo de 7 días consecutivos) y AZA oportunos, el empleo de G-CSF y el aumento de días de descanso entre ciclos en los pacientes que se hallen en respuesta.
 - En cualquier caso, ante toxicidad hematológica o extrahematológica mayor a grado 3 (CTCAE v5.0, 2017)³⁶ que persista más allá de 42 días de tratamiento a pesar de los ajustes de dosis oportunos de ambos fármacos y el empleo de medidas de soporte habituales (considerar riesgo/beneficio de forma individualizada).

Discusión

La introducción del tratamiento combinado VENZA en pacientes con LMA no candidatos a quimioterapia intensiva representa un cambio significativo en el pronóstico de esta enfermedad. En comparación con la AZA, la combinación VENZA ha demostrado mejorar de manera considerable las tasas de respuesta y la SG. Estos resultados consolidan a VENZA como el nuevo estándar para esta población, con un beneficio clínico evidente.

Sin embargo, el manejo de pacientes en tratamiento con VENZA requiere adaptaciones significativas en cuanto a su seguimiento, momentos valoración de respuesta, uso de G-CSF, profilaxis antifúngica, profilaxis de SLT y ajustes de dosis para evitar toxicidades. Estas particularidades requieren un enfoque estandarizado y especializado que garantice una implementación segura y efectiva. Por ello, esta guía de manejo es fundamental para estandarizar la práctica y optimizar el uso de VENZA en vida real. Además, permite la evaluación prospectiva de su eficacia y seguridad en

la práctica asistencial, contribuyendo así a mejorar los resultados y la calidad de vida de estos pacientes.

Financiamiento

La realización del presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

- Solans M, Sanvisens A, Ameijide A, Merino S, Rojas D, Alemán A, et al. Incidence of myeloid neoplasms in Spain (2002-2013): a population-based study of the Spanish network of cancer registries. *Sci Rep*. 2022;12:323.
- Talati C, Dhulipala VC, Extermann MT, Al Ali N, Kim J, Komrokji R, et al. Comparisons of commonly used front-line regimens on survival outcomes in patients aged 70 years and older with acute myeloid leukemia. *Hematologica*. 2020;105:398-406.
- Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an International expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140:1345-77.
- Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361:1235-48.
- Ossenkoppele G, Löwenberg B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;125:767-74.
- Gener G, Morgades M, Garrido A, et al. Supervivencia global en pacientes ≥ 70 años con leucemia aguda mieloblástica de pronóstico favorable tratados con dos estrategias diferentes. Experiencia del grupo CETLAM. LXII Congreso Nacional de la SEHH y XXXVI Congreso Nacional de la SETH, Virtual 26-30 Octubre 2020. PO-124. Disponible en: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2020/11/20/congreso/HAEMATOLIGICA-comunicaciones-SEHH.pdf>
- Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S, Verstovsek S, Thomas D, et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2007;136:624-7.
- Ferrara F, Barosi G, Venditti A, Angelucci E, Gobbi M, Pane F, et al. Consensus-based definition of unfit to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. *Leukemia*. 2013;27:997-9.
- Gupta V, Chun K, Yi QL, Minden M, Schuh A, Wells R, et al. Disease biology rather than age is the most important determinant of survival of patients > 60 years with acute myeloid leukemia treated with uniform intensive therapy. *Cancer*. 2005;103:2082-90.
- Kantarjian H, O'Brien S, Cortés J, Giles F, Faderl S, Jabbour E, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognosis models for outcome. *Cancer*. 2006;106:1090-8.
- Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;21:2670-7.
- Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:562-9.
- Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with $> 30\%$ blasts. *Blood*. 2015;126:291-9.
- Vives S, Martínez-Cuadrón D, Bergua, Algarra L, Tormo M, Martínez-Sánchez MP, et al. A phase 3 trial of azacitidine versus a semi-intensive fludarabine and cytarabine schedule in older patients with untreated acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2021;127:2003-14.
- Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, et al. Venetoclax plus LDAC for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*. 2020;135:2137.
- DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383:617-29.
- Informe de posicionamiento terapéutico. PT 119-2023/V1/21032023 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, REValMed SNS; 21/03/2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-119-2023-Venclyxto-venetoclax.pdf>
- Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist*. 2000;5:224-37.
- Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen MLG, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:2595-603.
- Decoster L, van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations†. *Ann Oncol*. 2015;26:288-300.
- Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:1691-9.
- Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCOTAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PloS One*. 2014;9:e115060.
- Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G - 8 geriatrics screening tool. *Ann Oncol*. 2012;23:2166-72.
- Azatidina Sandoz. Ficha técnica [Internet]. Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; enero 2024. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/85133/85133_ft.pdf
- Venclyxto. Dispob. Ficha técnica [Internet]. Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; agosto 2023. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/doct/ml/ft/161138002/FT_161138002.html
- Liu B, Gou Y, Qiao Y, Qiao Y, Jian J. The efficacy and adverse events of venetoclax in combination with hypomethylating agents treatment for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hematology*. 2020;25:414-23.
- Maschmeyer G, Bullinger L, Gardia-Vidal C, Herbrecht R, Maertens J, Menna P, et al. Infectious complications of targeted drugs and biotherapies in acute leukemia. Clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the International Immunocompromised Host Society (IHS) and the European Leukemia Net (ELN). *Leukemia*. 2022;36:1215-26.
- Jonas BA, DiNardo C, Fracchiolla N, Pristupa A, Ishizawa K, Jin J, et al. Use of CYP3A1 and impact on outcomes in patients with acute myeloid leukemia treated with venetoclax plus azacitidine in the VIALE-A study. *Am J Hematol*. 2022;97:E422-25.

29. Jonas BA, Pollyea DA. How we use venetoclax with hypomethylating agents for the treatment of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019;33(12):2795-804.
30. DiNardo CD, Pratz K, Panayiotidis P, Wei X, Vorobyev V, Illés A, et al. The Impact of post-remission granulocyte colony-stimulating factor use in the phase 3 studies of venetoclax combination treatments in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *HemaSphere*. 2022;6:409-10.
31. Pratz KW, DiNardo CD, Selleslag D, Li J, Yamamoto K, Konopleva M, et al. Postremission cytopenia management in patients with acute myeloid leukemia treated with venetoclax and azacitidine in VIALE-A. *Am J Hematol*. 2022;97:E416-E419.
32. Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, Sanz J, Pérez-Sirvent ML, Martínez D, et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica*. 2008;93:67-74.
33. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133:7-17.
34. Richard-Carpentier G, DiNardo CD. Venetoclax for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in patients who are ineligible for intensive chemotherapy. *Ther Adv Hematol*. 2019; 10:2040620719882822.
35. Döhner H, DiNardo CD, Appelbaum RA, Craddock C, Dombret H, Ebert BL, et al. Genetic Risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. *Blood*. 2024;144:2169-73.
36. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services; 27 nov 2017. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf