

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“SEGURIDAD Y EFICACIA DE NIVOLUMAB A DOSIS BAJAS EN COMBINACIÓN
CON AVD A DOSIS CONVENCIONAL COMO PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN
LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO”**

Por

DR. ANTONIO VEGA MATEOS

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA CLÍNICA**

FEBRERO, 2025

**"SEGURIDAD Y EFICACIA DE NIVOLUMAB A DOSIS BAJAS EN COMBINACIÓN CON AVD A
DOSIS CONVENCIONAL COMO PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN LINFOMA DE
HODGKIN CLÁSICO"**

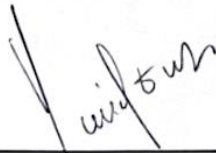
Aprobación de la tesis:



**Dra. Perla Rocio Colunga Pedraza
Director de la tesis**



**Dr. José Carlos Jaime Pérez
Coordinador de enseñanza e Investigación**



**Dr. David Gómez Almaguer
Jefe de Servicio o Departamento**



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

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Inicialmente quiero agradecer a mis padres, Guadalupe y Salvador, a quienes les dedico todos mis logros, y quienes durante todos estos años han sido mi motivación y mi soporte, gracias por siempre creer en mí, apoyar mis sueños y metas y vivirlos conmigo. Les debo todo lo que soy.

Gracias a mis hermanos y familia, por siempre alentarme y siempre creer en mí. Especialmente a Axel, mi sobrino que siempre me ha hecho sentir un super héroe.

Gracias a Erick, Marla, Michelle, Migue, Lalo y Caro, mis mejores amigos, la vida ha sido más fácil desde que coincidí con ustedes. Gracias por el apoyo y amor incondicional.

Gracias a mis profesores, por su guía, las enseñanzas y por su aliento a siempre ser el mejor profesional posible, especialmente al Dr. David Gómez.

Gracias a mis compañeros de generación, y a todos aquellos que, aunque en distinta generación, tuve la dicha coincidir y aprender de ustedes.

Gracias a mi tutora, Dra. Perla, por siempre demostrarme que nada se compara a la empatía y calidez humana y dedicar su tiempo a hacerme un mejor profesional. Gracias a Héctor, quien me ha enseñado que tener pasión por algo te hace brillar.

Por último, gracias a todos los pacientes que confiaron en mí a lo largo de mi residencia y en este proyecto.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	6
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	7
Capítulo III	
3. ANTECEDENTES	8
Capítulo IV	
4. HIPÓTESIS	11
Capítulo V	
5. OBJETIVOS	11
Capítulo VI	
6. MATERIAL Y MÉTODOS..	12
Capítulo VII	
7. RESULTADOS.	14
Capítulo VIII	
8. DISCUSIÓN	18
Capítulo IX	
9. CONCLUSIÓN	19

Capítulo X

10. ANEXOS 20

10.2 Carta de Consentimiento 20

Capítulo XI

11.BIBLIOGRAFÍA 27

Capítulo XII

12. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 29

Capítulo I. RESUMEN

El linfoma de Hodgkin clásico y su fisiopatología, relacionada con la presencia de células de Reed-Sternberg y su microambiente tumoral, han sido objeto de estudio en el contexto de la respuesta al tratamiento.

Tradicionalmente, la quimioterapia multiagente ha demostrado eficacia variable, siendo más favorable en estadios tempranos y logrando respuestas menos satisfactorias en estadios avanzados. Sin embargo, el uso de la terapia multiagente conlleva efectos secundarios relacionados con el tratamiento, que suelen ser más severos en la población geriátrica, lo que a menudo dificulta su aplicación en este grupo.

El uso de inhibidores de puntos de control, como los inhibidores del receptor de la proteína de muerte programada 1 (PD-1), entre ellos el nivolumab, representa una alternativa terapéutica prometedora para el tratamiento del linfoma de Hodgkin. Su eficacia ha sido demostrada tanto en el tratamiento de casos refractarios o recidivantes como en el tratamiento de primera línea en estadios avanzados, en combinación con agentes utilizados en la terapia multiagente. Este enfoque ha logrado mayores tasas de respuestas completas con una menor toxicidad asociada a la quimioterapia, especialmente en la población geriátrica.

Los estudios de farmacocinética del nivolumab han evidenciado que la saturación del receptor periférico de PD-1 se alcanza con dosis de tan solo 0.3 mg/kg. Esto abre la posibilidad de emplear nivolumab en dosis bajas, reduciendo el impacto económico sobre los sistemas de salud.

El objetivo de este estudio es evaluar la tasa de respuesta global y la seguridad del uso de nivolumab a dosis bajas en combinación con quimioterapia multiagente como tratamiento de primera línea en el linfoma de Hodgkin clásico.

Capítulo II. INTRODUCCIÓN

La terapia actual del tratamiento de Linfoma de Hodgkin (LH) con esquema multiagente (ABVD) ha demostrado una alta tasa de remisión de la enfermedad (3). Sin embargo, en estadios avanzados la progresión de enfermedad y muerte a 5 años se observa en 20-30% de los pacientes (3).

El LH clásico es caracterizado por presencia de células de Reed-Sternberg que presentan algunas alteraciones en el cromosoma 9p24.1 que resulta en la sobreexpresión de ligandos de PD-1 en la superficie de las células (6).

El nivolumab (anticuerpo inhibidor de punto de control de la inmunoglobulina G4 humana que tiene como sustrato a PD-1) fue introducido inicialmente como tratamiento del melanoma en etapas avanzadas (2). Estudios de farmacocinética demostraron que la ocupación de células T es del 65% por cada nivel de dosis mayor a 0.3mg/kg independientemente de la concentración sérica del nivolumab sin haber correlación entre los efectos adversos y eficacia con la dosis en tratamiento de tumores sólidos.

Younes et al. demostraron la eficacia de nivolumab en pacientes con LH recurrente/ refractario (R/R) aún posterior a trasplante autólogo y uso de brentuximab vedotin con una tasa de respuesta objetiva de 66.3% utilizado a dosis plenas. (1)

El uso de nivolumab a dosis de 240mg IV en combinación con quimioterapia como primera línea de tratamiento fue evaluado en pacientes con estadios avanzados demostrando una tasa objetiva de respuesta de 84% con 67% de remisión completa y una supervivencia libre de progresión a 9 meses de 92% (4). Y Mas recientemente se demostró que la supervivencia libre de progresión obtenida al combinar quimioterapia multiagente con nivolumab es mayor que al combinarla con brentuximab.(17)

El costo del uso de nivolumab ha sido analizado en el tratamiento de neoplasias sólidas como el melanoma en Alemania y Reino unido representado un gasto importante para los servicios de salud (9) que en países en desarrollo con sistemas de salud con poca cobertura representa un reto mayor.

