TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Medicina



COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA COMPLETA CON AZACITIDINA-VENETOCLAX FRENTE A AZACITIDINA EN MONOTERAPIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA NO CANDIDATOS A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA EN SEIS MESES

Tutor clínico: Dra. Concha Aláez

Tutor metodológico: Juan de Mata Donado Campos

Servicio: Hematología y Hemoterapia

Alumno: Sofía Góngora Noriega

Hospital: HLA Moncloa

Villaviciosa de Odón, mayo 2026

AGRADECIMIENTOS

Con este trabajo, pongo fin a mi trayectoria académica. Probablemente una de las etapas más importantes de mi vida, en la que no solo me he formado académicamente sino también como persona. He disfrutado, he llorado, he reído, he tenido ganas de tirar la toalla, he conocido a personas que ahora son indispensables en mi vida, pero sobre todo, me he superado a mí misma.

Todo esto no habría sido posible sin las personas que me han acompañado en este camino, que me han impulsado y apoyado en todo momento. Por ello, aunque me gusta y creo que es importante mostrar la gratitud día a día, quiero dejarlo aquí plasmado para siempre.

Gracias en primer lugar a mi familia, a mis padres y a mis hermanas, sin ellos no habría llegado hasta aquí. Por hacer el esfuerzo de pagar esta universidad para que estudiara lo que quería. Por secarme las lágrimas y escucharme siempre que creía no poder. Por celebrar mis logros como si fueran los suyos. A mi Tita mari, al tío Juan y a mi abuela Carmen. A mi primo Luka y Tamara por regalarme mi primer fonendo.

A mis amigas del cole por su apoyo incondicional desde que somos pequeñas y a los de la uni por impulsarnos juntos siempre para arriba.

En último lugar, agradecer a los profesionales que han formado parte de mi formación, en especial a la Dra. Cilleros y a la Dra. Tinaglia por escucharme y aconsejarme tanto en lo académico como en lo personal, y a la Dra, Aláez por ayudarme a realizar este trabajo.

Me siento tremendamente afortunada de contar con estas personas en mi vida, porque al final, de eso se trata, de caminar acompañado.

ÍNDICE

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE **1**

ABSTRACT AND KEY WORDS **2**

INTRODUCCIÓN **3**

HIPÓTESIS **5**

OBJETIVOS **6**

METODOLOGÍA **6**

1. DISEÑO 6
2. POBLACIÓN DE ESTUDIO 6
3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN 7
4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN 7
5. TAMAÑO MUESTRAL 7
6. DEFINICIÓN Y MEDICIÓN DE VARIABLES 8

RECOGIDA DE DATOS **8**

ANÁLISIS ESTADÍSTICO **9**

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES **10**

RESULTADOS **11**

DISCUSIÓN **16**

CONCLUSIONES **19**

BIBLIOGRAFÍA **20**

ANEXOS **23**

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Introducción y objetivos: La leucemia mieloblástica aguda en pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva presenta un pronóstico desfavorable y opciones terapéuticas limitadas. En los últimos años, la combinación de Azacitidina y Venetoclax ha demostrado resultados prometedores en ensayos clínicos, aunque existe menos evidencia en la práctica clínica real. El objetivo principal de este estudio fue evaluar si dicha combinación de fármacos mejora la tasa de respuesta completa en comparación con Azacitidina en monoterapia en pacientes con leucemia mieloblástica aguda no candidatos a quimioterapia intensiva.

Metodología: Se realizó un estudio observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo en pacientes diagnosticados de leucemia mieloblástica aguda tratados en el Hospital HLA Moncloa entre 2018 y 2025. Se revisaron 41 historias clínicas y, tras aplicar los criterios de exclusión, se incluyeron 34 pacientes. 20 pacientes recibieron tratamiento con Azacitidina-Venetoclax y 14 Azacitidina en monoterapia. Se analizaron variables clínicas, respuesta al tratamiento, mortalidad, efectos adversos y necesidad transfusional.

Resultados: La respuesta completa se alcanzó en 10 de los 34 pacientes (29,4%). En el grupo tratado con azacitidina-venetoclax, 10 de 20 pacientes (50,0%) alcanzaron respuesta completa, mientras que no se observaron respuestas completas en el grupo tratado con azacitidina en monoterapia, observándose una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0017$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación con la mortalidad por cualquier causa, la aparición de efectos adversos o la necesidad transfusional.

Conclusión: En esta cohorte de práctica clínica real, la combinación azacitidina-venetoclax se asoció a una mayor tasa de respuesta completa en pacientes con leucemia mieloblástica aguda no candidatos a quimioterapia intensiva en comparación con azacitidina en monoterapia.

Palabras clave: leucemia mieloblástica aguda; azacitidina; venetoclax; respuesta completa; tratamiento.

ABSTRACT AND KEY WORDS

Introduction and objective: Acute myeloid leukemia in patients unfit for intensive chemotherapy has a poor prognosis and limited therapeutic options. In recent years, the combination of azacitidine and venetoclax has shown promising results in clinical trials, although evidence in real-world practice remains limited. The main objective of this study was to evaluate whether azacitidine-venetoclax improves complete response rates compared with azacitidine monotherapy in patients with acute myeloid leukemia unfit for intensive chemotherapy.

Methodology: An observational, analytical, longitudinal, retrospective, single-center study was conducted in patients diagnosed with acute myeloid leukemia treated at Hospital HLA Moncloa between 2018 and 2025. Forty-one medical records were reviewed and, after applying exclusion criteria, 34 patients were included. Twenty patients received azacitidine-venetoclax and fourteen received azacitidine monotherapy. Clinical variables, treatment response, mortality, adverse events, and transfusion requirements were analyzed.

Results: Complete response was achieved in 10 of 34 patients (29.4%). In the azacitidine-venetoclax group, 10 of 20 patients (50.0%) achieved complete response, whereas no complete responses were observed in the azacitidine monotherapy group, showing a statistically significant difference ($p = 0.0017$). No statistically significant differences were found between groups regarding all-cause mortality, adverse events, or transfusion requirements.

