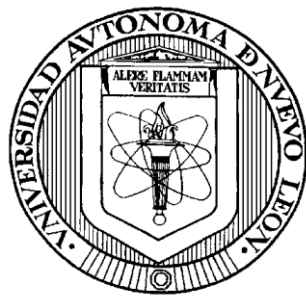


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Universitario

"Dr. José Eleuterio González"



[Seguridad y eficacia de dosis bajas de venetoclax con azacitidina como tratamiento ambulatorio de primera línea en leucemia mieloide aguda: un estudio piloto.](#)

Por:

Dr. Fernando De la Garza Salazar

Como requisito para obtener el grado de HEMATÓLOGO

Diciembre de 2022

"Seguridad y eficacia de dosis bajas de venetoclax con azacitidina como tratamiento ambulatorio de primera línea en leucemia mieloide aguda: un estudio piloto"

Aprobación de la tesis:



Dr. David Gómez Almaguer
Director de tesis



Dr. Andrés Gómez de León
Co-Director de tesis



Dr. med. José Carlos Jaime Pérez
Coordinador de Enseñanza del Departamento de Hematología



Dr. David Gómez Almaguer
Jefe del Departamento de Hematología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	7
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	8-9
Capítulo III	
3. HIPOTESIS Y JUSTIFICACIÓN	10
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	11
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	12-16
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	17-25

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN..... 26-33

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN.....34

Capítulo IX

10. BIBLIOGRAFÍA.....35-38

Capítulo X

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....39

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla /Figura	Página
1. Tabla I: Características generales de los pacientes.....	17-18
2. Tabla II: Efectos adversos.....	19-20
3. Figura I: Caja de bigotes de los blastos antes y después de la intervención....	21
4. Figura II: Tasa de respuesta al tratamiento.....	22
5. Figura III: Supervivencia general de los pacientes.....	23-24
6. Figura IV: Sobrevida libre de recaída de los pacientes.....	24
7. Figura V: Sobrevida libre de evento.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS

- LMA:** leucemia mieloide aguda
- LMA-RD:** leucemia mieloide aguda de reciente diagnóstico
- QTI:** quimioterapia de inducción
- SARS-COV2:** coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo
- BCL-2:** *B-cell lymphoma 2*
- COVID-19:** enfermedad por coronavirus del 2019
- QT:** quimioterapia
- AMO:** aspirado de médula ósea
- MO:** médula ósea
- FLT3:** *fetal liver tyrosine kinase 3*
- EMR:** enfermedad mínima residual
- Ven/Aza:** combinación de venetoclax con azacitidina

CAPITULO I

RESUMEN

Introducción: [El tratamiento de la leucemia mieloide aguda \(LMA\) generalmente causa pancitopenia, infecciones y sangrados que ameritan hospitalización urgente.](#)

Venetoclax es un inhibidor del BCL-2 que ha sido efectivo para tratar pacientes con LMA. También, el venetoclax se metaboliza por el citocromo 3A4 y el itraconazol es un inhibidor potente del citocromo 3A4

Objetivo: Demostrar que el uso de dosis reducidas de venetoclax en conjunto con azacitidina e itraconazol [de forma ambulatoria es factible](#), seguro y efectivo en pacientes con LMA de reciente diagnóstico (LMA-RD).

Material y métodos: estudio piloto, prospectivo, experimental, no comparativo, unicéntrico, [de](#) etiqueta abierta, que incluyó a pacientes con diagnóstico de LMA atendidos en el Centro de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Incluimos a sujetos mayores de 18 años, con una clase funcional buena (ECOG 0-2), y candidatos y no candidatos a terapia intensiva. Administramos con intención ambulatoria venetoclax (100mg/día, por 21 días), itraconazol (100mg cada 12 horas, por 12 días), y azacitidina (100mg/día, por 7 días).

Resultados: incluimos a 15 pacientes con LMA de riesgo intermedio (8, 53,3%), adverso (4, 26,7%) e indeterminado (3,20%). Nueve pacientes recibieron Ven/Aza ambulatoria y dos (13,3%) pacientes fueron hospitalizados y dados de alta durante el primer ciclo de tratamiento debido a fiebre neutropénica durante una mediana de nueve días (rango, 6-12). El RC/RCi compuesto después del primer y segundo ciclo de tratamiento fue del 53,8 % y del 85,7 %, respectivamente. El compuesto RC, RCi, RP con dos ciclos de tratamiento fue del 84,6%. Las tasas de mortalidad temprana a los 14, 30 y 60 días fueron 6,7 % (n=1), 13,3 % (n=2) y 13,3 % (n=2). No se observaron eventos adversos atribuidos al itraconazol (cardiotoxicidad, hepatotoxicidad, diarrea).

Conclusiones: Este estudio demuestra la factibilidad, seguridad y eficacia de la inhibición del citocromo 3A4 con itraconazol para reducir los costos de Ven/Aza con intención ambulatoria en LMA-RD.

CAPITULO II

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La LMA es una entidad que [históricamente](#) requiere tratamiento agresivo [y hospitalizaciones prolongadas](#) (1, 2). [El tratamiento de la LMA generalmente causa pancitopenia, infecciones y sangrados que ameritan hospitalización urgente](#) (3). [Estudios recientes demuestran que del total de los costos asociados al tratamiento de la LMA, la hospitalización es la mayor fuente de consumo de recursos](#) (4-6). [Además, durante la pandemia actual SARS CoV-2](#) existe un riesgo elevado de transmisión dentro del hospital. Por esta razón, existe urgencia por [hacer un estudio piloto para demostrar la factibilidad, seguridad y eficacia de](#) una terapia de primera línea en pacientes con LMA de recién diagnóstico que pueda administrarse en un ambiente ambulatorio.

La primera línea de tratamiento de los pacientes con LMA elegible para QT intensiva es un esquema basado en antraciclina y dosis altas de citarabina (7+3) (3). La terapia 7+3 consigue tasas de respuesta completa (RC) de 60-85% en los sujetos menores de 60 años y de 40-50% en mayores de 60 años. (1). En pacientes con LMA no elegible para QT intensiva, las opciones son limitadas. El uso de venetoclax en conjunto con azacitidina ha mostrado resultados favorables. El venetoclax inhibe la proteína *B-cell lymphoma 2* (BCL-2) que se sobre expresa en el mieloblasto y logra su inmortalización. La azacitidina es un agente hipometilante que reactiva los genes supresores tumorales inactivados por el mieloblasto y reduce la concentración de MCL-1 -asociada a la resistencia al venetoclax- (4-7). En un estudio que incluyó 145 pacientes mayores de 65 años no elegibles para QT intensiva se les dio venetoclax y azacitidina. El 67% obtuvo una RC compuesta (37% obtuvo una RC y el 30% obtuvo una respuesta completa sin recuperación hematológica (RCi))(7). Los pacientes [lograron](#) una mediana de supervivencia de 17.5 meses, a pesar de la gran proporción de pacientes con alto riesgo citogenético (50%) (7). Esto supera la mediana de supervivencia de sujetos con LMA que reciben quimioterapia intensiva y que tienen riesgo citogenético alto (7). Estos resultados son alentadores y se espera que la combinación venetoclax con azacitidina sea el

tratamiento de elección incluso en pacientes con LMA mayores de 60 años que sean elegibles para quimioterapia intensiva (8). Sin embargo, la combinación venetoclax con azacitidina no ha sido explorada en sujetos candidatos a QTI menores de 60 años.