Recientemente, en un ensayo clínico fase 2 se evaluó la eficacia del uso de nivolumab a dosis fijas de 40 mg cada 2 semanas en el tratamiento de pacientes con LH R/R, demostrando un perfil de seguridad adecuado y una tasa de respuesta objetiva de 70% logrando respuesta completa en 43.3% de pacientes (10).

La eficacia del nivolumab en combinación con quimioterapia como primera línea no ha sido evaluado utilizando dosis bajas.

Este estudio demostrará la seguridad y eficacia del nivolumab a dosis bajas en combinación con quimioterapia AVD como primera línea del tratamiento de LHc.

Capítulo III. ANTECEDENTES

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia hematológica rara, afecta a población joven en gran proporción e infrecuentemente a población geriátrica. Posee características que le confieren diferencias respecto a otras neoplasias como la presencia de células de Reed-Sternberg (CRS), células multinucleadas derivadas de linfocitos B que comúnmente se presentan en un microambiente rico en células efectoras inmunes; tiene un alto rango de curación. Hasta el 90% de pacientes puede presentarse con la forma clásica (LHc) caracterizada por la expresión del marcador CD30 (miembro 8 de la súper familia de receptores del factor de necrosis tumoral) en las CRS. (12)

El LHc se subclasifica en los tipos esclerosis nodular (EN), celularidad mixta (CM), rico en linfocitos (RL) y depleción linfocitaria (DL).

La CRS muestran alteración en el cromosoma 9p24.1 y en los genes que codifican los ligandos del receptor de muerte programada 1 (PD-1) PD-L1 y PD-L2 (también llamados CD274 y PDCD1LG2, respectivamente) que confieren alteraciones en la expresión de los ligandos de PD1 (13). Estos ligandos se unen al receptor de PD1 en las células T inhibiendo la activación de células T y de las respuestas inmunes antitumor.

La terapia con ABVD con o sin radioterapia continúa siendo una de las más indicadas en el tratamiento de pacientes con LH según el índice pronóstico inicial. Las tasas de respuesta suelen ser favorables en los estadios tempranos con hasta 90% de remisiones completas, sin embargo, el panorama en estadios avanzados es distinto con solo el 65-75% de pacientes que se mantiene libres de enfermedad a 10 años (3)

La población geriátrica (>60 años) representa el 15-20% de casos de LH con un pronóstico generalmente adverso en comparación con la población joven (14). La terapia con ABVD continúa siendo primera línea en esta población con múltiples efectos secundarios que limitan su tolerabilidad. Hasta un tercio de pacientes desarrollan toxicidad pulmonar por bleomicina a comparación de la incidencia en pacientes jóvenes que va de 5%, además el riesgo de muerte por toxicidad asociada a la bleomicina es de hasta 25%. (3)

El nivolumab es un anticuerpo inhibidor del punto de control inmunológico de la inmunoglobulina humana, dirigido contra el receptor PD-1. Ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de neoplasias sólidas, como el melanoma. El aumento de la expresión de PD-L1 y PD-L2 en las CRS, y su papel en la evasión de la respuesta inmune, justificaron el uso de nivolumab como bloqueador de PD-1 en esta enfermedad.

Estudios farmacocinéticos realizados en pacientes con neoplasias sólidas, como el melanoma, mostraron que la saturación promedio de los receptores PD-1 en células T periféricas CD3+ fue de aproximadamente el 65%. Este resultado se observó en 69 pacientes tratados con nivolumab en dosis mayores a 0.3 mg/kg, independientemente de las concentraciones séricas del fármaco. Sin embargo, no

se encontró una relación directa entre las concentraciones séricas, la eficacia y la seguridad del tratamiento.(5)

El uso de inhibidores de punto de control ha sido evaluado en enfermedad refractaria a quimioterapia de primera línea y recaída, solo y en combinación con quimioterapia de rescate logrando una tasa de respuesta objetiva de 91% y 93%, respectivamente, con respuesta completas por la clasificación de Lugano de 81 y 89%, respectivamente (11). La supervivencia libre de progresión a 2 años y supervivencia general en este estudio fue de 72% y 95% respectivamente.

El estudio retrospectivo más extenso sobre la eficacia del nivolumab en monoterapia para pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (LHc) en recaída o refractario se llevó a cabo en Francia (ATU-nivo). En este análisis de 5 años, se incluyeron 76 pacientes refractarios o con recaída tras tres o más líneas de tratamiento, incluyendo brentuximab vedotin y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Los pacientes recibieron nivolumab (3 mg/kg cada dos semanas) hasta progresión de la enfermedad, muerte, toxicidad inaceptable o decisión de suspender la terapia.

Los resultados mostraron una supervivencia libre de progresión (SLP) a 5 años del 27% y una supervivencia global (SG) del 53%. Treinta pacientes (39%) lograron una respuesta completa, algunos de ellos consolidaron con radioterapia o trasplantes autólogos o alogénicos. De estos, 19 alcanzaron remisión exclusivamente con nivolumab, con un promedio de 20 ciclos y un tiempo medio de 2.1 meses (rango: 1-5 meses). En este grupo, la SLP a 5.6 años fue del 42.3%, con una mediana de 41.9 meses. (15)

El uso de inhibidores de PD1 en primera línea de tratamiento se ha descrito en estudios fase 2 en los que se ha evaluado la seguridad y eficacia del nivolumab a dosis plenas en combinación con quimioterapia para LHc en estadios avanzados y/o con pronóstico desfavorable. El estudio "CheckMate 205", evaluó la tolerabilidad y tasa de respuesta del nivolumab (240mg) en combinación con doxorubicina (25 mg/m²), vinblastina (6 mg/m²) y dacarbazina (375 mg/m²) (AVD) en 51 pacientes con LHc estadios III y IV sin tratamiento previo, 59% experimentaron efectos adversos grados 3 y 4. La tasa de respuesta objetiva fue de 84% (evaluada por PET/CT) con 67% de pacientes logrando remisión completa. En el seguimiento a 9 meses, la tasa de supervivencia libre de enfermedad fue del 92%. Además, evaluaron la presencia de la alteración genética 9p24.1 en las CRS por hibridación por fluorescencia in situ (FISH) en algunos pacientes con datos sugestivos de que a mayor expresión del ligando de PD-1 se lograrían respuestas más favorables. (4)

El estudio alemán multicéntrico fase 2 "NIVAHL" evaluó la eficacia de dos esquemas de tratamiento de primera línea para pacientes con linfoma de Hodgkin en estadios tempranos y pronóstico desfavorable, 1) Terapia combinada: 4 ciclos de nivolumab (240 mg) con AVD; y 2) Terapia secuencial: 4 dosis de nivolumab seguidas de 2 ciclos de N-AVD, 2 ciclos de AVD y radioterapia dirigida (30 Gy).