Conclusion: In this real-world cohort, the combination of azacitidine and venetoclax was associated with a higher complete response rate in patients with acute myeloid leukemia unfit for intensive chemotherapy compared with azacitidine monotherapy.

Key words: acute myeloid leukemia; azacitidine; venetoclax; complete response; treatment

INTRODUCCIÓN

La Leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una neoplasia hematológica maligna caracterizada por la proliferación clonal de precursores mieloides inmaduros (blastos) en la médula ósea, la sangre periférica y otros tejidos, lo que conduce a una insuficiencia medular. Entre las manifestaciones clínicas de esta patología se encuentran la anemia, neutropenia y trombocitopenia, dando lugar a infecciones o complicaciones hemorrágicas. El diagnóstico se establece por la presencia de más de un 20% de blastos en la médula ósea. (1-3)

La LMA constituye la leucemia aguda más frecuente en adultos y presenta un aumento progresivo con la edad, alcanzado su máxima frecuencia en pacientes entre los 60 y 75 años, con un pico máximo a los 67 años. Aunque es una enfermedad relativamente poco frecuente en términos globales, con una incidencia estimada de 3,7 casos por 100.000 habitantes al año en España, su impacto clínico es significativo debido a su elevada mortalidad y a la complejidad de su manejo. (1-4)

Desde el punto de vista pronóstico, la LMA presenta una gran heterogeneidad clínica y biológica. Factores como la edad avanzada, la presencia de LMA secundaria (asociada a síndromes mielodisplásicos o a tratamientos previos con quimio o radioterapia) y determinadas alteraciones citogenéticas y moleculares, como mutaciones en FLT3, TP53, RUNX1 o ASXL1, se asocian a una peor evolución y a una menor respuesta al tratamiento (4, 5). Como consecuencia, la supervivencia global a cinco años en Europa se sitúa en torno al 20%, descendiendo hasta cifras del 3-8% en pacientes mayores de 60 años, lo que refleja la necesidad de mejorar estrategias terapéuticas en este grupo de pacientes. (3, 4)

El tratamiento estándar de la LMA tiene como objetivo la remisión completa de la enfermedad y en última estancia, la curación. Normalmente, se basa en esquemas de quimioterapia (QT) intensiva de inducción, seguidos de consolidación y en algunos casos seleccionados trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Sin embargo, estos tratamientos presentan una

elevada toxicidad, lo que limita su uso en pacientes de edad avanzada o con comorbilidades asociadas, que constituyen una proporción importante de los pacientes con LMA. En este contexto, muchos pacientes no son candidatos para recibir quimioterapia intensiva, lo que reduce las opciones terapéuticas disponibles y condiciona un peor pronóstico. (5)

Hasta hace pocos años, las alternativas terapéuticas para estos pacientes se basaban principalmente en el uso de agentes hipometilantes, como la Azacitidina, o en esquemas de quimioterapia de baja intensidad. No obstante, estos tratamientos han mostrado tasas de respuesta limitadas, generalmente en torno al 20-30%, lo que pone de manifiesto la necesidad de desarrollar nuevas estrategias más eficaces y mejor toleradas. (6,7)

En este contexto, en los últimos años, se han desarrollado nuevas terapias dirigidas, entre las que destaca el Venetoclax, un inhibidor selectivo de la proteína antiapoptótica Bcl-2 (8). Este fármaco actúa favoreciendo la apoptosis de las células malignas al bloquear los mecanismos de su supervivencia celular, reduciendo así la carga tumoral y ralentizando la progresión de la enfermedad. (8 -10)

La combinación de este con agentes hipometilantes, como la Azacitidina, ha demostrado resultados prometedores en pacientes con LMA no candidatos a quimioterapia intensiva. En estudios recientes, se ha demostrado que esta combinación mejora la supervivencia global con una mediana de 14,7 meses frente a 9,6 meses en el grupo tratado con Azacitidina en monoterapia. Asimismo, se observó un aumento notable en la tasa de respuesta completa y respuesta completa con recuperación hematológica incompleta (RC+RCi) (8,11,12). Estos resultados han llevado a la incorporación de esta combinación como tratamiento de referencia en guías clínicas internacionales. (5,13,14)

Además, ha demostrado beneficios en distintos subgrupos de pacientes, incluyendo aquellos con alteraciones citogenéticas de alto riesgo. Asimismo, se ha observado una mayor independencia transfusional y una mejoría en parámetros

relacionados con la calidad de vida, lo que refuerza su papel como alternativa terapéutica en pacientes frágiles o de edad avanzada. (11,12)

Sin embargo, los ensayos clínicos presentan limitaciones inherentes derivadas de sus estrictos criterios de inclusión y exclusión, lo que puede dificultar la extrapolación de sus resultados a la práctica clínica real. En la vida real, los pacientes suelen presentar mayor comorbilidad, mayores diferencias clínicas y un manejo menos estandarizado, lo que puede influir en la efectividad y seguridad de los tratamientos. Por ello, los estudios en vida real son fundamentales para complementar la evidencia procedente de ensayos clínicos y evaluar el impacto de las intervenciones en condiciones asistenciales reales. (15)

En este sentido, algunos estudios observacionales han sugerido que la combinación de Azacitidina-Venetoclax mantiene un perfil de eficacia favorable en la práctica clínica real, aunque una mayor incidencia de efectos adversos hematológicos e infecciosos, lo que pone de manifiesto la importancia de evaluar cuidadosamente el balance riesgo-beneficio (15,16). Por tanto, existe una necesidad de generar evidencia adicional en entornos de práctica clínica real que permita confirmar los resultados observados en los ensayos clínicos y valorar su aplicabilidad en poblaciones concretas.

Por todo lo mencionado anteriormente, el presente estudio tiene como objetivo comparar la tasa de respuesta completa (remisión completa y remisión completa con recuperación hematológica incompleta, RC+RCi) en pacientes con LMA no candidatos a quimioterapia intensiva tratados con la combinación de Azacitidina-Venetoclax frente aquellos tratados con Azacitidina en monoterapia en el Hospital HLA Moncloa.