La falta de recursos económicos es muy común en nuestros pacientes, por lo que no tienen acceso a agentes quimioterapéuticos efectivos, pero costosos, como el venetoclax. Sin embargo, existe evidencia de que los azoles (ej. voriconazol y posaconazol) –inhibidores potentes del CYP3A- pueden disminuir considerablemente la dosis diaria necesaria de venetoclax(9). Por ejemplo, al agregar posaconazol la dosis de venetoclax debe disminuirse un 75% (ej. de 400mg a 100mg diarios)(9). El posaconazol y el voriconazol no son usados frecuentemente en nuestro medio por su alto costo. Por otro lado, el itraconazol es un agente oral que también inhibe potentemente el CYP3A, [su costo es más accesible](#), y está ampliamente disponible en nuestro medio.

Debido a [los altos costos que genera la hospitalización](#), la elevada probabilidad de contagio dentro del hospital de COVID-19, [y la realidad de que muchos tratamientos intrahospitalarios ahora están siendo aplicados de forma extra hospitalaria de forma efectiva y segura \(TCH o la QT de consolidación en LMA\)](#), es imperativo buscar esquemas de [inducción ambulatorios](#). El hecho de que podamos disminuir la dosis diaria requerida de venetoclax al utilizar en conjunto itraconazol hace factible este proyecto.

Nuestro objetivo es demostrar [que el tratamiento con dosis bajas de venetoclax y azacitidina de forma ambulatoria es factible, seguro y](#) eficaz en pacientes con LMA elegibles y no elegibles a QT intensiva. También evaluaremos la relación costo-beneficio de esta intervención contra el tratamiento estándar (QTI con esquema 7+3).

CAPITULO III

HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN

HIPÓTESIS

Si la terapia es factible y segura entonces >50% terminarán el primer ciclo de QTI sin hospitalización y <5% morirán en los primeros 14 días del inicio del tratamiento. Si el uso de dosis bajas de venetoclax en conjunto con azacitidina de forma ambulatoria es una terapia eficaz en sujetos con LMA de recién diagnóstico entonces observaremos una tasa de respuesta general (compuesto de RC, RCi y respuesta parcial (RP) ≥60% y una mortalidad temprana ≤10%.

JUSTIFICACIÓN

La LMA es una enfermedad que necesita tratamiento agresivo y tiene una mortalidad temprana elevada y generalmente requiere hospitalizaciones prolongadas. La mayor fuente de consumo económico en el tratamiento intensivo de la LMA son los costos hospitalarios (4-6). También se ha demostrado en sujetos con LMA que es factible y seguro administrar QT de consolidación y TCH de forma ambulatoria y que hacerlo disminuye considerablemente los costos. Además, en la pandemia actual, la hospitalización conlleva un alto riesgo de contagio de COVID-19 en pacientes que están recibiendo QTI. Por eso existe urgencia por buscar una terapia de primera línea en pacientes con LMA de recién diagnóstico que pueda administrarse en un ambiente predominantemente ambulatorio.

CAPITULO IV

OBJETIVOS

Objetivo General

1. Demostrar que el uso de dosis reducidas de venetoclax en conjunto con azacitidina e itraconazol [de forma ambulatoria](#) es [factible](#), seguro y efectivo en pacientes con LMA de reciente diagnóstico (LMA-RD).

Objetivos Secundarios

1. Describir las tasas de respuesta
2. Describir la supervivencia general, supervivencia libre de recaída, y supervivencia libre de evento

CAPITULO V

PACIENTES Y MÉTODOS

El presente es un estudio piloto, prospectivo, experimental, no comparativo, unicéntrico, de etiqueta abierta, que incluyó a pacientes atendidos en el Centro de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, durante 2 años. Incluimos a sujetos que cumplan los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

1. Edad ≥ 18 años
2. Hombres y mujeres
3. Diagnóstico de LMA no-M3 por los criterios de clasificación del 2016 de la OMS
4. Candidatos y no candidatos a terapia intensiva
5. Candidatos y no candidatos a trasplante de células hematopoyéticas
- 5-6. Expectativa de muerte en los primeros 28 días de tratamiento (TRM score < 9.21) (<https://cstaging.fhcrc-research.org/TRM/default.aspx>)
7. LMA post SMD y LMA secundaria
- 6-8. Disponibilidad para acudir al hospital en caso de ser necesario

Criterios de exclusión

1. LMA con re-arreglo PML/RAR-alfa y/o translocación t(15;17)
2. Involucro del sistema nervioso central
3. Mal estado funcional (ECOG > 2)
4. Pacientes que recibieron quimioterapia en el último año
5. Disfunción orgánica (score de Marshall ≥ 2)
- 5-6. Infección activa
- 6-7. Uso de inhibidores o estimuladores del CYP3A en la última semana
- 7-8. Embarazo

~~8-9.~~ TFG <30 ml/min/1.72m²

Criterios de eliminación

1. Sujetos que se pierdan en el seguimiento
2. LMA refractaria/recaída
3. [Sujetos que deseen abandonar el protocolo de investigación](#)
4. [Sujetos que no firmen el consentimiento informado](#)
5. [Terapia alternativa a discreción del investigador](#)

Diagnóstico y clasificación

El diagnóstico de LMA se establecerá por el inmunofenotipo de los blastos usando una citometría de flujo multicolor y siguiendo las guías actuales de la asociación *Euroflow* (12). El riesgo citogenético se establecerá basándonos en los criterios de la OMS del 2016 usando un cariotipo por bandejo G (13). En todos los pacientes determinaremos la mutación FLT3.

Quimioterapia de inducción

Iniciaremos la QTI cuando el número de leucocitos sea menor a $25 \times 10^9/L$ y para leucorreducir usaremos aleatoriamente hidroxiurea ($50 \text{ mg/m}^2/\text{día}$) o vinblastina (6 mg/m^2) [a discreción del investigador](#).

La QTI será administrada de la siguiente manera: Ciclo 1, día 1 administraremos venetoclax 100 mg/día vía oral (días 1-28), y azacitidina 75 mg/m^2 SC (día 1 al 7). Itraconazol 100 mg en tableta cada 12 horas (día 2-28). El itraconazol se administrará junto con comidas. El venetoclax se tomará con 240 mL de agua y treinta minutos después de una comida, de preferencia la comida.