Participaron 109 pacientes evaluados con PET/CT tras 2 ciclos de N-AVD o 4 dosis de nivolumab. Los resultados mostraron: 100% de respuesta objetiva (87% remisión completa) en el grupo N-AVD y 96% de respuesta objetiva (51% remisión

completa) en el grupo secuencial. Respecto a la sobrevida libre de progresión a 12 meses: 100% para la terapia combinada y 98% para la terapia secuencial.

Demostrando que ambos tratamientos tienen alta eficacia y tasas de remisión completas sostenidas. (16)

Recientemente, se comparó la combinación de N+AVD contra BV+AVD. N+AVD mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión en comparación con BV+AVD. Con un seguimiento más prolongado (mediana de 2.1 años, rango: 0 a 4.2 años), la supervivencia libre de progresión a 2 años fue del 92% (IC del 95%: 89-94) con N+AVD, frente al 83% (IC del 95%: 79-86) con BV+AVD (razón de riesgos: 0.45; IC del 95%: 0.30 a 0.65).

Los eventos adversos relacionados con el sistema inmune fueron poco frecuentes con nivolumab, mientras que brentuximab vedotina estuvo asociado con mayores tasas de discontinuación del tratamiento. (17)

El uso de inhibidores de PD-1 ha demostrado eficacia en la terapia de primera línea en LHC y en la terapia de rescate en LH R/R. Sin embargo, según estudios realizados en la unión europea y el reino unido, el costo aproximado anual del tratamiento de melanoma con nivolumab asciende a aproximadamente 90,000 euros, que representa una gran demanda para los servicios de salud, pacientes y familiares de pacientes. (9)

La eficacia de la terapia con nivolumab a dosis bajas (40mg) ha sido evaluada en enfermedad refractaria. Según el ensayo reportado por Lepik et al, la tasa de respuesta general fue de 70%, logrando remisión completa en 43.3% de pacientes y respuesta parcial en 26.7%, la sobrevida libre de progresión a 18 meses fue de 53.6% y solo 13.3% de pacientes presentaron un efecto adverso grado 3-5. La población incluida había recibido un promedio de 4 terapias previas. (10)

Capítulo IV. HIPÓTESIS.

El Nivolumab a dosis bajas en combinación con quimioterapia AVD tiene un perfil de seguridad adecuado y es eficaz como primera línea de tratamiento para LH clásico.

Hipótesis nula:

EL nivolumab a dosis bajas en combinación con quimioterapia AVD muestra un bajo perfil de seguridad y poca eficacia como primera línea de tratamiento para LH clásico.

Capítulo V. OBJETIVOS.

Principal:

1. Determinar la respuesta global (RG) definida como la proporción de pacientes con respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) según criterios de Lugano después de 6 ciclos de tratamiento.

Objetivos secundarios:

1. Evaluar la duración de la respuesta
2. Documentar los eventos adversos ocurridos durante el tratamiento según NCI CTCAE 4.03
3. Documentar la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP)

Capítulo VI. MATERIAL Y MÉTODOS.

6.1. Diseño del estudio:

Ensayo clínico fase II, experimental, no comparativo, unicéntrico, de etiqueta abierta que incluyó a pacientes en el centro de hematología del hospital universitario Dr. José Eleuterio González.

6.2. Criterios de inclusión:

- Edad >16 años
- Hombres y mujeres
- Diagnóstico reciente de LHc confirmado por reporte histopatológico de biopsia de adenopatía
- Pacientes que no hayan recibido algún tratamiento previo
- Estadio clínico I,II (con y sin pronóstico favorable, usando los criterios de NCCN) III y IV según criterios de Ann-Arbor.
- ECOG 0,1,2,3
- Sujetos con disponibilidad de acudir a hospital en caso necesario.

6.3. Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de LHc refractario o en recaída
- Pacientes con LH no clásico sugerido por biopsia
- Pacientes con comorbilidad de VIH
- Pacientes menores a 16 años
- Pacientes que se rehúsen a recibir tratamiento con inhibidores de PD1.
- Pacientes con disfunción orgánica
- Embarazo
- Infección activa

6.4. Criterios de eliminación:

- Sujetos que no hayan firmado consentimiento informado
- Sujetos que pierdan seguimiento
- Sujetos que abandonen el estudio

6.5. Diagnóstico y estadio:

El diagnóstico de LH clásico fue confirmado por estudio histopatológico con biopsia de adenopatía excisional o incisional sugiriendo cualquiera de los 4 subtipos de LHc.

La estadificación se realizó según escala de Lugano con TAC inicial. Se subclasificó a los pacientes en tres categorías temprano (I y II) con riesgo favorable, con riesgo desfavorable y estados avanzados (III y IV) con IPS.

6.6.Procedimientos:

6.6.1. Quimioterapia (NAVD):

1. Cada ciclo de tratamiento consistió en la combinación de Nivolumab a 40mg IV, Doxorubicina (25mg/m²), Vinblastina (6mg/m²) y Dacarbazina (375mg/m²), con aplicaciones en el día 1 y 15.
2. La respuesta fue evaluada con uso de PET/CT posterior al término del 2º ciclo y al término del tratamiento.
3. Los pacientes fueron clasificados según estadiaje inicial y factores de riesgo, en la evaluación intermedia, se dividieron según la respuesta obtenida después de dos ciclos de NAVD, como se determina en los anexos 4,5 y 6, que se describe a continuación.
4. Se consideraron como “respondedores lentos” a aquellos sujetos con reporte Deauville mayor o igual a 4 en el PET C/T posterior al 2º ciclo, compatible con una respuesta parcial.
5. Se consideraron “respondedores rápidos” a aquellos pacientes con reporte Deauville menor o igual 3 en el PET/CT posterior al 2º ciclo, compatibles con respuesta completa.
6. En estadio temprano sin factores de riesgo: los respondedores rápidos continuaron con dos ciclos de AVD; los respondedores lentos continuaron con 4 ciclos más de N AVD.
7. En estadio temprano con factores de riesgo: los respondedores rápidos continuaron con dos ciclos de AVD; los respondedores lentos continuaron con 4 ciclos más de N AVD.
8. En estadios avanzados: los respondedores rápidos continuaron con cuatro ciclos de AVD; los respondedores lentos continuaron con 4 ciclos más de N-AVD.