HIPÓTESIS

La combinación de Azacitidina-Venetoclax en el tratamiento de pacientes con LMA no candidatos a QT intensiva, logra una tasa de respuesta completa del 66,4% frente al 28,3% de los tratados con Azacitidina en monoterapia.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Evaluar si el tratamiento con Azacitidina-Venetoclax mejora la tasa de respuesta completa (RC+RCi) en pacientes con LMA no candidatos a QT intensiva, en comparación con aquellos tratados con Azacitidina en monoterapia con un seguimiento de 6 meses.

Objetivos secundarios

- Describir las características sociodemográficas (edad, sexo) y clínicas (tipo de LMA o tipo de mutaciones) de los pacientes incluidos en el estudio.
- Evaluar el tiempo hasta la respuesta completa (RC+RCi).
- Calcular el riesgo relativo de respuesta completa entre ambos grupos.
- Comparar el número de muertes por cualquier causa en relación con el tipo de tratamiento recibido.
- Describir la incidencia de efectos adversos, en particular citopenias e infecciones, asociadas al tratamiento administrado.
- Comparar la necesidad transfusional entre los pacientes tratados con Azacitidina-Venetoclax y aquellos con Azacitidina en monoterapia.

METODOLOGÍA

1. Diseño

Se realizó un estudio observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo de cohortes.

2. Población de estudio

La población de estudio estuvo constituida por pacientes diagnosticados de LMA atendidos en el Hospital HLA Moncloa durante el periodo comprendido entre 2018-2025 con un seguimiento de 6 meses.

Los pacientes fueron clasificados en dos cohortes en función del tratamiento recibido:

- Cohorte 1: pacientes que recibieron tratamiento con Azacitidina-Venetoclax
- Cohorte 2: pacientes que recibieron Azacitidina en monoterapia.

3. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Diagnóstico de LMA según criterios establecidos
- Pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva
- Pacientes tratados en el hospital HLA Moncloa entre 2018 y 2025
- Seguimiento clínico de 6 meses o hasta el fallecimiento

4. Criterios de exclusión

- Pacientes con otra neoplasia activa
- Pacientes con datos clínicos incompletos, ausencia de información del tratamiento recibido o pérdida de seguimiento durante los primeros 6 meses
- Infección activa por Hepatitis B y C activa y VIH

5. Tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se realizó utilizando la calculadora online GRANMO v8.0 para la comparación de dos proporciones independientes. Asumiendo un error alfa de 0,05 y un poder estadístico superior a 0.8 en un contraste bilateral, se precisan 39 sujetos en el primer grupo (Azacitidina-Venetoclax) y 20 en el segundo (Azacitidina en monoterapia), lo que suponía un tamaño muestral total de 59 pacientes. Este cálculo se basó en una proporción esperada de respuesta completa del 66,4% en el primer grupo y del 28,3% en el segundo.

Finalmente se incluyeron 34 pacientes que cumplían los criterios de selección. Esta diferencia respecto al tamaño muestral inicialmente estimado se consideró una limitación del estudio, al poder reducir la potencia estadística para detectar diferencias en ambos grupos.

6. Definición y medición de variables

Las **variables principales** fueron la respuesta completa (RC+RCi), esta se definió por la suma de respuesta completa consistente en presencia de recuento de neutrófilos superior a 1000 células/mm3, plaquetas superiores a 100000 células/mm3, ausencia de transfusiones de hematíes, médula ósea con menos del 5% de blastos y ausencia de enfermedad extramedular. La respuesta completa con recuperación hematológica incompleta se definió como el cumplimiento de los criterios de respuesta completa salvo por la persistencia de neutropenia, trombocitopenia o necesidad transfusional de concentrados de hematíes.
La otra variable principal fue el tipo de tratamiento recibido, categorizado en dos grupos: Azacitidina-Venetoclax y Azacitidina en monoterapia.

Como **variables secundarias** se recogieron la edad (años en el momento del tratamiento), el sexo (masculino/femenino), el tipo de LMA (de novo/ secundaria), la muerte por cualquier causa (si/no); la presencia de efectos adversos, en particular infecciones y citopenias documentadas (si/ no); la necesidad transfusional de concentrados de hematíes y plaquetas (número total de unidades transfundidas durante el tratamiento activo); y el tiempo hasta la respuesta completa (meses desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de documentación de la respuesta).

RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos se realizó mediante la revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, atendidos en el Hospital HLA Moncloa durante el periodo establecido.
Para la identificación de los pacientes, se accedió a los registros clínicos del hospital, seleccionando aquellos que cumplían los criterios de inclusión definidos. Posteriormente, se procedió a la recopilación de la información necesaria para el análisis de las variables.

Los datos fueron recogidos por el estudiante bajo la supervisión del tutor clínico, garantizando en todo momento la calidad y veracidad de la información registrada.

La recogida de datos se realizó de forma seudonimizada a partir de las historias clínicas con el fin de preservar la confidencialidad de los pacientes. Para ello se generaron dos bases de datos, una que contenía los datos identificativos de los pacientes, custodiada exclusivamente por el tutor clínico y una segunda base que incluía únicamente el código de identificación y las variables clínicas necesarias para el análisis, que fue la empleada para la elaboración del estudio.

Ambas bases de datos permanecieron alojadas en los sistemas informáticos del hospital, sometidas a las medidas de seguridad correspondientes y no se incluyeron en dispositivos móviles externos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó utilizando el software estadístico Jamovi v2.3.

En primer lugar, se llevó a cabo un análisis descriptivo de todas las variables recogidas.
Las **variables cualitativas**, como el sexo, el tipo de LMA, la respuesta completa (RC+RCi), la mortalidad y la aparición de efectos adversos, se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas. Las **variables cuantitativas** como la edad, el número de transfusiones y tiempo hasta la respuesta completa, se expresaron mediante la mediana y el rango intercuartílico, de acuerdo con la distribución observada en los datos. Para la representación gráfica de algunas variables cualitativas se emplearon diagramas de barras.

