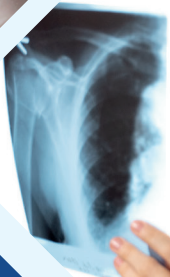




INSTITUTO
Neumológico
DEL ORIENTE



INO ACADÉMICO



COMITÉ EDITORIAL

NEUMOLOGÍA ADULTOS

Dr. Fabio Bolívar Grimaldos
Dra. Diana Jimena Cano Rosales
Dra. Leslie Katherine Vargas
Ramírez

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

Dra. Luz Libia Cala Vecino
Dr. Jürg Niederbacher
Velásquez

BENRALIZUMAB VERSUS MEPOLIZUMAB PARA LA GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIANGEÍTIS

Reseña de artículo elaborada por: Dra. Andrea Jay, MD. R1 Medicina Interna UNAB; Dra. Diana Jimena Cano MD. Internista Neumóloga.

Autores: Wechsler, Michael E; Nair Parameswaran; Terrier Benjamin; Walz Bastian; Bourdin Arnaud, et al.

Palabras claves: Granulomatosis Eosinofílica con poliangéitís, Mepolizumab, Benralizumab.

1



La **Granulomatosis con Poliangeitis Eosinofílica (GEPA)**, previamente denominada **Síndrome de Churg-Strauss**, representa una variante poco común de vasculitis.

Se distingue por la presencia de inflamación granulomatosa necrotizante, caracterizada por una marcada presencia de eosinófilos, y vasculitis necrotizante, que afecta principalmente a vasos de calibre pequeño a mediano. Esta condición se asocia con eosinofilia periférica y asma.

Su manifestación clínica es heterogénea y se describen las siguientes fases:

- 1. Prodrómica** (caracterizada por asma, rinosinusitis y poliposis nasal),
- 2. Eosinofílica** (con eosinofilia periférica y afectación de órganos)
- 3. Vasculítica:** (con manifestaciones clínicas atribuibles a la vasculitis de vasos de pequeño calibre).

Estas fases no necesariamente suceden de manera lineal, pueden superponerse o no en algunos pacientes pueden no estar todas presentes.

La **GEPA** se ha considerado como una variante clínica emergente de vasculitis asociada a anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos (ANCA), cuya patogenia implica

una respuesta autoinmune de tipo Th2 y si bien, los glucocorticoides orales y los inmunosupresores han sido el tratamiento principal durante mucho tiempo, el enfoque actual se centra en controlar la inflamación eosinofílica buscando alternativas de manejo más seguras y efectivas.

Un ensayo clínico que evaluó Mepolizumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la activación y diferenciación de los eosinófilos al unirse con la interleucina, mostró mejoría clínicamente significativas en las tasas de remisión y recaída, esto condujo a una reducción en el uso de glucocorticoides, para pacientes con GEPA.

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, con alta afinidad y especificidad para la subunidad α del receptor humano de interleucina impide su activación e induce eliminación directa de eosinófilos y basófilos por citotoxicidad mediada por anticuerpos.

Está aprobado para el manejo del asma eosinofílica grave y por la capacidad del Benralizumab para reducir los eosinófilos en sangre y tejidos se sugiere como una opción terapéutica para la EGPA.

En esta reseña se describen los resultados de un ensayo de fase 3 que evaluó la eficacia y seguridad de Benralizumab (cada 4 semanas) en comparación con mepolizumab durante 52 semanas en pacientes con EGPA recidivante o refractaria que recibían tratamiento estándar.



METODOLOGÍA

Se realizó el ensayo MANDARA, un estudio doble ciego, 52 semanas, fase 3, aleatorizado, activo-controlado y de no inferioridad, con una extensión abierta al menos de un año de duración, en 50 centros de nueve países. Los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 a recibir Benralizumab (30 mg) o mepolizumab (300 mg) por vía subcutánea cada 4 semanas durante 52 semanas).



PARTICIPANTES Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Adultos con GEPA recurrente o refractaria definida como:

- Antecedente de enfermedad recurrente o refractaria a pesar del tratamiento con glucocorticoides orales a dosis de 7.5 a 50.0 mg de prednisolona por día o equivalente con o sin terapia inmunosupresora estable. Se excluyó a los pacientes que habían padecido EGPA con riesgo vital en los 3 meses anteriores a la primera visita.

El resultado primario fue la presencia de remisión en las semanas 36 y 48.

Los investigadores definieron la remisión como una puntuación BVAS de 0 y una dosis de glucocorticoides orales menor o igual a 4 mg por día.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En total, 140 pacientes fueron aleatorizados en el estudio, 70 de ellos asignados a cada grupo de tratamiento. La cohorte general tenía una edad media de 52.3 (desviación estándar 14.1) años, el 60% eran mujeres y un tiempo medio desde el diagnóstico de 5,16 (DE 5.64) años y el 77% estaban usando una dosis de 12 mg o más de glucocorticoides orales por día.