Capítulo VII. RESULTADOS

Pacientes

Se incluyeron 25 pacientes. 24 pacientes recibieron evaluación intermedia. 22 pacientes terminaron el tratamiento, un paciente abandonó el estudio al terminar el tratamiento sin evaluación final, tras lograr respuesta completa en la evaluación intermedia. Un paciente fue retirado del ensayo tras presentar un efecto adverso grado 4 posterior al primer ciclo de tratamiento, por lo que la población incluida es de 23 pacientes. Cuatro pacientes continúan en tratamiento después de evaluación intermedia, en espera de evaluación final.

La mediana de edad fue de 24 años (RIC,17), 12 (52%) mujeres y 11 (48%) hombres. Respecto a la variedad histológica, 20 pacientes (86.9%) corresponden a esclerosis nodular y 2 (8.6%) corresponden a celularidad mixta, un paciente con variedad no especificada. 14 pacientes (60%) corresponde estadios III-IV. La mediana de dosis de nivolumab por peso fue de 0.62mg/kg. (tabla 1.)

Característica	N = 23¹
Sexo	
Masculino	12 (52%)
Femenino	11 (48%)
Edad	24, (17)
Variante histológica	
Esclerosis nodular	20 (86%)
Celularidad mixta	2 (8.6%)
No especificado	1
ECOG	
0-2	21 (91%)
3-4	2 (8.7%)
Síntomas B	14 (61%)
Enfermedad voluminosa	4 (17%)
IPS	2.00, (1.00)
Dosis por kilo	0.61, (0.17)

¹n (%); Mediana, (RIC)

Tabla 1. Características demográficas.

Eficacia

Después de dos ciclos, la tasa de respuesta objetiva fue del 100%, con 11 (47.8%) logrando respuesta completa y 12 (52.1%) logrando respuesta parcial (Fig. 1). Hasta el momento, 19 pacientes han concluido el estudio: 15 (65.2%) lograron respuesta completa (RC), 3 (13%) lograron respuesta parcial (solo uno de ellos con enfermedad medible mayor a 1.5 cm), 4 continúan en tratamiento, y 1 (4.3%) presentó progresión metabólica de la enfermedad documentada en el PET C/T final. Este último recibió 2 ciclos de nivolumab a dosis bajas en combinación con AVD y posteriormente discontinuó nivolumab al documentar respuesta completa en el PET intermedio.

En el seguimiento a 15 meses, la sobrevida global es del 100% y la sobrevida libre de progresión, del 96% (Fig. 2).

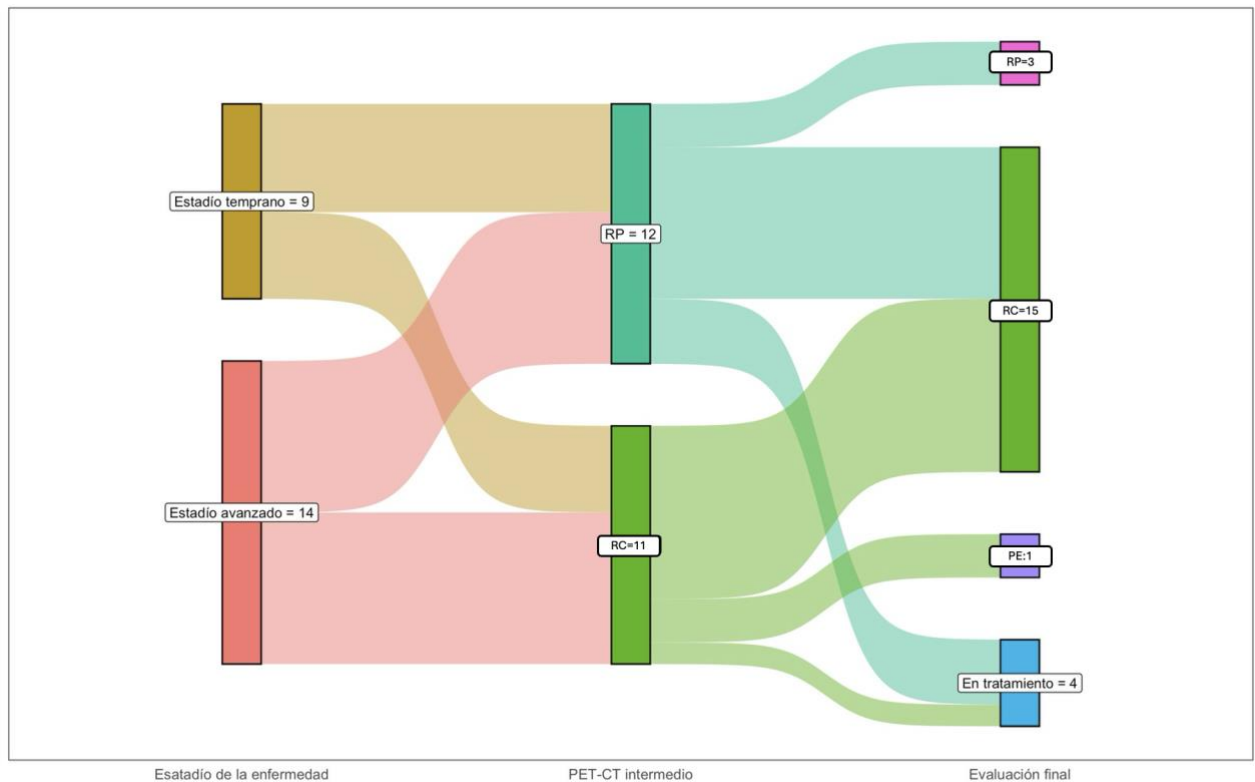


Figura 1. Diagrama de flujo de respuestas de pacientes.