Posteriormente, se realizó un análisis bivariado para comparar ambos grupos de tratamiento: pacientes tratados con Azacitidina-Venetoclax y pacientes tratados con Azacitidina en monoterapia. La variable principal, respuesta completa

(RC+RCi), se comparó mediante la prueba de chi cuadrado y, cuando alguna de las frecuencias esperadas fue inferior a 5, se empleó la prueba de Fisher. Las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba U de Mann-Whitney.

Además, se calculó el riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza del 95%, con el fin de estimar la magnitud de la asociación entre el tratamiento recibido y la probabilidad de alcanzar respuesta completa.

Si el tamaño muestral lo permitió, se realizó un análisis multivariante mediante un modelo de regresión logística, en el que la variable dependiente fue la respuesta completa (RC+RCi). En dicho modelo se planteó ajustar por posibles variables de confusión clínicamente relevantes, como la edad, el tipo de LMA o las alteraciones moleculares.

En relación con la muerte por cualquier causa, se comparó la proporción de pacientes fallecidos entre ambos grupos de tratamiento mediante la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera.

Se consideraron estadísticamente significativos aquellos resultados con un valor de $p < 0,05$ y todos los intervalos de confianza se expresaron al 95%.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIM) del Hospital universitario de Getafe, correspondiente, a la normativa vigente.

Dado el carácter observacional y retrospectivo del estudio, se solicitó la exención del consentimiento informado, al no implicar intervención directa sobre los pacientes.

El estudio se llevó a cabo respetando los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, el informe Belmont y el Convenio de Oviedo sobre

derechos humanos y biomedicina, así como lo dispuesto en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación Biomédica.

El tratamiento de los datos personales se realizó conforme a la legislación vigente en materia de protección de datos, en particular la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, y la Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Los datos fueron utilizados exclusivamente con fines académicos en el contexto del Trabajo de Fin de Grado y no fueron compartidos con terceros ni con otros fines.

Para la redacción de este trabajo, me he apoyado en herramientas de inteligencia artificial, como ChatGPT.

RESULTADOS

Selección de la muestra

Se revisaron un total de 41 historias clínicas de pacientes diagnosticados de leucemia mieloblástica aguda no candidatos a quimioterapia intensiva tratados en el Hospital HLA Moncloa durante el periodo de estudio.

Tras la aplicación de los criterios de exclusión, se excluyeron 7 pacientes, de los cuales 2 fueron excluidos por pérdida de seguimiento, 1 por presentar datos clínicos incompletos y 4 por ser candidatos a quimioterapia intensiva. Finalmente, se incluyeron 34 pacientes en el análisis.

El proceso de selección de la muestra se recoge en la **Figura 1.**

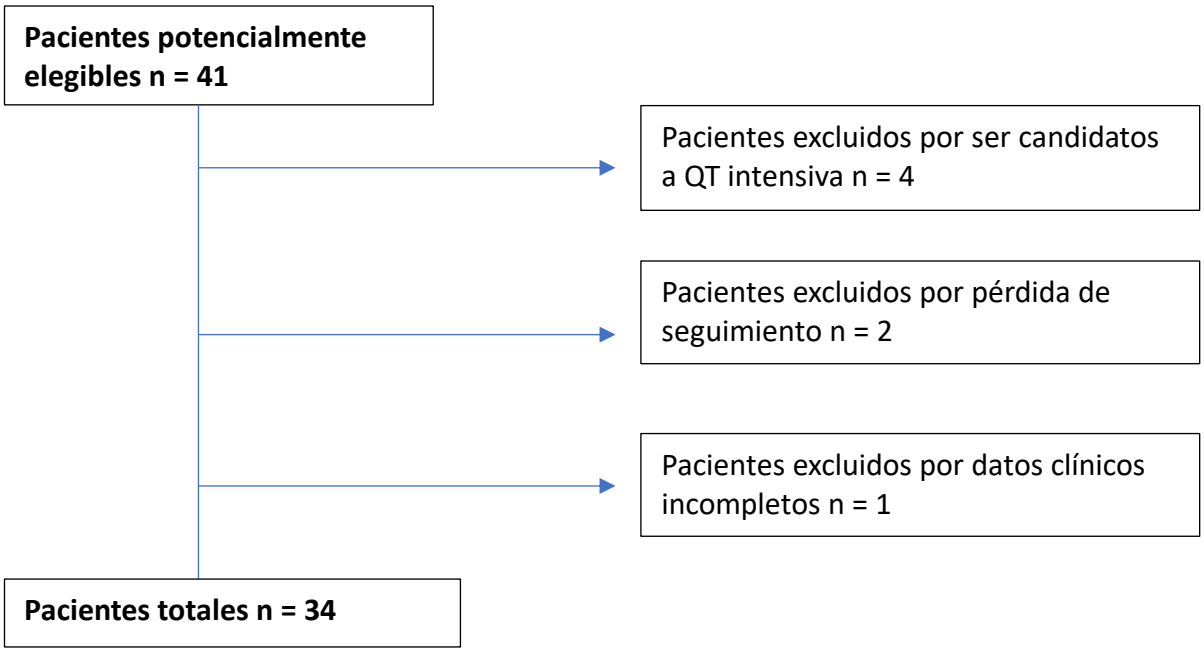

Figura 1. *Diagrama de flujo de la población de estudio*

De ellos, 20 pacientes (58,8%) recibieron tratamiento con Azacitidina-Venetoclax y 14 (41,2%) fueron tratados con Azacitidina en monoterapia.

Características de la muestra

La mediana de edad de la muestra fue de 79 años [75-81]. Se incluyeron 19 varones (55,9%) y 15 mujeres (44,1%). En cuanto al tipo de leucemia, predominó la LMA secundaria, presente en 22 pacientes (64,7%).