Monitoreo de la eficacia y seguridad de la terapia

La eficacia de la inducción se valorará acorde al *Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia* (14). Se realizará un aspirado de médula ósea (AMO) después del primer ciclo de QTI el día 28 y no más allá de 7 días después de terminar el ciclo.

Usaremos las siguientes definiciones [basadas en los criterios de la *European LeukemiaNet \(ELN\)* del 2017.](#)

1. Remisión morfológica: presencia de <5% de blastos en médula ósea (MO) contando al menos 200 células nucleadas.
2. Respuesta completa (RC): <5% de blastos en la MO, ausencia de bastones de Auer, neutrófilos $>1.0 \times 10^9/L$ y plaquetas $>100 \times 10^9/L$
3. Enfermedad mínima residual (EMR) negativa: número de mieloblastos $<10^{-3}$ en MO
4. Respuesta completa con EMR negativa: cumple los criterios de RC y EMR negativa.
5. [Respuesta completa con recuperación hematológica incompleta \(RCi\): presencia de <5% blastos en la MO, ausencia de bastones de Auer, y una cuenta de neutrófilos \$<1.0 \times 10^9/L\$ y/o de plaquetas \$<100 \times 10^9/L\$.](#)
6. Respuesta parcial: ausencia de bastones de Auer, neutrófilos $>1.0 \times 10^9/L$, plaquetas $>100 \times 10^9/L$, y con reducción de al menos 50% del número de blastos en comparación con el valor inicial.
7. Estado libre de leucemia morfológica: ausencia de bastones de Auer, <5% de blastos, sin enfermedad extramedular, sin importar los valores de neutrófilos y plaquetas.
8. Respuesta general: proporción de sujetos que logra RC, RCi o RP.
9. [Supervivencia libre de evento: tiempo desde el momento de la inclusión en el estudio hasta refractariedad, recaída o muerte.](#)
10. [Supervivencia libre de enfermedad: tiempo desde la inclusión al estudio hasta recaída o muerte.](#)
11. [Supervivencia global: tiempo desde la inclusión al estudio hasta la muerte.](#)
12. Recaída: presencia de >5% de blastos en la MO, blastos en la sangre periférica o actividad extramedular en un paciente con RC previa.

13. Duración de la respuesta: tiempo entre la RC o RCi y la recaída o muerte.

Si se logra remisión morfológica y EMR negativa después del primer ciclo entonces daremos un periodo máximo de 14 días para que exista recuperación hematológica y definiremos el tipo de respuesta obtenida. Sin embargo, si el porcentaje de blastos es mayor a 5% después del primer ciclo pero tuvo una reducción de blastos en MO >50% entonces se administrará un segundo ciclo y reevaluaremos la respuesta. Los pacientes que no respondan a dos ciclos serán considerados refractarios y saldrán del estudio.

A todos los pacientes de riesgo citogenético intermedio y alto y que estén en su primer RC se les ofrecerá un alo-TCH o un haploidéntico según la accesibilidad. Recabaremos la mortalidad a los 14, 28, y 60 días post QTI.

La terapia ambulatoria será considerada como segura si >50% de los sujetos cumplen el esquema sin requerir hospitalización y si <5% muere en los primeros 14 días del inicio del tratamiento. Todos los pacientes serán citados por lo menos de forma semanal (o más frecuentemente en caso de ser necesario) y serán hospitalizados si cumplen criterios como sepsis, hiperleucocitosis mayor a 100,000/microL, hipotensión arterial, fiebre y neutropenia, y leucostasis. Se realizará un interrogatorio, exploración física completa, biometría hemática y perfil bioquímico en cada visita. Todos los pacientes recibirán tratamiento de soporte si es necesario: hidratación intravenosa, antibióticos parenterales, transfusiones, y aplicación de estimuladores de colonias como parte del tratamiento habitual de la LMA. Solicitaremos estudios bioquímicos según sea necesario (ácido úrico, creatinina, bilirrubina, entre otros) para vigilar complicaciones. Las toxicidades se graduarán de acuerdo al *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [v5.0].

Estrategias de reclutamiento

Se incluyeron bajo los criterios previamente establecidos a quince pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de enero 2021 a enero 2022.

Análisis estadístico

Por ser un ensayo [pilot](#) no realizaremos ningún cálculo formal de poder estadístico. Las variables categóricas se reportarán en frecuencia y porcentajes. Usaremos una prueba de Shapiro-Wilk para explorar la distribución de las variables. Reportaremos las variables continuas no normales con mediana y rango.

Construiremos una gráfica de cajas y bigotes para expresar la reducción de blastos antes, durante el primer ciclo, y al final del segundo ciclo. Comparamos con una prueba de Kruskal-Wallis. También haremos una gráfica de barras apilada para representar la proporción de respuesta durante cada ciclo de tratamiento. Realizamos gráficas de Kaplan Meier para calcular la mediana de tiempo de supervivencia general, sobrevida libre de progresión, y sobrevida libre de evento.

CAPITULO VI RESULTADOS

Pacientes

Se incluyeron a 15 adultos consecutivos con diagnóstico de LMA de reciente diagnóstico (LMA-RD). La mediana de edad fue de 53 años (rango 25-73). Nueve pacientes (60%) eran mujeres. La tabla 1 muestra las características del paciente y de la enfermedad de los sujetos incluidos en el estudio. La mediana de ECOG fue de 1 y la mayoría de los pacientes no tenían comorbilidades (mediana HCT-IC=0, rango 0-1) (tabla 1). Ningún paciente tenía un riesgo ELN 2017 favorable (0,0%). Ocho pacientes tenían un riesgo intermedio (53,3%), cuatro un riesgo adverso (26,7%) y tres pacientes tuvieron un resultado indeterminado (3,20%).

Table 1. Características generales de los pacientes

	LMA-RD (n=15) (n, %)
Genero	
Mujer	9 (60)
Hombre	6 (40)
Edad (mediana, rango)	53 (25-73)
ECOG	
0	4 (26.7)
1	6 (40)
2	5 (33.3)
Comorbilidades	
Diabetes	4 (26.7)
Hipertensión	1 (6.7)
HCT-CI	
0	10 (66.7)
1	5 (33.3)
Diagnóstico	
De novo	11 (73.3)
SMD/NMP	4 (26.7)
OMS 2016	
Anomalías genpeticas recurrentes	1 (6.7)
Con cambios mielodisplásicos	4 (26.7)