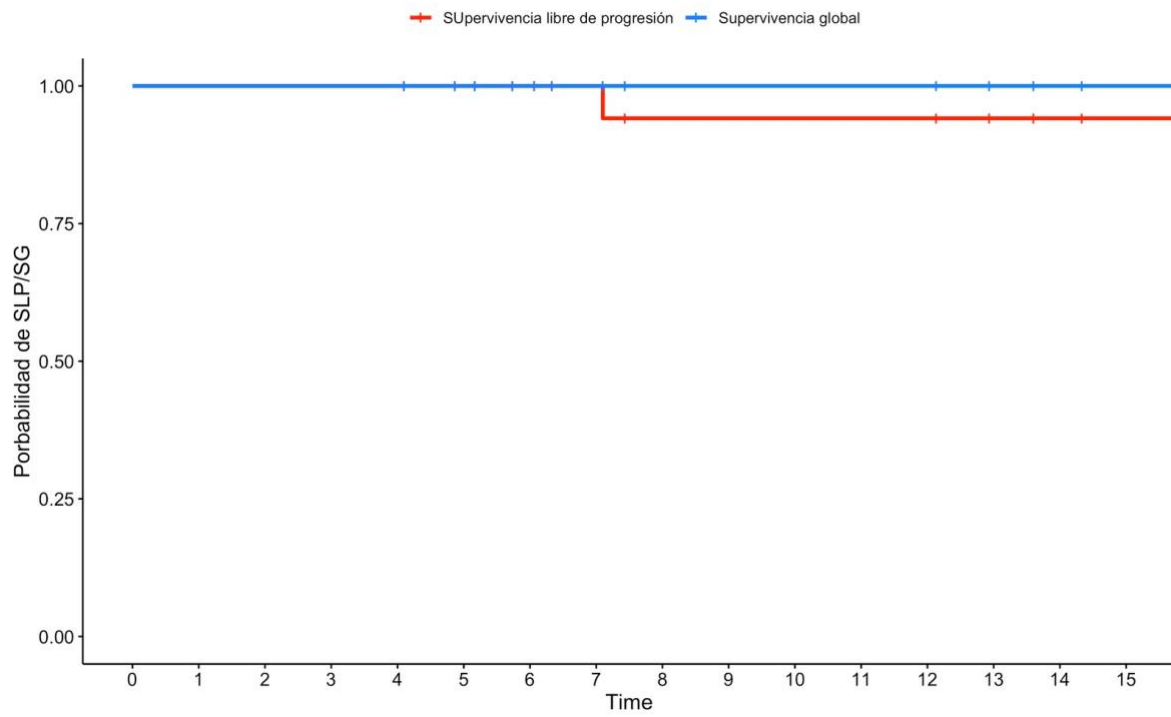


Figura 2. Sobrevida general y sobrevida libre de progresión en el seguimiento a 15 meses.

Seguridad.

Un paciente presentó un efecto adverso de grado IV, de tipo neurológico, posterior al primer ciclo de N-AVD, por lo que abandonó el estudio. De los pacientes analizables, en total, el 47.8% (11) presentó un efecto adverso de grado 3-4, siendo la neutropenia el más común (34.7%), seguido del hipotiroidismo (17.3%), que ameritó terapia de sustitución hormonal. Ningún paciente presentó neutropenia febril durante el tratamiento (Tabla 2).

Respecto a los efectos adversos de grado I y II, el más común fue la neutropenia (52.1%), seguido de la constipación (34.7%). Se reportaron artritis y neumonitis asociadas a nivolumab en el 4.3% de los pacientes.

Tabla 2. Efectos adversos.

Efecto adverso	Grado I or II	Grado >III
Hematológico		
Anemia	2(8.6%)	2(8.6%)
Neutropenia	12 (52.1%)	8 (34.7%)
Gastrointestinal		
Constipación	8 (34.7%)	-
Náusea	10 (43.4%)	-
Mucositis	5 (21.7%)	-
Transaminasemia	1(4.3%)	-
Dermatológico		
Rash	3 (13%)	-
Endocrinológico		
Hipotiroidismo	-	4 (17.3%)
Reumatológico		
Artritis	1(4.3%)	-
Neumonitis	1(4.3%)	-

Capítulo VIII. DISCUSIÓN

Este ensayo mostró resultados comparables con estudios que emplean nivolumab en dosis estándar, ya que la tasa de respuesta general después de dos ciclos de nivolumab a dosis reducida en combinación con AVD fue del 100%.

La inhibición de PD-1 es una terapia dirigida específica para el tratamiento del linfoma de Hodgkin, con una base fisiopatológica fundamentada en la sobreexpresión causada por alteraciones en el cromosoma 9p24.1, las cuales se presentan con mayor frecuencia en estadios avanzados. En este estudio, la mayoría de los pacientes lograron respuestas completas, especialmente aquellos en estadios avanzados, lo que respalda los datos obtenidos por otros grupos, que también observaron mayor eficacia en estas etapas de la enfermedad.

En los estudios que evalúan la eficacia y seguridad de nivolumab a dosis estándar combinado con AVD, la respuesta fue evaluada mediante PET/CT por dos instancias: el equipo de PET/CT y un comité externo que verificó y confirmó los reportes, especialmente en casos con disparidad de resultados (enfermedad no medible pero con actividad metabólica). En contraste, nuestro estudio no contó con un comité para esta verificación y confirmación, lo que podría haber reasignado categorías, especialmente en los dos pacientes con respuesta parcial que no presentaban enfermedad medible mayor a 1.5 cm. Aun así, la tasa final de respuesta completa del 65% es similar a la reportada en estudios como el Checkmate 205.

La combinación de nivolumab con AVD se sugiere actualmente como una estrategia de primera línea para pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (LHc), especialmente en estadios avanzados. Sin embargo, su costo elevado y la limitada accesibilidad en países en vías de desarrollo, con sistemas de salud deficientes, justifican la búsqueda de terapias más asequibles. El costo de la terapia con nivolumab a dosis bajas se reduce aproximadamente en un 77% en comparación con la terapia a dosis estándar, representando una disminución significativa en la carga económica y ofreciendo una opción terapéutica más accesible.

Los ensayos que combinan nivolumab a dosis estándar con AVD han demostrado un perfil de seguridad tolerable, aunque reportan tasas de hasta 50% de efectos adversos de grado III o IV y un 25% de neutropenia febril. En este ensayo, la incidencia de efectos adversos de grado III o IV fue del 48%. No obstante, ningún paciente presentó neutropenia febril ni requirió hospitalización. Solo un paciente discontinuó el tratamiento debido a un efecto adverso de grado IV. Esto posiciona al nivolumab a dosis bajas combinado con AVD como una terapia con un perfil de toxicidad aceptable, especialmente en la población geriátrica.