Las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba U de Mann-Whitney. Dado que la distribución de la edad no fue normal en ambos grupos, la comparación se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney, sin observarse diferencias estadísticamente significativas (p = 0,712). Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba exacta de Fisher, sin observarse diferencias significativas en el sexo (p = 0,728) ni el tipo de LMA (p = 0,717).

Las características basales de la muestra se recogen en la **Tabla 1.**

Variable	Total (n = 34)	Azacitidina-Venetoclax (n = 20)	Azacitidina (n = 14)	P valor
Edad, mediana [RIC]	79 [75-81]	80 [74,5-80,3]	77,5 [75,3-84]	0,712
Varón, n (%)	19 (55,9)	12 (60)	7 (50)	0,728
Mujer, n (%)	15 (44,1)	8 (40)	7 (50)	
LMA secundaria, n (%)	22 (64,7)	12 (60)	10 (71,4)	0,717
LMA de novo, n (%)	12 (35,3)	8 (40)	4 (28,6)	

Tabla 1. *Características basales de la muestra*

Respuesta completa

La respuesta completa (RC+RCi) se alcanzó en 10 de 34 pacientes (29,4%). En el grupo tratado con Azacitidina-Venetoclax, 10 de 20 pacientes (50%) alcanzaron respuesta completa, mientras que en el grupo tratado con Azacitidina en monoterapia no se observó respuesta completa en ningún caso (0%).
La comparación entre ambos grupos se realizó mediante la prueba exacta de Fisher, observándose una diferencia estadísticamente significativa (p = 0,002). Debido a que no se registraron respuestas completas en el grupo tratado con Azacitidina, el riesgo relativo no pudo estimarse de forma estable sin aplicar correcciones estadísticas adicionales.

Tiempo hasta respuesta completa

La variable tiempo hasta respuesta completa solo estuvo disponible en una parte de los pacientes respondedores. Entre los casos con datos registrados, la mediana de tiempo fue de 2 meses, correspondiendo todos ellos al grupo tratado

con Azacitidina-Venetoclax. No se realizó comparación estadística formal entre grupos debido a la ausencia de respondedores en el grupo tratado con Azacitidina y a la disponibilidad incompleta de esta variable.

Mortalidad por cualquier causa

Durante el seguimiento fallecieron 13 de los 34 pacientes (38,2%).
En el grupo de azacitidina-Venetoclax, fallecieron 7 de 20 pacientes (35%), mientras que en el grupo tratado con Azacitidina fallecieron 6 de 14 pacientes (42,9%). La comparación entre ambos grupos se realizó mediante la prueba de Fisher, sin observarse diferencias estadísticamente significativas (p = 0,728).

Los datos obtenidos de la mortalidad según el tratamiento se recogen en la **Figura 2.**

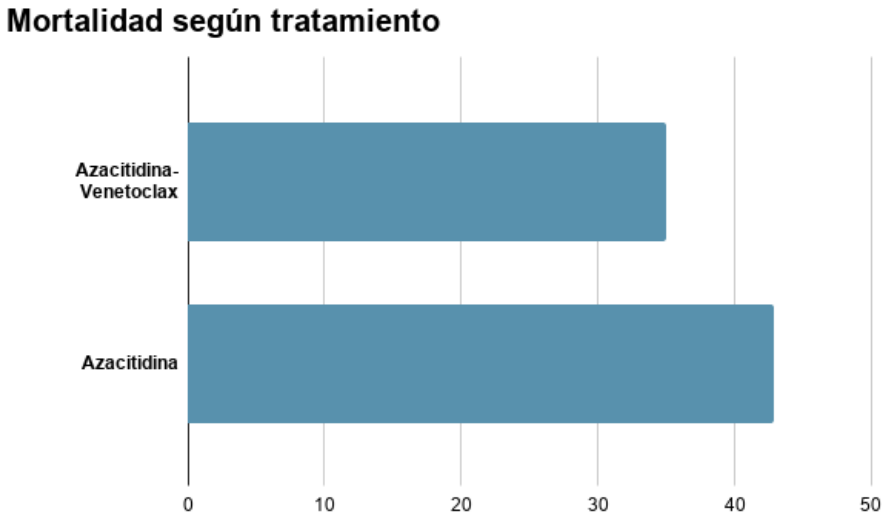

Figura 2. *Mortalidad según tratamiento*

Efectos adversos

Se registraron efectos adversos en 32 de los 34 pacientes (94,1%).
En el grupo de Azacitidina-Venetoclax, se documentaron en 19 de 20 pacientes (95,0%)**,** mientras que en el grupo tratado con Azacitidina en monoterapia se observaron en 13 de 14 pacientes (92,9%)**.** La comparación se realizó mediante la

prueba exacta de Fisher, sin observarse diferencias estadísticamente significativas **(**p = 1,000**).**

Los datos obtenidos de la respuesta completa, mortalidad y efectos adversos según el tratamiento se recogen en la **Tabla 2.**

Variable	**Azacitidina-Venetoclax (n = 20)**	**Azacitidina (n = 14)**	**P valor**
Respuesta completa (RC+RCi), n (%)	10 (50)	0 (0)	0,002
Mortalidad global, n (%)	7 (35)	6 (42,9)	0,728
Efectos adversos, n (%)	19 (95)	13 (92,9)	1,000

Tabla 2. *Respuesta completa, mortalidad y efectos adversos según tratamiento*

Necesidad transfusional

Los datos relacionados con la necesidad transfusional se muestran en la Tabla 3. En cuanto a los concentrados de hematíes, se dispuso de datos de 29 pacientes. La mediana de unidades transfundidas fue de 8,5 [3,5 – 13,5] en el grupo tratado con Azacitidina-Venetoclax y de 9 [2 – 13,8] en el grupo tratado con Azacitidina en monoterapia**.** Dado que la variable no siguió una distribución normal, la comparación entre ambos grupos se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney, sin observarse diferencias estadísticamente significativas (p = 0,765).