No especificada de otra manera	10 (66.7)
ELN 2017	
Favorable	0
Intermedio	8 (53.3)
Adverso	4 (26.7)
No determinado	3 (20)
Biometría hemática inicial	
Hemoglobina (g/dL)***	6.6 (4.4-11.6)
Leucocitos (1x10 ⁹ /L)***	2.6 (0.56-372)
Plaquetas (1x10 ⁹ /L)***	35 (5-150)
Hiperleukocitosis	
leucocitos ≥50x10 ⁹ /L	4 (26.7)
leucocitos ≥100x10 ⁹ /L	3 (20)
Blastos en médula ósea	
<30%	4 (26.7)
≥30-<50%	1 (6.7)
≥50%	10 (66.7)
Mutaciones somáticas (n=12)	
FLT3 ITD	1 (8.3)
NPM1	0
CBF	0
IDH1 or IDH2	0
Citopenia basal grado ≥3*	
Anemia	11 (73.3)
Neutropenia	7 (46.7)
Trombocitopenia	9 (60)
Dependencia transfusional basal**	
Paquetes globulares	8 (53.3)
Aféresis plaquetarias	7 (46.7)

Abreviaturas: LMA-RD: leucemia mieloide aguda de recién diagnóstico; ECOG: Puntaje del Grupo Cooperativo del Este; HCT-CI: Trasplante de células hematopoyéticas - índice de comorbilidad específico; OMS: clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2016; ELN 2017; estratificación de riesgo de European Leukemia-Net 2017; SMD/NMP: LMA secundaria a neoplasias mielodisplásicas o mieloproliferativas; WBC: conteo de glóbulos blancos; FLT3-ITD: duplicación en tándem interna del gen de tirosina quinasa 3 (FLT3) similar a FMS; NPM1: nucleofosmina; CBF: factor de unión al núcleo. *La citopenia se calificó de

acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos. **La dependencia transfusional inicial fue la transfusión dentro de las 8 semanas anteriores a la primera dosis de Ven/Aza. ***Estos valores se presentan como mediana (rango).

Seguridad y factibilidad

La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la administración de Ven/Aza fue de dos días (rango 0-12 días). Seis pacientes (40%) recibieron tratamiento dentro del hospital por hiperleucocitosis (4, 26,7%) y fiebre neutropénica (2, 13,3%). Nueve pacientes recibieron Ven/Aza ambulatoria y dos (13,3%) pacientes fueron hospitalizados y dados de alta durante el primer ciclo de tratamiento debido a fiebre neutropénica durante una mediana de nueve días (rango, 6-12). La duración media de la estancia en la cohorte total fue de 7 días (rango, 0-25). con la mayoría de los pacientes teniendo períodos cortos de hospitalización). No se necesitaron readmisiones.

Table 2. Eventos adversos

Evento	Cualquier grado (n, %)	Grado \geq3 (n, %)
Eventos adversos hematológicos		
Anemia	15 (100)	9 (60)
Neutropenia	13 (86.7)	12 (80)
Thrombocytopenia	13 (86.7)	11 (73.3)
Eventos adversos no hematológicos		
Nausea	1 (6.7)	0
Vómito	1 (6.7)	0
Eventos adversos serios		
Neutropenia febril	6 (40)	6 (40)
Neumonía	2 (13.3)	2 (13.3)
Celulitis	1 (6.7)	1 (6.7)
Abceso perianal	1 (6.7)	1 (6.7)

Osteomielitis	1 (6.7)	1 (6.7)
Sangrado mayor*	2 (13.3)	1 (6.7)

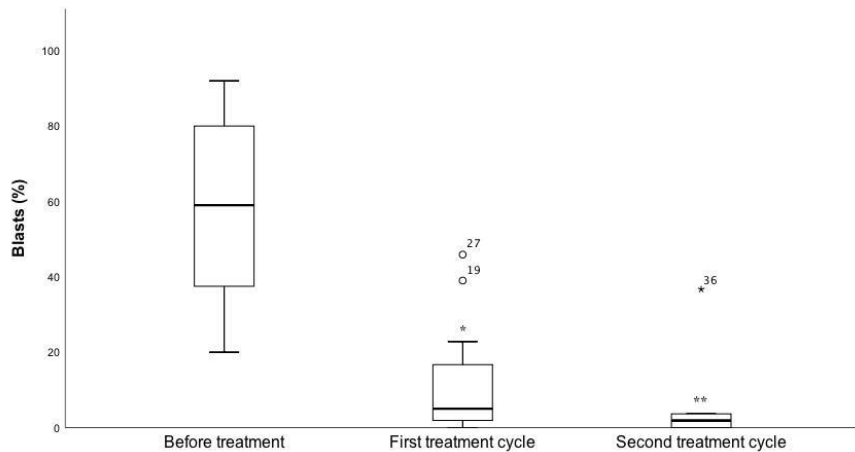
*Un paciente (8,3 %) fue AML FLT3 positivo y presentó hiperleucocitosis. El paciente recibió midostaurina durante dos semanas, interrumpió el tratamiento por limitaciones económicas y progresó durante el segundo ciclo de tratamiento tras lograr una respuesta parcial. Otro paciente de alto riesgo presentó sangrado, absceso perianal y neumonía.

Las tasas de mortalidad temprana a los 14, 30 y 60 días fueron 6,7 % (n=1), 13,3 % (n=2) y 13,3 % (n=2). A los 60 días de seguimiento, un paciente falleció por neumonía el día +8 y otro por hemorragia del sistema nervioso central el día +19. No hubo casos de síndrome de lisis tumoral. No se observaron eventos adversos atribuidos al itraconazol (es decir, cardiotoxicidad, hepatotoxicidad, diarrea).

Eficacia

La mediana de blastos disminuyó significativamente desde el inicio (59 %, rango 20-92) hasta el primer (5 %, rango 0-46) ($P = .01$) y el segundo ciclo de tratamiento (1,8 %, rango 0-37) ($P = .002$) (Figura I).

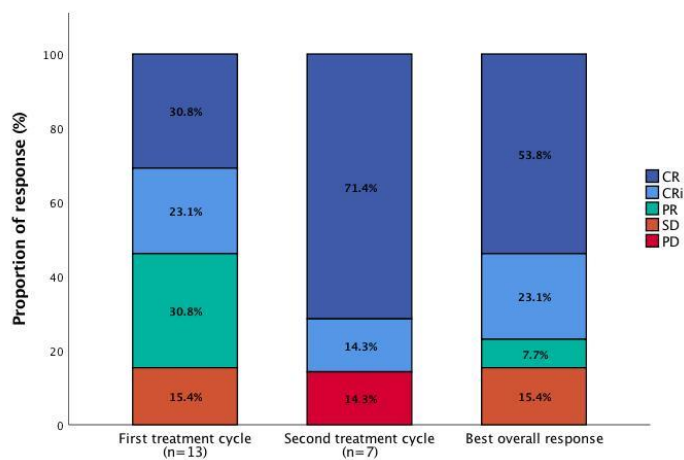
Figura I. Caja de bigotes de los blastos antes y después de la intervención



La figura I muestra el efecto de la interacción entre venetoclax-itraconazol y azacitidina en mieloblastos de médula ósea medidos por citometría de flujo multiparámetro. La mediana de blastos disminuyó significativamente desde el inicio hasta el primer (59 % frente al 5 %, $p = 0,01$) y el segundo ciclo de tratamiento (5 % frente al 1,8 %, $P = 0,002$). Los pequeños círculos blancos representan valores atípicos. *Nivel de significación $P < 0,01$, **Nivel de significación $P < 0,001$.