En cuanto a los efectos adversos más comunes, la anemia fue reversible en todos los pacientes al término del estudio. Los pacientes que desarrollaron hipotiroidismo continúan con tratamiento de sustitución.

Si bien este es un ensayo de fase 2 que cumplió con los objetivos propuestos, presenta ciertas limitaciones. Estas incluyen la ausencia de un grupo control, el tiempo limitado de seguimiento de las respuestas obtenidas y el hecho de que no todos los pacientes han alcanzado la evaluación final. La inclusión de pacientes con todos los estadios clínicos sugiere que esta terapia podría no ser la más efectiva en estadios tempranos, dado que las respuestas en este grupo son

similares a las obtenidas con el tratamiento estándar y presentan un perfil de seguridad similar.

Capítulo IX. CONCLUSIÓN

El uso de Nivolumab a dosis bajas combinado con el régimen AVD demostró resultados alentadores, comparables a los obtenidos en ensayos clínicos que emplearon N-AVD a dosis estándar. Esta estrategia representa una alternativa viable y efectiva, particularmente en entornos con recursos limitados.

Tras dos ciclos de tratamiento, todos los pacientes lograron una respuesta objetiva. En la evaluación final, la mayoría presentó una respuesta completa, lo que subraya la eficacia del protocolo. Además, se observó una baja incidencia de efectos adversos, destacándose la ausencia de casos de neutropenia febril, lo que refuerza el perfil de seguridad del tratamiento.

Desde el punto de vista económico, esta modalidad permitió una reducción del 77% en el costo total de la terapia en comparación con las dosis estándar de Nivolumab. Esto la posiciona como una opción terapéutica más accesible y con menor impacto económico, especialmente relevante en países en vías de desarrollo, donde la carga financiera de los tratamientos oncológicos puede ser una barrera significativa para el acceso a la atención médica adecuada.

Capítulo X. ANEXOS

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	Seguridad y eficacia de Nivolumab a dosis bajas en combinación con AVD a dosis convencional como primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin clásico.
Nombre del Investigador Principal	Perla Rocío Colunga Pedraza
Servicio / Departamento	Hematología
Teléfono de Contacto	2226812674
Persona de Contacto	Antonio Vega Mateos
Versión de Documento	2.0
Fecha de Documento	13 de Diciembre de 2022

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud.

Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

1.-¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El propósito de este estudio es evaluar la eficacia y seguridad del nivolumab, medicamento que actúa inhibiendo el punto de control de la proteína de muerte programada 1 (PD-1) a dosis bajas en conjunto con quimioterapia multiagente convencional como primera línea en el tratamiento del linfoma de Hodgkin.

Se le pide participar porque usted ha sido diagnosticado con la enfermedad y no ha recibido ningún tratamiento previo. Esto nos permitirá comparar la eficacia de este tratamiento pero con dosis reducidas del nivolumab, que se traduce en una reducción de efectos secundarios y costos.

La investigación en la que usted participará es importante porque con los resultados obtenidos se espera evidenciar un nivel de eficacia comparable con el tratamiento a dosis convencionales, que permitirá su uso con menor impacto económico en los países en desarrollo como el nuestro.

2.-¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de aproximadamente 3 años, durante los cuales se incluirán aproximadamente 33 sujetos de investigación en este centro de atención de enfermedades hematológicas.

Su participación durará 10-12 semanas con tratamiento médico, dependiendo de los resultados de estudios de seguimiento de la enfermedad y la respuesta de la misma al tratamiento.

3.-¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Se incluirán en el estudio a los pacientes que cumplan con los siguientes criterios: edad mayor a 16 años, hombres y mujeres, diagnóstico reciente de Linfoma de Hodgkin clásico confirmado por reporte histopatológico de biopsia de adenopatía (preferentemente excisional), pacientes que no hayan recibido algún tratamiento previo, con estadio clínico I,II (con y sin pronóstico favorable,

usando los criterios de NCCN), III y IV según criterios de Ann-Arbor, estado funcional ECOG 0,1,2,3, y con disponibilidad de acudir a hospital en caso necesario.

Se excluirán a los pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin que hayan recibido otro tratamiento previo, pacientes con variedad histológica "no clásica" sugerida por biopsia, pacientes con infecciones activas, pacientes menores a 16 años, pacientes que se rehúsen a recibir tratamiento con inhibidores de PD-1, pacientes con disfunción orgánica y pacientes con embarazo.

4.-¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Si usted decide participar en este estudio de investigación, su tratamiento consistirá en la aplicación de tres agentes quimioterapéuticos (doxorubicina, vinblastina y dacarbazina) a dosis calculadas por superficie corporal, en combinación con nivolumab a una dosis fija de 40mg, durante 4-6 ciclos según los resultados obtenidos en la evaluación intermedia y el estadio de la enfermedad al diagnóstico.

Cada ciclo consta de dos aplicaciones del medicamento intravenoso descrito previamente. Con aplicaciones cada 2 semanas (días 1 y 15 del ciclo), a menos que hubiese contraindicaciones o efectos adversos que retrasen la aplicación. La duración del tratamiento puede variar desde 10 hasta 12 semanas.

5.-¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Los procedimientos que se le realizarán serán los siguientes:

- **Consulta inicial de reclutamiento**, donde se entrevistará con los médicos hematólogos para evaluar su caso, estadificar su enfermedad y conocer las propuestas del tratamiento, además de firmar consentimiento informado de inclusión en el protocolo en caso de ser considerado candidato al mismo.

-**Consultas de seguimiento y aplicación de tratamiento**: Una vez incluido en el protocolo, se iniciará el tratamiento. Antes de cada aplicación, usted será valorado por un médico hematólogo en la consulta externa del servicio de hematología con duración aproximada de 20-30 minutos, lo anterior para evaluar la respuesta clínica de la enfermedad, descartar contraindicaciones a la aplicación y valorar efectos secundarios. Cada ciclo tiene duración de 15 días y consiste en la aplicación de medicamento intravenoso en dos ocasiones, en los días 1 y 15 del ciclo.

Posterior a la evaluación médica y de no existir contraindicaciones, se procederá a la aplicación de medicamento, que se llevará a cabo en la sala de infusiones del edificio de hematología, donde el personal de enfermería colocará un acceso venoso periférico para aplicar el medicamento. La aplicación de medicamento podría durar de 2-3 horas. En todo momento estará vigilado por el personal de enfermería y médico.