Tras el análisis, los resultados indicaron que el porcentaje ajustado de paciente con remisión en las semanas 36 y 48 fue del 59% en el grupo de benralizumab y el 56% en el de mepolizumab (diferencia, 3 puntos porcentuales; intervalo de confianza del 95%, p : 0.73 para superioridad), los investigadores subrayan que este resultado demuestra la no inferioridad, pero no la superioridad de benralizumab frente a mepolizumab.

El análisis de los resultados secundarios de interés reveló que la duración de la remisión y el tiempo hasta la primera recaída fue similar en ambos grupos de tratamiento

Los investigadores señalaron que se observó la retirada completa de los glucocorticoides orales durante la semana 48 a la 52 en el 41% del grupo de benralizumab en comparación con el 26% del de mepolizumab. Además llama la atención sobre la reducción aparente del recuento de eosinófilos en sangre desde el inicio hasta la semana 52, con reducción de 306,0 (DE, 225,0) A 32,4 (DE, 30,8) en el grupo de benralizumab y de 384,9 (de, 563,6) a 71,8 (DE 54,4) en el grupo de mepolizumab.

El análisis de los resultados de seguridad reveló eventos adversos entre el 90% de los que recibieron benralizumab y el 96% de los que recibieron mepolizumab. Los eventos adversos más comunes fueron COVID-19 (benralizumab 21%; mepolizumab 27%), dolor de cabeza (benralizumab 17%; mepolizumab 16% y artralgia (benralizumab 17%; mepolizumab 11%).

COMENTARIOS

Estos resultados presentan a los eosinófilos como una estrategia terapéutica en la EGPA.

Con este estudio los investigadores han demostrado que el fármaco benralizumab es tan eficaz y seguro como mepolizumab para inducir la remisión en pacientes con granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (EGPA).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Michael E. Wechsler, Parameswaran Nair, Benjamin Terrier. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2024; 390:911-921.
2. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. GEMA 5.3 - Guía Española para el Manejo del Asma. [Internet]. Madrid: Luzán 5 Health Consulting, S.A; 2023. [Consultado 27Mar2024].

RELACIÓN RIESGO-BENEFICIO DE LA RADIACIÓN EN LA DETECCIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN CON TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE BAJAS DOSIS

Reseña de artículo elaborada por: David Leonardo Reyes Villamizar; Anderson Felipe Arias Ariza.

Autores: R. Edward Hendrick PhD; Robert A. Smith PhD.

Palabras claves: Relación beneficio-riesgo, tomografía computarizada, cáncer de pulmón, detección del cáncer de pulmón, riesgos de radiación.



INTRODUCCIÓN



El cáncer de pulmón representa la principal causa de muerte por cáncer. En 2020, se registraron más de 2.2 millones de casos y cerca de 1.8 millones de muertes relacionadas. Varios ensayos clínicos han evaluado la detección temprana de cáncer de pulmón con TAC de bajas dosis en personas con tabaquismo activo o antecedentes de tabaquismo. Estos ensayos incluyen el Ensayo Nacional de Detección de Cáncer de Pulmón (NLST), el Ensayo ITALUNG, el estudio NELSON y el Estudio COSMOS.

El NLST, ensayo controlado aleatorizado con 53,457 sujetos de 55 a 74 años con un historial mínimo de 30 paquetes-año y exfumadores en los últimos 15 años. Asignados aleatoriamente a tres rondas de detección mediante TAC de bajas dosis o radiografía de tórax. Demostró una reducción del 20% en la mortalidad por cáncer de pulmón en aquellos sometidos a TAC de bajas dosis.

Estimaron que el número de personas necesarias para prevenir una muerte por cáncer de pulmón era de 320. Bach et al. estimó que la dosis efectiva media por sujeto con tres rondas de TAC de bajas dosis más el seguimiento diagnóstico en el NLST fue de 8 milisievert (mSv) y que esta radiación podría causar una muerte por cáncer por cada 2500 sujetos examinados. Juntas, estas estimaciones implican una relación de beneficio por disminución de mortalidad versus el riesgo de la radiación en el NLST de $2500/320 = 8:1$.

El ITALUNG, ensayo controlado aleatorizado con 3206 sujetos de 55 a 69 años que fumaban al menos 20 paquetes-año en los últimos 10 años, asignados aleatoriamente a cuatro rondas de TAC de bajas dosis o atención habitual, también mostró una reducción en la mortalidad, aunque no significativa, por cáncer de pulmón entre los participantes asignados a TAC de bajas dosis.