Respecto a la transfusión de plaquetas, se dispuso de datos de 21 pacientes. La mediana de unidades transfundidas fue de 2 [0 – 4,25] en el grupo tratado con Azacitidina-Venetoclax y de 1,5 [0 – 5,75] en el grupo tratado con Azacitidina en monoterapia. La comparación se realizó igualmente mediante la prueba U de

Mann-Whitney, sin observarse diferencias estadísticamente significativas (p = 0,971).

Los datos obtenidos de los requerimientos transfusionales según el tratamiento se recogen en la **Tabla 3.**

Variable	Azacitidina-Venetoclax	Azacitidina	P valor
Concentrados de hematíes (n = 29), mediana [RIC]	8,5 [3,5 – 13,5]	9 [2-13,8]	0,765
Plaquetas (n = 21), mediana [RIC]	2 [0 – 4,25]	1,5 [0 – 5,75]	0,971

Tabla 3. *Requerimientos transfusionales según tratamiento*

DISCUSIÓN

El presente estudio evaluó la eficacia y seguridad de la combinación Azacitidina-Venetoclax en comparación con Azacitidina en monoterapia en pacientes con LMA no candidatos a quimioterapia intensiva tratados en la práctica clínica real.

El hallazgo principal del estudio fue un mayor número de pacientes con respuesta completa (RC+RCi) tratados con la combinación de los fármacos, la alcanzaron el 50% de los pacientes de este grupo, frente a la ausencia de respuestas completas en el grupo tratado con Azacitidina en monoterapia. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa, lo que apoya la hipótesis planteada.

Estos resultados son consistentes con la evidencia disponible en la literatura. El ensayo pivotal **VIALE-A** demostró que la combinación de Azacitidina-Venetoclax se asociaba a mayores tasas de respuesta completa y a una mejor supervivencia global en comparación con Azacitidina sola en estos pacientes (11). De forma

similar, diversos estudios observacionales han confirmado la eficacia de esta combinación en condiciones de práctica clínica habitual. (15-16)

La mayor tasa de respuesta completa observada en nuestro estudio podría explicarse por el mecanismo de acción complementario de ambos fármacos. Azacitidina actúa como agente hipometilante, favoreciendo la diferenciación celular y la apoptosis, mientras que el Venetoclax inhibe la proteína BCL-2, promoviendo la muerte celular programada de los blastos leucémicos. (8-10)

En relación con la mortalidad por cualquier causa, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Este hallazgo no necesariamente contradice la superior tasa de respuesta obtenida con Azacitidina-Venetoclax, ya que la mortalidad depende de múltiples factores adicionales, como la edad avanzada, el estado funcional basal, las comorbilidades, las infecciones intercurrentes o la agresividad biológica de la enfermedad. Asimismo, el tiempo de seguimiento y el reducido tamaño muestral probablemente limitaron la capacidad del estudio para detectar diferencias en un desenlace más tardío como la supervivencia. (15,16,23)

Respecto a los efectos adversos, ambos grupos presentaron una elevada frecuencia de eventos, sin diferencias significativas. Este resultado era esperable dado el perfil de fragilidad y comorbilidad habitual de esta población, donde son frecuentes las citopenias e infecciones. Por tanto, aunque la combinación con Venetoclax incrementa la intensidad terapéutica, en nuestra cohorte no se observó un aumento claro de toxicidad respecto a la monoterapia. (13,17,22)

En cuanto a la necesidad transfusional, no se observaron diferencias significativas entre grupos ni para concentrados de hematíes ni para plaquetas. Aunque algunos estudios han sugerido una posible reducción progresiva de los requerimientos transfusionales en pacientes respondedores tratados con Azacitidina-Venetoclax, dicho efecto no pudo confirmarse en nuestra cohorte (11,12). Esto podría deberse al escaso tamaño muestral, a la heterogeneidad clínica de los pacientes y a las limitaciones inherentes a la recogida retrospectiva de esta variable.

Entre las fortalezas del estudio destaca la evaluación de pacientes tratados en condiciones de práctica clínica real, lo que aporta información complementaria a la obtenida en ensayos clínicos. Asimismo, se incluyó una cohorte comparadora tratada con Azacitidina en monoterapia, permitiendo contextualizar los resultados observados. Este tipo de estudios resulta especialmente útil para valorar la aplicabilidad externa de los ensayos clínicos en poblaciones no siempre representadas en los mismos. (15,16,21)

No obstante, el estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo y unicéntrico, susceptible a sesgos de selección ya que la asignación del tratamiento no fue aleatoria y de información debido a la calidad del registro de las historias clínicas. En segundo lugar, el tamaño muestral fue inferior al inicialmente estimado, lo que pudo reducir la capacidad para detectar diferencias en algunas variables secundarias. Además, algunas variables, como el tiempo hasta respuesta completa solo se analizaron en los pacientes que alcanzaron respuesta completa. Por último, al tratarse de un estudio observacional, retrospectivo, no puede descartarse la influencia de variables clínicas no controladas sobre los resultados obtenidos. (20,21)

El principal aporte del estudio consiste en proporcionar evidencia local y en vida real sobre la utilidad de Azacitidina-Venetoclax en pacientes con LMA no candidatos a QT intensiva atendidos en el Hospital HLA Moncloa. Este tipo de información resulta muy valiosa en poblaciones frecuentemente infrarrepresentadas en ensayos clínicos, como los pacientes de edad avanzada o con elevada carga de comorbilidad. (19,23)

Los resultados del presente estudio se alinean con el Objetivo de Desarrollo Sostenible 3 (Salud y Bienestar), orientado a garantizar una vida sana y promover el bienestar para todas las personas. La identificación de estrategias terapéuticas más eficaces en pacientes con LMA contribuyen a mejorar la atención oncológica y los resultados en salud de una población especialmente vulnerable. (25)

De cara a futuras investigaciones, serían necesarios estudios con un mayor tamaño muestral y seguimiento más prolongado para confirmar estos hallazgos y evaluar con mayor precisión su impacto sobre supervivencia, calidad de vida,

independencia transfusional, coste-efectividad y consumo de recursos sanitarios. (22-24)