- **Toma de estudios de laboratorio en sangre**: Previo a cada valoración médica, obtendremos una muestra de 4-5 mililitros de sangre de una vena periférica (preferentemente de brazo no dominante), que se almacenará en un tubo lila para realizar medición de citometría hemática (biometría hemática). Lo anterior para complementar la valoración médica de efectos secundarios de medicamento y descartar contraindicaciones a la aplicación del mismo. En algunas ocasiones, se podrán obtener otras muestras para evaluar perfil bioquímico, esto a reserva del médico evaluador.

- **Evaluación de la respuesta de la enfermedad**: Posterior a la aplicación del segundo ciclo de medicamento, se pausará el tratamiento por 4-6 semanas para obtener la primera evaluación con estudios de imagen. Esta se llevará a cabo con tomografía por emisión de positrones (PET/CT). Una vez obtenidos los resultados de la misma, el médico evaluador decidirá el tratamiento siguiente, según los criterios establecidos en el protocolo de investigación.

-**Evaluación final de la enfermedad**: Al concluir el tratamiento establecido por el médico evaluador y respetando los criterios establecidos en el protocolo de investigación, se realizará una nueva evaluación con estudios de imagen (PET C/T) 6 semanas posterior a la última aplicación de medicamento, con lo que concluiremos su participación en el estudio de investigación.

6.-¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si usted da su consentimiento para participar, se le pedirá que comparta su historial clínico con los médicos del centro, acuda a citas de revisión con toma de laboratorios según el criterio médico,

previo a cada aplicación de medicamento y se le solicitarán los estudios de imagen (PET C/T) para evaluar respuesta en dos ocasiones.

Sus responsabilidades consistirán principalmente en atender las consultas y aplicaciones de medicamento como se indica, seguir indicaciones médicas y reportar cualquier evento adverso.

7.-¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Los riesgos de los procedimientos del estudio incluyen:

- los efectos inmediatos asociados a la infusión del medicamento como náusea, vómito, fiebre, comezón o aparición de lesiones en la piel (como enrojecimiento o ronchas).

Los efectos tardíos asociados a la aplicación del medicamento que podrían presentarse días posteriores a la misma; Como disminución de globulos rojos (anemia), compromiso del sistema inmune debido a disminución de células blancas (neutropenia) que podrían exponerlo a adquirir infecciones por bacterias, virus y hongos, disminución de la cuenta plaquetaria (trombocitopenia) con riesgo de sangrados espontáneos; cansancio, fiebre, estreñimiento, y dolor en boca, lengua y paladar (mucositis) que incluso podría generar lesiones en la boca como úlceras.

Riesgos asociados a la gestación y función reproductiva: Durante la duración del estudio no podrá embarazarse debido al alto riesgo de toxicidad al producto derivado del uso de agentes quimioterapéuticos. Así mismo, usted podría tener afectación de la función reproductiva a futuro. Será responsabilidad del médico y el paciente, buscar opciones para lograr una anticoncepción adecuada y la búsqueda de preservar al máximo posible la función reproductiva.

8.-¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Los posibles beneficios de este estudio para usted incluyen recibir atención médica, tener acceso a un tratamiento médico con posibilidad de lograr la remisión de su enfermedad. Así mismo, cursar con vigilancia durante su tratamiento por parte de personal médico, recibir evaluaciones con estudios de imagen y de laboratorio.

Sin embargo, algunos casos podrían no verse beneficiados al participar en el estudio.

9.-¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

Usted no tiene que participar en este estudio de investigación si no lo desea. En lugar de este participr en el estudio, puede optar por recibir el tratamiento convencional con quimioterapia multiagente.

10.-¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

No habrá costos para Usted por participar en este estudio. Se realizarán pruebas o procedimientos que son parte de este estudio, los cuales serán pagados por el médico del estudio, y otros exámenes y procedimientos que son parte de su cuidado médico habitual que podrían solicitarse según el criterio médico y que no serán pagados.

11.-¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación económica, los gastos de traslado hacia el centro de atención de hematología deberán ser cubiertos por usted.

12.-¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

13.-¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

No almacenaremos ningún tejido o muestra de sangre.

14.-¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe informárselo inmediatamente al médico del estudio para que le diga a que Institución de salud debe acudir para buscar tratamiento, en caso de que sea una emergencia buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

15.-¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su participación en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

16.- ¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- ue el estudio haya sido cancelado. Q
- ue el médico considere que es lo mejor para Usted. Q
- ue necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación. Q
- ue no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud. Q

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- otificar a su médico tratante del estudio N
- eberá de regresar todo el material que su médico le solicite. D

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

17.- ¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de

nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA a través de la COFEPRIS), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

18.- SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. Óscar de la Garza Castro**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic. Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n

Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.

CP 64460

Teléfonos: 8183294050

Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

**RESUMEN CONSENTIMIENTO
PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN**

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
- Confirmando que se me ha entregado un duplicado de este documento de consentimiento firmado.