Un análisis del beneficio frente al riesgo de radiación en el ensayo ITALUNG estimó una dosis efectiva total por sujeto de 3.35 mSv para tomografía computarizada de cuatro filas y 5.87-7.12 mSv para tomografía computarizada de una sola fila. Basándose en estimaciones de 0.035 cánceres fatales por Sv de radiación para sujetos de 50 a 70 años, Mascalchi et al. estimaron relaciones de beneficio frente al riesgo de radiación de 42-89:1 para hombres y 6-13:1 para mujeres.

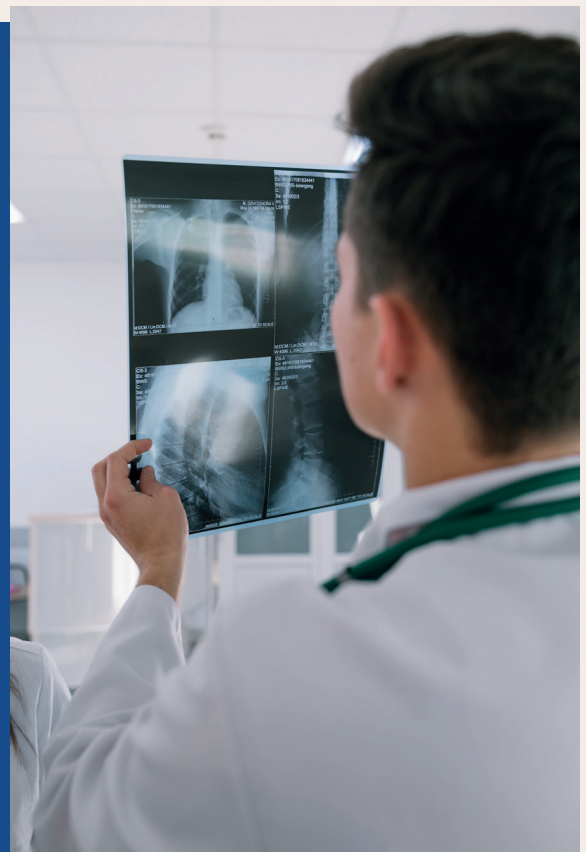
El estudio NELSON, ensayo controlado aleatorizado con 13,195 hombres y 2594 mujeres de 50-74 años que fumaban al menos 15 cigarrillos al día durante más de 25 años o al menos 10 cigarrillos al día durante más de 30 años, o ex fumadores dentro de los últimos 10 años, asignados aleatoriamente a cuatro rondas de TAC de bajas dosis con intervalos de 1, 2 y 2.5 años o atención habitual. Encontró una reducción significativa del 24% en la mortalidad por cáncer de pulmón en hombres, y una reducción no significativa del 33% en mujeres, entre los participantes asignados a TAC de bajas dosis. Aunque se especificaron factores técnicos, no se informaron datos sobre dosis de órganos o dosis efectivas.

El estudio COSMOS con 5203 participantes asintomáticos, mayores de 50 años, con historial de al menos 20 paquetes-año de tabaquismo y sin antecedentes de cáncer en los últimos 5 años, realizó 10 rondas de detección anual de cáncer de pulmón mediante TAC de bajas dosis. Aunque no fue un ensayo aleatorio, encontró que la detección anual de cáncer de pulmón con TAC de bajas dosis puede ser efectiva en la reducción de la mortalidad por esta enfermedad.

Los investigadores estimaron las dosis de órganos y la dosis efectiva de la detección mediante TAC de bajas dosis y el seguimiento diagnóstico, informando dosis efectivas medianas por ronda de 0.93 mGy para hombres y 1.3 mGy para mujeres.

Los riesgos de cáncer inducidos por radiación se basaron en dosis de órganos específicas para cada sujeto considerando el tamaño y el sexo, combinados con riesgos de cáncer específicos por edad y sexo por unidad de dosis de órgano según el Informe VII de los Efectos Biológicos de la Radiación Ionizante (BEIR VII).

A solicitud de la **American Cancer Society**, el artículo resume la evidencia de diferentes ensayos de detección de cáncer de pulmón para los cuales se dispone de datos detallados de dosis y estima las relaciones de beneficio frente a riesgo de radiación basadas en la mortalidad para los ensayos NLST, ITALUNG y COSMOS.





METODOLOGÍA

El trabajo utiliza datos anonimizados y públicamente disponibles. Para estimar el beneficio de las pruebas de detección de cáncer de pulmón en los ensayos NLST e ITALUNG, se compararon las muertes por cáncer de pulmón por cada 1000 personas-años de seguimiento entre los grupos de TAC de bajas dosis y los grupos de control. Se estimaron las muertes por cáncer causadas por la radiación utilizando dos métodos diferentes basados en dosis de órganos específicos del sexo y se calculó el riesgo en proporción a las dosis efectivas específicas del sexo de los ensayos NLST y COSMOS.