RC, RCi, RP y enfermedad refractaria, después de 1 ciclo, fueron 4 (30,8 %), 3 (23,1 %), 4 (30,8 %), 2 (15,4 %), respectivamente (Figura II). ORR (compuesto RC, RCi, RP) con dos ciclos de tratamiento fue del 84,6 %. El RC/RCi compuesto después del primer y segundo ciclo de tratamiento fue del 53,8 % y del 85,7 %, respectivamente. RC_{EMR} ocurrió en seis de cada diez pacientes con RC/RCi (60%) (Figura II).

Figura II. Tasa de respuesta al tratamiento



La figura II muestra la proporción de respuestas después de cada ciclo de tratamiento. Dos pacientes fallecieron durante el primer ciclo de tratamiento y dos pacientes fallecieron después de completar el segundo ciclo de tratamiento antes de la evaluación de la respuesta. Abreviaturas: RC: respuesta completa; RCi: respuesta completa con recuperación hematológica incompleta; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; EP: enfermedad progresiva.

Eventos adversos y apoyo transfusional

Las citopenias basales grado ≥ 3 y la dependencia transfusional de glóbulos rojos y plaquetas fueron frecuentes (tabla I). Todos los pacientes desarrollaron algún grado de toxicidad hematológica (tabla II). Solo dos (13,3%) de los pacientes completaron el tratamiento sin apoyo transfusional. Ocho pacientes (53,5%) requirieron transfusiones de plaquetas y trece (86,7%) transfusiones de glóbulos rojos. La

mediana de transfusión de glóbulos rojos fue de tres unidades (rango, 0-8) y la mediana de transfusión de plaquetas fue de una (rango, 0-7). Se produjeron anemia, neutropenia y trombocitopenia de grado ≥ 3 en el 60 %, el 80 % y el 73,3 %, respectivamente (Tabla II). La fiebre neutropénica ocurrió en seis pacientes (40%) (Tabla II). No hubo interrupciones del tratamiento.

Terapia posterior a la inducción y seguimiento

Un paciente recibió trasplante alogénico y seis (40 %) pacientes recibieron terapia adicional (Ven más citarabina en dosis baja (n=1), citarabina en dosis intermedia (n=3), un tercer ciclo de Ven/Aza (n=1), y reinducción con 5+3 (n=1). Los pacientes recibieron una mediana de una consolidación (rango, 1-3).

La mediana de seguimiento fue de 3,6 meses (rango, 0,3-10,2 meses). Ocho (53,3%) fallecieron durante el seguimiento. Las causas de muerte fueron infección (5, 62,5%), progresión (2, 25%) y hemorragia del sistema venoso central (1, 12,5%).

La mediana de SG, supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de evento fue de 7,7 meses (IC del 95 %, 1,3 a 13,5), 9 meses (IC del 95 %, 9-NA) y 7,4 meses (IC del 95 %, 1,2 a 13,6) (Figura III-V). En el último seguimiento, un paciente recayó (Figura IV). La mediana de supervivencia de los pacientes que no fallecieron durante la quimioterapia de inducción fue de 4,2 meses (rango, 2,1-10,2).

Figura III: Supervivencia general de los pacientes

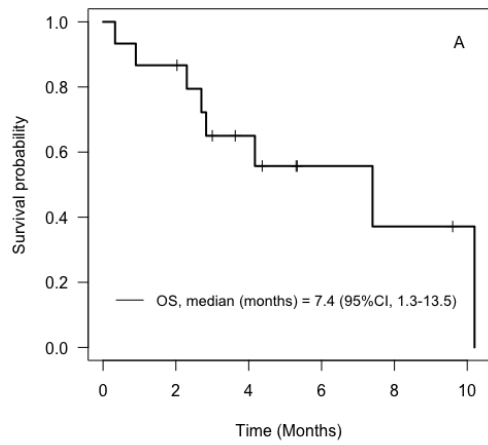


Figura IV: Sobrevida libre de recaída de los pacientes

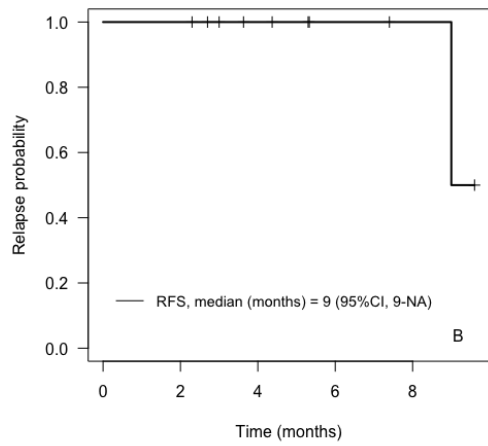
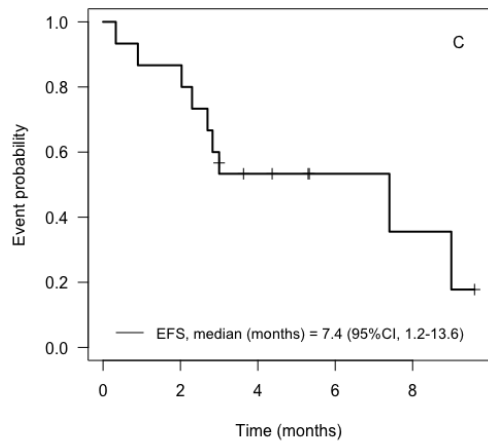


Figura V: Sobrevida libre de evento



CAPITULO VII

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra la factibilidad, seguridad y eficacia de la inhibición ambulatoria de CYP para reducir los costos de Ven/Aza en adultos con LMA-RD. En comparación con nuestro estándar de atención (es decir, 7+3 o 5+3), la inducción con azoles concomitantes de Ven/Aza puede reducir significativamente las tasas de hospitalización y las tasas de mortalidad temprana al tiempo que brinda tasas de respuesta aceptables. La estrategia de inhibición de CYP con itraconazol redujo los costos del tratamiento con Ven en un 75 %. Por lo tanto, la estrategia de inhibición ambulatoria de CYP podría tener un impacto positivo en la accesibilidad de tratamientos costosos en muchos países de bajos o medianos ingresos. Este régimen ambulatorio de bajo costo podría integrarse más fácilmente en un sistema de atención primaria de salud.