CONCLUSIONES

- En los pacientes con LMA no candidatos a QT intensiva tratados en el Hospital HLA Moncloa, la combinación Azacitidina-Venetoclax se asoció a una mayor respuesta completa (RC+RCi) en comparación con Azacitidina en monoterapia, dando respuesta al objetivo principal del estudio.
- No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación con la mortalidad por cualquier causa durante el periodo de seguimiento.
- La frecuencia de efectos adversos fue elevada en ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos analizados.
- No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la necesidad transfusional de concentrados de hematíes y plaquetas.
- La muestra estudiada estuvo constituida mayoritariamente por pacientes de edad avanzada y con predominio de LMA secundaria, cumpliendo las características clínicas habituales de la población no candidata a QT intensiva.
- Los resultados obtenidos permiten considerar la combinación de Azacitidina-Venetoclax como una alternativa terapéutica eficaz en este perfil de pacientes, en el contexto de la práctica clínica real.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society. ¿Qué es la leucemia mieloide aguda? [Internet]. Atlanta (GA): American Cancer Society; s.f. [citado 20 abr 2026]. Disponible en: https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/leucemia-mieloide-aguda/acerca/que-es-leucemia-mieloide-aguda.html
2. European Society for Medical Oncology (ESMO). Leucemia mieloblástica aguda: guía para pacientes [Internet]. Lugano: ESMO; 2011 [citado 20 abr 2026]. Disponible en: https://dam.esmo.org/image/upload/ES-LMA-Guia-para-Pacientes.pdf
3. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(6):697-712.
4. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-47.
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Venetoclax with azacitidine for untreated acute myeloid leukaemia when intensive chemotherapy is unsuitable [Internet]. London: NICE; 2022 [citado 20 abr 2026]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ta765
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de posicionamiento terapéutico de venetoclax (Venclyxto®) en combinación con hipometilante en pacientes diagnosticados de leucemia mieloide aguda no candidatos a quimioterapia intensiva [Internet]. Madrid: AEMPS; 2023 [citado 7 abr 2026]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-119-2023-Venclyxto-venetoclax.pdf
7. Peláez Bejarano A, Sánchez Gómez E. Venetoclax + azacitidina en leucemia mieloide aguda [Internet]. Andalucía: Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH); 2022 [revisado jun 2023]. Disponible en: https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/f

iles/sincfiles/wsas-media-mediafile_sasdocumento/2023/VENETOCLAX_AZACITIDINA_GHEMA_0.pdf

8. European Medicines Agency (EMA). Venclyxto (venetoclax): EPAR product information [Internet]. Amsterdam: EMA; [citado 20 abr 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Venclyxto 10 mg comprimidos recubiertos con película. Ficha técnica [Internet]. Madrid: AEMPS; s.f. [citado 20 abr 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/161138002/FT_161138002.html
10. Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute). Combinación de fármacos puede atacar el metabolismo de células madre de la leucemia mieloide aguda [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2019 [citado 20 abr 2026]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2019/lma-venetoclax-azacitidina-atacan-celulas-madre-leucemia
11. 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(7):617-29.
12. Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia ineligible for intensive chemotherapy. Blood. 2024;143(7):615-627.
13. Wei AH, Loo S, Daver N. How I treat patients with AML using azacitidine and venetoclax. Blood. 2025;145(12):1237-1250. doi:10.1182/blood.2024024009. PMID: 39316723.
14. ScienceLink. LMA: Venetoclax + azacitidina incrementan la supervivencia global [Internet]. ScienceLink; 2020 [citado 7 abr 2026]. Disponible en: https://sciencelink.com/single-noticia.php?id=3547
15. Acker F, et al. Real-world effectiveness of first-line azacitidine or decitabine with or without venetoclax in acute myeloid leukemia patients unfit for intensive therapy. Leuk Lymphoma. 2024.

16. Winters AC, Gutman JA, Purev E, et al. Real-world experience of venetoclax with azacitidine for untreated patients with acute myeloid leukemia. Blood Adv. 2019;3(20):2911-2919.
17. Tarlowska N. Alta eficacia de venetoclax en la leucemia mieloide aguda [Internet]. Barcelona: Alivia Fundación Oncológica; s.f. [citado 20 abr 2026]. Disponible en: https://alivia.es/sobre-el-cancer/alta-eficacia-de-venetoclax-en-la-leucemia-mieloide-aguda/
18. Asociación Nacional de Informadores de la Salud (ANIS). Venetoclax en combinación con azacitidina ha demostrado una mejora estadísticamente significativa de la supervivencia global y de las tasas de remisión en pacientes con leucemia mieloide aguda que no han sido tratados previamente [Internet]. ANIS; s.f. [citado 7 abr 2026]. Disponible en: https://www.anisalud.com/actualidad/notas-de-prensa-anis/6178-venetoclax-en-combinacion-con-azacitidina-ha-demostrado-una-mejora-estadisticamente-significativa-de-la-supervivencia-global-y-de-las-tasas-de-remision-en-pacientes-con-leucemia-mieloide-aguda-que-no-han-sido-tratados-previamente
19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Acute myeloid leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2025 [citado 20 abr 2026]. Disponible en: https://www.nccn.org
20. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2022 WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2022;140(11):1200-1228.
21. Short NJ, Konopleva M, Kadia TM, et al. Advances in the treatment of acute myeloid leukemia: new drugs and new challenges. Cancer Discov. 2020;10(4):506-525.
22. Pollyea DA, Pratz K, Letai A, Jonas BA, Wei AH. Venetoclax for AML: changing the treatment paradigm. Blood Adv. 2023;7(3):450-460.
23. Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Current treatment landscape of older patients with acute myeloid leukemia unfit for intensive chemotherapy. Cancers (Basel). 2021;13(18):4635
24. DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. Blood. 2020;135(2):85-96.