Las estimaciones de beneficio de la prueba y de riesgo de radiación del ensayo COSMOS se basaron en la comparación de cáncer pulmonar detectado contra cánceres causados por la radiación. Para el ensayo ITALUNG, el beneficio de mortalidad se estimó comparando las muertes por cada 1000 personas-año de seguimiento.

RESULTADOS

Para el estudio NLST, con una mediana de seguimiento de 6,5 años, se observaron tasas de muerte por cáncer de pulmón de 2,47 por cada 1000 personas-año de seguimiento en el grupo asignado a TAC de bajas dosis, en comparación con 3,09 por cada 1000 personas-año de seguimiento en el grupo asignado a radiografías de tórax.

Esta diferencia de 0,62 muertes por cáncer de pulmón evitadas por cada 1000 personas-año de seguimiento equivale a 89 muertes por cáncer de pulmón adicionales evitadas en el grupo de TAC de bajas dosis en comparación con el grupo radiografía de tórax si ambos grupos tuvieran el mismo tiempo de seguimiento.

Se estimaron los ratios de beneficio a riesgo de radiación para TAC de bajas dosis a largo plazo comparando las tasas de detección de cáncer pulmonar en el NLST con la tasa de incidencia de cáncer pulmonar en la población general correspondiente en el mismo período. Estas estimaciones asumieron tasas de mortalidad por cáncer pulmonar en ausencia de detección y beneficio de mortalidad según las directrices de la American Cancer Society.

Las estimaciones de muertes por cáncer causadas por la radiación se basaron en dosis de órganos por exploración en NLST y en el estudio COSMOS. Se calcularon ratios de beneficio a riesgo de radiación considerando dosis de seguimiento del 0% al 40% de las dosis de detección.

Se estimó que la TAC de bajas dosis de tres rondas resultaría en aproximadamente 5,53 muertes por cáncer inducidas por radiación a lo largo de la vida, con una relación estimada combinada entre beneficio y riesgo de radiación para cáncer de pulmón de aproximadamente 16:1. Basados por sexo la relación beneficio-riesgo fue aproximadamente 12:1 en hombres y 19:1 en mujeres.

El estudio COSMOS mostró una relación entre el cáncer pulmonar detectado y cáncer inducido estimada de 108:1, con una relación entre beneficio de mortalidad y riesgo de radiación de 23:1 para toda la población del estudio.

En cuanto al **ensayo ITALUNG**, con una mediana de seguimiento de 9,3 años, se observaron tasas de muerte por cáncer de pulmón de 2,93 por 1000 personas-año de seguimiento en el grupo de TAC de bajas dosis, en comparación con 4,21 por 1000 personas-año de seguimiento en el grupo de control. Y la relación beneficio-riesgo general osciló entre 58:1 y 63:1.



CONCLUSIONES

Este estudio evalúa las relaciones entre el beneficio y el riesgo de radiación para las pruebas de detección de cáncer de pulmón más el seguimiento diagnóstico. Las relaciones varían desde 12:1 en NLST hasta 58-63:1 en el ensayo ITALUNG. El estudio COSMOS muestra una razón intermedia de aproximadamente 23:1. Las diferencias se deben en parte a variaciones en los beneficios de los ensayos, como a la reducción significativa de la mortalidad en NLST y en el ensayo NELSON. La ITALUNG muestra una reducción no significativa del 30%. Mascalchi et al. estimaron razones de 63-134:1 para hombres y 9-20:1 para mujeres. Estimaciones de Meza et al. sugieren razones de 13:1 para las recomendación actuales de la American Cancer Society.

El estudio también destaca la importancia de limitar las dosis de radiación tanto en las pruebas de detección como en el seguimiento diagnóstico. Sin embargo, existen limitaciones, como la falta de datos de dosis medidas para el seguimiento diagnóstico en NLST, y la incertidumbre en las estimaciones debido a variaciones en los beneficios y riesgos de radiación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hendrick RE, Smith RA. Benefit-to-radiation-risk of low-dose computed tomography lung cancer screening. *Cancer*. 2024; 130(2): 216-223. doi:10.1002/cncr.34855

COMENTARIOS

Los beneficios de la detección de cáncer de pulmón superan significativamente las estimaciones de futuros daños asociados con la exposición a la radiación durante las pruebas de detección y los exámenes de seguimiento diagnóstico.

Destaca la importancia de las prácticas de detección de cáncer de pulmón que utilizan escáneres de tomografía computarizada de última generación y técnicas especializadas de baja dosis para la detección y el seguimiento diagnóstico del cáncer de pulmón.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

1. Por la American Cancer Society



INSTITUTO
Neumológico
DEL ORIENTE