La factibilidad de los regímenes de inducción ambulatorios en LMA-RD y su impacto en las tasas de hospitalizaciones se han reportado previamente. Un estudio piloto reciente exploró la factibilidad y la seguridad de la quimioterapia de inducción intensiva para pacientes ambulatorios en diecisiete adultos con LMA-RD, LMA en recaída o refractaria al tratamiento y síndrome mielodisplásico de alto riesgo (15). El estudio encontró que catorce pacientes (82,4 %; IC del 95 %: 55,8-95,3) completaron la administración de quimioterapia de inducción en el ámbito ambulatorio; sin embargo, se utilizó quimioterapia de inducción más corta (es decir, IAP, GCLAM, D-MEC) en comparación con nuestro régimen de inducción de 21 días. En el estudio, la mayoría de los pacientes (70,6 %) requirieron una o más

hospitalizaciones (mediana 1, rango 1-3) dentro de los primeros 30 días de quimioterapia de inducción (15). En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes recibieron Ven/Aza sin hospitalización (40%) y tres de nueve (33,3%) pacientes que recibieron Ven/Aza ambulatoria requirieron una mediana de una hospitalización, con dos (13,3%) pacientes requiriendo hospitalización durante el primer ciclo de Ven/Aza. El estudio piloto informó que las tasas de mortalidad a los 14 y 60 días fueron del 0 % (IC del 95 %: 0 a 22,9) y del 11,8 % (IC del 95 %: 2,06 a 37,7), respectivamente (15). En nuestro estudio, la mortalidad a los 14 días fue del 6,7%, mientras que las tasas de mortalidad a los 30 y 60 días fueron del 13,3%. Otro estudio que incluyó a 642 adultos con LMA-RD que recibieron quimioterapia de inducción intensiva (CPX-351 o 7 + 3) informó una mediana más alta de hospitalización (mediana = 2, IQR, 2-3), una mediana de estancia hospitalaria más alta (mediana = 16 días, RIC, 13-21), y mediana de un ingreso en UCI en el 22,4% de los pacientes (16) Ven/Aza se asocia a menor hospitalización por inducción (13,3% vs. 100%) y menor mediana de hospitalización días (7 días frente a 28 días) en comparación con los datos locales con el estándar de atención (7+3 o 5+3) (17). En un estudio retrospectivo de 54 pacientes con LMA-RD que recibieron 7+3 o 5+3, las tasas de hospitalización fueron del 100 % y la mediana del tiempo de hospitalización fue de 28 días (rango, 3-86 días), principalmente debido a la infección (92%). (17).

De manera similar a nuestros resultados, las tasas de mortalidad por inducción informadas con 7+3 en diferentes países oscilan entre el 11,8 % y el 29 %. Un análisis retrospectivo de la base de datos nacional del cáncer de EE. UU. (NCDB)

informó una tasa de mortalidad por inducción con quimioterapia intensiva del 16 % en centros académicos y del 29 % en centros no académicos (18). Ven/Aza se asocia con tasas de mortalidad a 30 días (13,3 % frente a 20,4 %) y 60 días (13,3 % frente a 26,4 %) más bajas que 7+3 o 5+3 en nuestro entorno de recursos limitados (17). Además, un análisis retrospectivo en nuestro centro que incluyó a 110 adultos jóvenes y niños con LMA reportó una tasa de mortalidad por inducción del 16,9 % (19). Además, un estudio multicéntrico que incluyó a 525 pacientes con LMA de 13 centros en México reportó una tasa de mortalidad por inducción de 17.8% (20). Los datos del mundo real de otros países de ingresos bajos y medianos, como la India, han reportado tasas de mortalidad por inducción con quimioterapia de inducción intensiva del 24,7 % (21). Por lo tanto, la quimioterapia de inducción con Ven/Aza ambulatoria parece producir una tasa de mortalidad de inducción más baja que 7+3.

Las tasas de respuesta con Ven/Aza fueron similares a las informadas en los estudios de fase 3 que utilizaron dosis completas de Ven/Aza (400 mg, 28 días), pero más altas que las informadas con 7+3 o 5+3 (7). Ven/Aza logró una RC de 30,8% y 53,8% y CR/CRi y de 71,4% y 85,7% después del primer y segundo ciclo, respectivamente. El estudio fundamental de fase 3 de VIALE-A informó una RC del 36,7 % y una RC/RCi compuesta del 66,4 % con casi la mitad (43 %) de los pacientes que lograron una RC/RCi antes del inicio del ciclo 2 (7). CR/CRi compuesto de datos locales con 7+3 o 5+3 es 70% (17).

Los datos sobre el impacto de la inhibición de CYP3A en los resultados en pacientes con LMA-RD y LMA recidivante o refractaria se han explorado de manera deficiente.

El ensayo VIALE-A informó que alrededor del 20 % de los pacientes recibieron al menos en alguna parte de su ciclo de tratamiento inhibidores moderados o fuertes de CYP3A (22). En el brazo de Ven/Aza, la RC/RCi compuesta (mediana de meses hasta CR/RCi) en pacientes que no recibieron un inhibidor de CYP3A, un inhibidor moderado de CYP3A y un inhibidor potente de CYP3A fue del 67 % (1,2 meses), 61 % (1,4 meses) y 64% (1,4 meses), respectivamente. La mediana de tiempo hasta la CR/CRh fue de uno, uno y 1,1 meses para los pacientes que no recibieron inhibidores de CYP3A, moderados y potentes, respectivamente. La mediana de SG de los pacientes del brazo de Ven + Aza que no recibieron inhibidores de CYP3A en los 2 primeros ciclos de tratamiento fue de 15,2 meses (IC del 95 %, 11,2-20,8), en comparación con 12,3 meses (IC del 95 %, 7,6-19,3) y 12,2 meses (IC del 95 %, 3,9-21,1) en pacientes que recibieron un inhibidor de CYP3A moderado y potente, respectivamente (22). Los datos retrospectivos sobre Ven en LMA-RD informaron CR y CR/CRi similares a los de nuestra estrategia (22).

Un estudio retrospectivo multicéntrico de dos países latinoamericanos (México y Perú) incluyó a veintiocho pacientes con LMA-RD e informó la eficacia de diferentes combinaciones con Ven (es decir, dosis bajas de citarabina, Aza). El compuesto informado CR/CRi (22, 78,6 %), CR (11, 39,3 %), CRi (11, 39,3 %), respuesta parcial (4, 14,3 %) y sin respuesta (2, 7,1 %), similar a nuestros resultados (23). El uso concomitante de azoles fue muy frecuente (82 %) y no se asoció a una supervivencia libre de eventos (SSC) más baja (cociente de riesgos instantáneos = 0,99, IC del 95 % 0,4-2,45, p = 0,98) o SG (HR = 1,83, IC95% .71-4.8, p=.2) (23). En este estudio retrospectivo, la mediana de la dosis máxima de Ven fue de 200 mg

durante ciclos de 28 días (23). Por el contrario, aquí usamos un esquema de Ven de dosis más baja (100 mg, 21 días) y durante nuestra intervención no fue necesario aumentar la dosis de Ven.