25. Naciones Unidas. Objetivo 3: Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades [Internet]. New York: Naciones Unidas; s.f. [citado 20 abr 2026]. Disponible en: https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/health/

ANEXOS

Anexo 1. Tabla de variables

VARIABLES PRINCIPALES	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES	ACLARACIONES
Respuesta completa (RC+CRi)	Cualitativa dicotómica	1) Respuesta completa 2) No respuesta completa	RC: recuento de neutrófilos >1000cels/mm3, plaquetas >100000cels/mm3, no transfusiones de glóbulos rojos, médula ósea con <5% blastos, ausencia de enfermedad extramedular. CRi: se cumplen los criterios de RC excepto neutropenia, trombocitopenia, requiere transfusiones de glóbulos rojos.
Tipo de tratamiento	Cualitativa dicotómica	1) Azacitidina-Venetoclax 2) Azacitidina	

VARIABLES SECUNDARIAS	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES	ACLARACIONES
Edad	Cuantitativa continua	Edad en años al inicio del tratamiento	Edad en el momento del tratamiento.
Sexo	Cualitativa nominal	Varón/Mujer	
Tipo de LMA	Cualitativa nominal	1) De novo 2) Secundaria	Clasificación de la LMA según antecedentes médicos y registros clínicos.

Muerte por cualquier causa	Cualitativa dicotómica	Sí (fallecido) /No (vivo)	
Efectos adversos	Cualitativa nominal	1) Sí 2) No	Presencia de infecciones y/o citopenias documentadas.
Necesidad transfusional de concentrados de hematíes	Cuantitativa discreta	Número de unidades	Total, de unidades de concentrados de hematíes transfundidos durante el tratamiento activo.
Necesidad transfusional de concentrados de plaquetas	Cuantitativa discreta	Número de unidades	Total, de unidades de concentrados de plaquetas transfundidos durante el tratamiento activo.
Tiempo hasta respuesta completa	Cuantitativa continua	Meses	Meses transcurridos desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de documentación de respuesta completa.

Anexo 2. RESOLUCIÓN POSITIVA DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE

Hospital Universitario de Getafe
SaludMadrid

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE

D. Óscar Peñuelas Rodríguez, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario de Getafe

CERTIFICA:

Que ha sido revisada la documentación presentada por la Investigadora Principal, Dña. Sofía Góngora Noriega, alumna de la Facultad de Medicina de la Universidad Europea de Madrid, en la que se incluyen los cambios solicitados en el informe favorable condicionado, emitido por el CEIm de este Hospital, en la reunión que tuvo lugar el día jueves, 30 de octubre de 2025 (A10/25), en relación a la evaluación del Trabajo fin de Grado titulado: ***"Comparación de la respuesta completa con Azacitidina-Venetoclax frente a Azacitidina en pacientes con leucemia mieloblástica aguda no candidatos a quimioterapia intensiva en un año".***

- **Protocolo:** *Versión 3.0, 20/12/2025*

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.

Por ello, este Comité emite **Informe Favorable** sobre la realización de dicho Trabajo fin de Grado a, Dña. Sofía Góngora Noriega, alumna del Grado de Medicina de la Universidad Europea de Madrid, como Investigadora Principal y cuya tutora es la Dra. Concha Aláez, del HLA Hospital Universitario Moncloa.

Lo que firmo en Getafe, a 20 de enero de 2026.

CEImTFG26/25 (TFG_CEIM_25/26)

Hospital Universitario de Getafe
SaludMadrid

D. Óscar Peñuelas Rodríguez, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de Getafe.

HACE CONSTAR QUE:

Que la composición del CEIm, en la reunión en la que ha sido evaluado el Trabajo fin de Grado titulado: ***"Comparación de la respuesta completa con Azacitidina-Venetoclax frente a Azacitidina en pacientes con leucemia mieloblástica aguda no candidatos a quimioterapia intensiva en un año".*** *Versión 3.0, 20/12/2025*

Es la siguiente:

Presidente	D. Óscar Peñuelas Rodríguez
Vicepresidenta	Dña. Mª Teresa Ramírez López
Secretaria Técnica	Dña. Isabel Sánchez Muñoz
Vocales	Dña. Rocío Álvarez Nido Dña. Mercedes M. Cavanagh Dña. Marina Carbonero García Dña. Ana Isabel Castillo Varón Dña. Patricia Cuenca Gómez Dña. Irene Cuadrado Pérez Dña. Mª Concepción García Escudero Dña. Marta González Bocanegra Dña. Olga Laosa Zafra Dña. Teresa Molina García D. Alfonso Monereo Alonso Dña. Rocío Queipo Matas D. Javier Sánchez-Rubio Ferrández Dña. Ana Rosa Solórzano Martín

Anexo 3. Declaración sobre el uso de CHATGPT y herramientas de IA

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE CHATGPT Y HERRAMIENTAS DE IA

Declaración sobre el uso de ChatGPT y herramientas de IA

Yo, SOFÍA GÓNGORA NORIEGA, estudiante del Grado en MEDICINA, y autor/a del Trabajo Fin de Grado titulado:

" COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA COMPLETA CON AZACITIDINA-VENETOCLAX FRENTE A AZACITIDINA EN MONOTERAPIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA NO CANDIDATOS A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA EN SEIS MESES

declaro que:

1. **Uso no permitido:**
    - No he utilizado ChatGPT ni otras herramientas de inteligencia artificial para realizar análisis estadísticos, procesar datos, ni para elaborar de forma automática el contenido principal del Protocolo.
    - El diseño metodológico, la recogida y análisis de los datos, así como la redacción científica del trabajo, son fruto de mi propio esfuerzo académico.
2. **Uso permitido:**
    - Reconozco que he podido emplear ChatGPT y/o herramientas similares exclusivamente como apoyo en:
        - Mejora de la redacción y claridad del texto.
        - Resolución de dudas conceptuales o terminológicas.
3. **Responsabilidad académica:**
    - Soy plenamente responsable de todo el contenido de este Trabajo Fin de Grado.
    - Garantizo que las ideas, aquí presentados reflejan mi propio trabajo, y que cualquier recurso bibliográfico utilizado ha sido adecuadamente citado siguiendo las normas de la universidad.

En Madrid, a 29 de MARZO de 2026.

Firma del/de la estudiante: _____