Nombre del Sujeto de Investigación

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha Investigación

Relación con el Sujeto de

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo

Firma

Dirección

Fecha
Investigación

Relación con el Sujeto de

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

Firma

Fecha

Capítulo XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1283-94.
2. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16:375–84.
3. Allen PB, Gordon LI: Frontline therapy for classical Hodgkin lymphoma by stage and prognostic factors. *Clin Med Insights Oncol* 11:1179554917731072, 2017
4. Ramchandren, R., Domingo-Domènech, E., Rueda, A., Trněný, M., Feldman, T. A., Lee, H. J., ... Ansell, S. M. (2019). Nivolumab for Newly Diagnosed Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma: Safety and Efficacy in the Phase II CheckMate 205 Study. *Journal of Clinical Oncology*, 37(23), 1997–2007. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00315>
5. Agrawal S, Feng Y, Roy A, et al. Nivolumab dose selection: challenges, opportunities, and lessons learned for cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2016;4:72.
6. Roemer MG, Advani RH, Ligon AH, et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical hodgkin lymphoma and predict outcome. *J Clin Oncol.* 2016;34:2690–2697.
7. Hwang YY, Khong PL, Kwong YL. Low-dose nivolumab induced remission in refractory classical Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol.* 2017;96:1219–1220.
8. Chan TSY, Hwang Y-Y, Khong P-L, et al. Low-dose pembrolizumab and nivolumab were efficacious and safe in relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma: Experience in a resource-constrained setting. *Hematological Oncology.* 2020;1–11. <https://doi.org/10.1002/hon.2787>
9. Potluri R, Ranjan S, Bhandari H, et al. Healthcare cost comparison analysis of nivolumab in combination with ipilimumab versus nivolumab monotherapy and ipilimumab monotherapy in advanced melanoma. *Exp Hematol Oncol.* 2019;8:14.
10. Lepik, K. V., Fedorova, L. V., Kondakova, E. V., Zalyalov, Y. R., Babenko, E. V., Lepik, E. E., ... Afanasyev, B. V. (2020). A Phase 2 Study of Nivolumab Using a Fixed Dose of 40mg (Nivo40) in Patients With Relapsed/ Refractory Hodgkin Lymphoma. *HemaSphere*, 4(5), 1–7. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000480>
11. Mei, M. G., Lee, H. J., Palmer, J. M., Chen, R., Tsai, N. C., Chen, L., ... Herrera, A. F. (2022). Response-adapted anti-PD-1–based salvage therapy for Hodgkin lymphoma with nivolumab alone or in combination with ICE. *Blood*, 139(25), 3605–3616. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015423>

12. Mei, M. G., Lee, H. J., Palmer, J. M., Chen, R., Tsai, N. C., Chen, L., ... Herrera, A. F. (2022). Response-adapted anti-PD-1–based salvage therapy for Hodgkin lymphoma with nivolumab alone or in combination with ICE. *Blood*, 139(25), 3605–3616. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015423>
13. Roemer, M. G. M., Redd, R. A., Cader, F. Z., Pak, C. J., Abdelrahman, S., Ouyang, J., ... Shipp, M. A. (2018). Major histocompatibility complex class II and programmed death ligand 1 expression predict outcome after programmed death 1 blockade in classic Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 36(10), 942–950. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.3994>
14. Evens AM, Hong F, Gordon LI, et al. Efficacy and tolerability of ABVD and Stanford V for elderly advanced-stage Hodgkin lymphoma (HL): analysis from the phase III randomized U.S. Intergroup Trial E2496. *J Clin Oncol*. 2011;29:8035.
15. Manson, G., Herbaux, C., Schiano, J.-M., Casasnovas, O., Stamatoullas, A., Deau, B., Schmitt, A., Regny, C., Bouabdallah, K., Chauchet, A., Ghesquieres, H., Tempescul, A., Dulery, R., Nicolas-Virelizier, E., Delmer, A., Borel, C., Dercle, L., Brice, P., Houot, R. and (2022), Can nivolumab alone cure patients with relapse or refractory Hodgkin lymphoma? A 5-year analysis of the French early access program (EPA). *Br J Haematol*, 198: 203-206. <https://doi.org/10.1111/bjh.18198>
16. Bröckelmann, P. J., Goergen, H., Keller, U., Meissner, J., Ordemann, R., Halbsguth, T. V., ... Engert, A. (2020). Efficacy of Nivolumab and AVD in Early-Stage Unfavorable Classic Hodgkin Lymphoma: The Randomized Phase 2 German Hodgkin Study Group NIV AHL Trial. *JAMA Oncology*, 6(6), 872–880. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0750>
17. Herrera, A. F., LeBlanc, M., Castellino, S. M., Li, H., Rutherford, S. C., Evens, A. M., Davison, K., Punnett, A., Parsons, S. K., Ahmed, S., Casulo, C., Bartlett, N. L., Tuscano, J. M., Mei, M. G., Hess, B. T., Jacobs, R., Saeed, H., Torke, P., Hu, B., Moskowitz, C., ... Friedberg, J. W. (2024). Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. *The New England journal of medicine*, 391(15), 1379–1389. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2405888>

Capítulo XII. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.

Mi nombre es Antonio Vega Mateos. Nací el 28 de agosto de 1994 en la ciudad de Puebla, Puebla. Soy hijo de Salvador Vega, comerciante, y María Guadalupe Mateos, enfermera. Soy el séptimo hijo de una familia de siete hermanos. Crecí en la ciudad de Puebla, alternando mi residencia con el pueblo de Atzitzintla, Puebla, donde pasé gran parte de mi infancia y adolescencia, y donde mis padres se conocieron. Cursé la educación básica entre ambos lugares, desarrollando un interés particular en el área de la salud. Este interés me llevó a decidir establecerme en la ciudad de Puebla para realizar mis estudios de nivel superior. Cursé la licenciatura en Médico Cirujano en la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) de 2012 a 2017. En 2018, me trasladé a la Ciudad de México para realizar mi internado rotatorio de pregrado en el Hospital Ángeles Pedregal. Posteriormente, llevé a cabo mi servicio social en investigación en la Unidad de Ciencias Biomédicas y el Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Allí participé en diversas investigaciones de ciencia traslacional, con un enfoque especial en el transportador de sodio-cloro.

En 2020, ingresé a la especialidad en Medicina Interna en el Hospital General Regional No. 1 “Carlos MacGregor Sánchez Navarro” de la Ciudad de México, cursando los primeros dos años de la especialidad bajo la supervisión de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Durante este tiempo, desarrollé un interés particular en el área de Hematología y Oncología, lo que me motivó a especializarme en Hematología en el Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

A lo largo de mi formación, he participado activamente en la atención clínica de pacientes con enfermedades hematológicas y en investigaciones relacionadas con el linfoma de Hodgkin y el acceso a terapias más accesibles desde el punto de vista económico.

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1.Características demográficas	14
2. Efectos adversos	17

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Diagrama de flujo de respuestas obtenidas.....	15
2. Sobrevida general y sobrevida libre de progresión	16

LISTA DE ABREVIATURAS

A: Adriamicina
B: Bleomicina
CM: celularidad mixta
CRS: células de Reed-Sternberg
D: Doxorubicina
DL: depleción linfocitaria
EN: esclerosis nodular
FDA: Oficina de administración de fármacos y alimentos.
LH: Linfoma de Hodgkin
LHc: Linfoma de Hodgkin clásico
LH R/R: Linfoma de Hodgkin refractario / recidivante
PD1: proteína de muerte programada 1
RC: respuesta completa
RG: respuesta global
RP: Respuesta parcial
RL: rico en linfocitos
SG: sobrevida general
SLE: Sobrevida libre de enfermedad
TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
V: Vinblastina