Un análisis posterior mostró que la mediana de la SLR y la SG también eran similares a los datos notificados localmente (Figura 3) (17, 23). Por ejemplo, la mediana de SG y SG a 2 años con 7+3 o 5+3 en nuestro centro es de 9,1 meses y 12,2%, respectivamente (17). El estudio retrospectivo multicéntrico de México y Perú informó una mediana de SG de 9,6 meses (IC del 95 %: 3,7 a 15,5) y SSC de 8 meses (IC del 95 %: 4,8 a 11,2) con Ven y agentes hipometilantes (22). Aquí informamos una SG mediana similar de 7,4 meses (IC del 95 %, 1,3 a 13,5), SSC mediana de 7,4 meses (IC del 95 %, 1,2 a 13,6) y RFS mediana de 9 meses (IC del 95 %, 9-NA). Sin embargo, los pacientes de nuestro estudio son más jóvenes (64 años [rango, 33-84] frente a 53 años [rango, 25-73]) y la mayor edad se correlaciona negativamente con la SG y la SSC, lo que podría sesgar nuestras conclusiones.

Ven es costoso y la mayoría de los pacientes en LMIC no pueden pagarlo. La inhibición de las enzimas CYP es una estrategia que puede reducir aún más los costos del tratamiento y aumentar el acceso a Ven en los LMIC mientras se mantiene una eficacia aceptable. En un estudio prospectivo que incluyó doce pacientes con AML que recibieron regímenes basados en Ven, la interacción Ven-itraconazol mostró la C_{min} más alta independientemente de la reducción de la dosis de Ven (es decir, 50 mg/día) (23). Un estudio de fase 1 mostró que la fuerte inhibición de CYP3A4 con ketoconazol aumentó la $C_{máx}$ media de Ven y el $AUC_{0-\infty}$ 2,3 veces (IC del 90 %, 2-2,7) y 6,4 veces (IC del 90 %: 4,5-9,2), respectivamente

(24). Con base en estos datos clínicos, nuestro grupo informó sobre un paciente con LMA refractaria primaria que logró una EMR negativa con un ciclo de Ven-itraconazol ambulatorio (100 mg QD, 21 días), luego, el mismo paciente recibió ibrutinib-itraconazol (140 mg QD, continuamente) para la enfermedad de injerto contra huésped aguda refractaria a los esteroides logrando una RC y un destete completo del tratamiento (25).

La dosis de ven se puede reducir aún más. La guía EHA sobre profilaxis antifúngica en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda tratados con terapias dirigidas novedosas recomienda una reducción de la dosis a 70 mg de Ven durante el tratamiento de inducción con agentes hipometilantes mientras se usa concomitantemente posaconazol o voriconazol (26).

Un estudio de cohorte retrospectivo informó la experiencia del mundo real con Ven y agentes hipometilantes en 169 adultos (mediana de edad al momento del diagnóstico 77 años) con LMA-RD en un entorno predominantemente comunitario (27). Los pacientes iniciaron el tratamiento ≤ 30 días desde el diagnóstico con distintas dosis de Ven (<100 mg-400 mg durante 14, 21 o 28 días) y Aza (103, 60,9 %) o decitabina (66, 39,1 %) y continuaron durante una mediana de duración del tratamiento de 5,2 meses (27). La RC/RCi compuesta se produjo en 45 pacientes (58 %) y la mortalidad a los 60 días fue del 10,1 % (n=17). Después del primer ciclo de tratamiento, los cambios en la dosis de Ven (56, 33,1%) y el horario fueron muy comunes (101, 59,8%) debido principalmente a la toxicidad. Las modificaciones de dosis no afectaron los resultados de eficacia y se asociaron con una SG más prolongada en comparación con aquellos sin reducciones de dosis de Ven (10,4

meses (IC del 95 %: 8,15 a 15,67) versus 7,72 meses (IC del 95 %: 4,44 a 11,07), $p = 0,02$). Esto destaca la importancia del manejo adecuado de las toxicidades de Ven para optimizar los resultados de los pacientes (27). Similar a nuestro estudio, las citopenias grado III/IV ocurrieron en 44/48 (91,7%) de los pacientes evaluados (27). En el futuro, podría implementarse un régimen de quimioterapia de inducción modificado que considere ajustar las dosis de Ven/Aza para reducir aún más la mortalidad relacionada con el tratamiento.

Este estudio tiene limitaciones importantes, por ejemplo, el número limitado de pacientes y la falta de monitoreo de medicamentos terapéuticos de Ven (28). Ven puede producir cardiotoxicidad, por lo tanto, cuando se utiliza la inhibición de CYP con Ven, puede estar justificado el control del fármaco terapéutico (29). Además, el área de superficie corporal se correlaciona negativamente con las concentraciones séricas de Ven y la dosificación individualizada mediante el control de fármacos terapéuticos puede ayudar a optimizar los resultados del tratamiento (28). Además, este estudio no incluyó un análisis farmacoeconómico exhaustivo de los ahorros en costos hospitalarios y relacionados con el tratamiento. Un análisis farmacoeconómico adicional podría ayudarnos a demostrar el verdadero impacto económico de esta estrategia ambulatoria. También sabemos que el origen étnico, el nivel educativo y los ingresos están correlacionados con las tasas de mortalidad por inducción. Por lo tanto, cuando se usa la estrategia de inhibición ambulatoria de CYP, es obligatoria la educación de los pacientes.

El uso de dosis estándar de Ven en adultos (>18 años) con LMA-RD se está investigando tanto en un solo brazo (NCT03987958 y NCT05471700) como en forma comparativa (NCT04801797).

Este estudio clínico de fase 2 podría ser el primero de muchos estudios sobre la inhibición de CYP para disminuir la dosis y los costos de medicamentos costosos. Por ejemplo, ibrutinib-itraconazol (140 mg/día, por vía oral, de forma continua) para la enfermedad crónica de injerto contra huésped resistente a los esteroides (NCT05348096) y dasatinib-ketoconazol (25 mg/día, por vía oral, de forma continua) para pacientes con leucemia mieloide crónica (NCT). Actualmente, otro estudio de fase I/II está evaluando la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética, interacción farmacológica y eficacia de AZD0466, un inhibidor de BCL-2 y BCL-XL, en monoterapia o en combinación con voriconazol en pacientes con neoplasias hematológicas avanzadas (NCT04865419).

CAPITULO VIII

CONCLUSIÓN

Este estudio demuestra la factibilidad, seguridad y eficacia de la inhibición de CYP con itraconazol para reducir los costos de Ven/Aza ambulatoria en LMA-RD.

CAPITULO IX

REFERENCIAS

1. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(12):1136-52.
2. Hahn A, Giri S, Yagmour G, Martin MG. Early mortality in acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2015;39(5):505-9.
3. Tamamyán G, Kadia T, Ravandi F, Borthakur G, Cortes J, Jabbour E, et al. Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;110:20-34.
4. Guerra VA, DiNardo C, Konopleva M. Venetoclax-based therapies for acute myeloid leukemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2019;32(2):145-53.
5. Pollyea DA, Amaya M, Strati P, Konopleva MY. Venetoclax for AML: changing the treatment paradigm. *Blood Advances*. 2019;3(24):4326-35.
6. Winters AC, Gutman JA, Purev E, Nakic M, Tobin J, Chase S, et al. Real-world experience of venetoclax with azacitidine for untreated patients with acute myeloid leukemia. *Blood advances*. 2019;3(20):2911-9.
7. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133(1):7-17.
8. Ferrara F. Venetoclax plus hypomethylating agents or low-dose cytarabine in acute myeloid leukemia: all that glitters is gold? *Blood Cancer Journal*. 2020;10(1):1-4.
9. Agarwal SK, DiNardo CD, Potluri J, Dunbar M, Kantarjian HM, Humerickhouse RA, et al. Management of venetoclax-posaconazole interaction in acute myeloid leukemia patients: evaluation of dose adjustments. *Clin Ther*. 2017;39(2):359-67.

10. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(7):617-29.
11. Tbakhi B, O'Dwyer K. The VIALE-C Trial: Venetoclax and Low-dose Cytarabine in Older Patients With AML. *The Hematologist*. 2020;17(5).
12. Kalina T, Flores-Montero J, Van Der Velden V, Martin-Ayuso M, Böttcher S, Ritgen M, et al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia*. 2012;26(9):1986-2010.
13. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
14. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4642-9.
15. Mabrey, F. L., Gardner, K. M., Shannon Dorcy, K., Perdue, A., Smith, H. A., Davis, A. M., ... & Becker, P. S. (2020). Outpatient intensive induction chemotherapy for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood advances*, 4(4), 611-616.
16. Huggar, D., Knoth, R. L., Copher, R., Cao, Z., Lipkin, C., McBride, A., & LeBlanc, T. W. (2022). Economic burden in US patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia receiving intensive induction chemotherapy. *Future Oncology*, (0).
17. De la Rosa Flores, Gerardo Alexis (2021) *Mortalidad temprana en pacientes con leucemia mieloide aguda: causas y soluciones*. Especialidad thesis, Universidad Autónoma de Nuevo León.
18. Bhatt VR, Shostrom V, Giri S, et al. Early mortality and overall survival of acute myeloid leukemia based on facility type. *Am J Hematol*. 2017;92(8):764-771. doi:10.1002/ajh.24767.

19. Jaime-Pérez, J. C., Padilla-Medina, J. R., Fernández, L. T., Herrera-Garza, J. L., Gutiérrez-Aguirre, C. H., Tarín-Arzaga, L., & Gómez-Almaguer, D. (2018). Outcomes of adolescents and young adults with acute myeloid leukemia treated in a single Latin American center. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 18(4), 286-292.
20. Demichelis-Gómez R, Zapata-Canto N, Leyto-Cruz F, et al. Acute Myeloid Leukemia in Mexico: The Specific Challenges of a Developing Country. Results From a Multicenter National Registry. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2020;20(6):e295-e303. doi:10.1016/j.clml.2019.12.015.
21. Philip, C., George, B., Ganapule, A., Korula, A., Jain, P., Alex, A. A., ... & Mathews, V. (2015). Acute myeloid leukaemia: challenges and real world data from India. *British journal of haematology*, 170(1), 110-117.
22. Jonas, B. A., DiNardo, C., Fracchiolla, N., Pristupa, A., Ishizawa, K., Jin, J., ... & Pratz, K. W. (2022). Use of CYP3Ai and impact on outcomes in patients with acute myeloid leukemia treated with venetoclax plus azacitidine in the VIALE-A study. *American journal of hematology*, 97(11), E422-E425.
23. Gómez-De León, A., Demichelis-Gómez, R., Pinedo-Rodríguez, A., Enriquez-Vera, D., Flores-Jiménez, J. A., Ceballos-López, A. A., ... & Gómez-Almaguer, D. (2022). Venetoclax-based combinations for acute myeloid leukemia: optimizing their use in Latin-America. *Hematology*, 27(1), 249-257.
24. Agarwal SK, Salem AH, Danilov AV, Hu B, Puvvada S, Gutierrez M, et al. Effect of ketoconazole, a strong CYP3A inhibitor, on the pharmacokinetics of VEN, a BCL-2 inhibitor, in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Br J Clin Pharmacol*. 2017; 83(4), 846-854.
25. De la Garza-Salazar, F, Colunga-Pedraza, PR, Gómez-Almaguer, D. Cytochrome P450 inhibition to decrease dosage and costs of venetoclax and ibrutinib: a proof-of-concept case study. *Br J Clin Pharmacol*. 2022. Accepted Author Manuscript. <https://doi.org/10.1111/bcp.15590>

26. Stemler, J., & Cornely, O. A. (2022). Antifungal Prophylaxis in Acute Myeloid Leukemia: New Drugs, New Challenges?: Summary of the EHA Guideline on Antifungal Prophylaxis in Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia Treated With Novel-targeted Therapies. *HemaSphere*, 6(7).
27. Vachhani, P., Flahavan, E. M., Xu, T., Ma, E., Montez, M., Gershon, A., ... & Donnellan, W. (2022). Venetoclax and Hypomethylating Agents as First-line Treatment in Newly Diagnosed Patients with AML in a Predominately Community Setting in the US. *The oncologist*, 27(11), 907-918
28. Kobayashi, M., Yasu, T., Suzaki, K., & Kosugi, N. (2022). Utility of therapeutic drug monitoring of venetoclax in acute myeloid leukemia. *Medical Oncology*, 39(12), 1-5.
29. AlAsmari, A. F., Alghamdi, A., Ali, N., Almeaiki, M. A., Hakami, H. M., Alyousef, M. K., ... & Alsaleh, N. (2022). Venetoclax Induces Cardiotoxicity through Modulation of Oxidative-Stress-Mediated Cardiac Inflammation and Apoptosis via NF- κ B and BCL-2 Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11), 6260.

CAPITULO X

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Nombre: Fernando De la Garza Salazar

Candidato para el Grado de Especialidad en Hematología

Tesis: [Seguridad y eficacia de dosis bajas de venetoclax con azacitidina como tratamiento ambulatorio de primera línea en leucemia mieloide aguda: un estudio piloto.](#)

Biografía:

Datos Personales: Nacido en Monterrey, Nuevo León el 16 de junio de 1990.

Hijo de Humberto Marcos De la Garza Hinojosa y Laura Celia Salazar Salazar.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido de Licenciado en Medicina en el año 2015.

Especialización en Medicina Interna, realizada en el Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad en Monterrey, NL. Avalado por la Universidad de Monterrey en el año 2020.

Actualmente residente de Hematología Clínica en el Hospital Universitario “ Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, desde el año 2020.