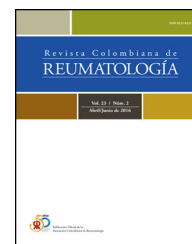




Asociación  
Colombiana de  
Reumatología

# Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

[www.elsevier.es/rcreuma](http://www.elsevier.es/rcreuma)



## Artículo de revisión

# Evidencia terapéutica del mepolizumab en la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis: una revisión exploratoria

Eduardo Tuta-Quintero<sup>a,\*</sup>, Isabella Perna-Reyes<sup>a</sup>, Juan Olivella-Gómez<sup>a</sup>, Daniela Rodríguez-Fraile<sup>a</sup>, Juan C. Santacruz<sup>b</sup>, Andrea A. Mayorga-Borja<sup>c</sup> y John Londoño<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

<sup>b</sup> Grupo de Investigación Espondiloartropatías, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

<sup>c</sup> Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 12 de junio de 2023

Aceptado el 15 de noviembre de 2023

On-line el xxx

### Palabras clave:

Mepolizumab

Eficacia

Efectividad

Seguridad

Revisión sistemática

## R E S U M E N

El mepolizumab (MPZ) es una opción terapéutica para la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEP). Sin embargo, la evidencia sobre su eficacia, efectividad y seguridad es limitada. Nuestros resultados incluyeron 17 artículos de texto completo que evalúan el uso de MPZ en pacientes con diagnóstico de GEP. Un total de 47% (8/17) de los documentos eran reportes de caso, 18% (3/17) estudios de cohorte retrospectiva, 12% (2/17) ensayos clínicos y 6% correspondió a cohorte prospectiva (1/17), ambispectiva (1/17), serie de casos (1/17) y estudio piloto (1/17). La dosis de MPZ utilizada con mayor frecuencia fue de 300 mg/mes, descrita en 59% (10/17) de los manuscritos incluidos. La disminución en el puntaje del Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), la reducción de la dosis de corticoides y la modulación en el número de eosinófilos en sangre fueron las variables más empleadas para determinar el efecto clínico en los sujetos. Finalmente, se incluyeron 10 registros de ensayos clínicos que describen el diseño, la conducción y la administración de los estudios en curso. El uso del MPZ en personas con GEP muestra una reducción en el puntaje del BVAS, ahorro de corticoides orales y modulación de la hipereosinofilia en sangre. Los eventos adversos descritos fueron leves y moderados en la totalidad de los trabajos incluidos.

© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Eduardotuqu@unisabana.edu.co](mailto:Eduardotuqu@unisabana.edu.co) (E. Tuta-Quintero).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2023.11.003>

0121-8123/© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Therapeutic evidence of mepolizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A scoping review

### ABSTRACT

#### Keywords:

Mepolizumab  
Efficacy  
Effectiveness  
Safety  
Systematic review

Mepolizumab (MPZ) is a therapeutic option for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). However, the evidence on its efficacy, effectiveness, and safety is limited. Our results included 17 full-text articles evaluating the use of MPZ in patients diagnosed with EGPA, 47% (8/17) of the documents were case reports, 18% (3/17) retrospective cohort studies, 12% (2/17) clinical trials, and 6% corresponded to a prospective cohort (1/17), ambispective cohort (1/17), case series (1/17), and pilot study (1/17). The most frequently used dose of MPZ was 300 mg/month, described in 59% (10/17) of the included manuscripts. The decrease in the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), reduction in the dose of corticosteroids, and modulation in the number of eosinophils in the blood were the variables most used to determine the clinical effect in patients. Finally, 10 clinical trial records were included describing the design, conduct, and administration of the ongoing studies. The use of MPZ in patients with EGPA shows a reduction in the BVAS, saving oral corticosteroids and modulating blood hypereosinophilia. The adverse events described were mild and moderate in all the included studies.

© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEP) es una vasculitis de vasos pequeños a medianos asociada con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, cuya incidencia anual se estima entre 0,5 y 4,2 casos por millón de personas, junto a una prevalencia de entre dos y 38 casos por millón de personas<sup>1,2</sup>. Se trata de una enfermedad sistémica con manifestaciones clínicas descrita en tres fases: una etapa prodrómica representada por asma, rinitis alérgica y sinusitis; una segunda mediada por eosinófilos y caracterizada por infiltrados pulmonares, miocardiopatía y síntomas gastrointestinales<sup>1,3</sup>; y una tercera con síntomas relacionados con púrpura palpable, glomerulonefritis y mononeuritis múltiple, lo que genera finalmente daño tisular inmunomediado crónico y responsable de un número importante de recaídas en pacientes con la enfermedad en tratamiento<sup>3,4</sup>.

El tratamiento de la GEP debe guiarse según el riesgo de mortalidad y los efectos adversos asociados, iniciando con una combinación de inmunosupresores y corticoides<sup>4</sup>. La baja incidencia de la enfermedad, así como la ausencia de claridad sobre la fisiopatología y variabilidad en los fenotipos fisiopatológicos, conllevan una alta tasa de fracaso o refractariedad terapéutica<sup>2,4</sup>. Existen estudios que analizan nuevos esquemas de tratamiento, con desenlaces clínicos favorables y una menor tasa de efectos adversos, en comparación con los enfoques convencionales, como la terapia con anticuerpos monoclonales humanizados con omalizumab<sup>5</sup>, rituximab<sup>6</sup> o mepolizumab (MPZ)<sup>7</sup>, entre otros<sup>8</sup>.

El MPZ es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une con gran afinidad a la cadena  $\alpha$  de la interleucina-5 (IL-5), evitando así que esta interactúe con el receptor de IL-5,

alfa (IL-5R $\alpha$ ) presente en la membrana de los eosinófilos, lo que impide la activación de las vías de señalización involucradas en la patogénesis de esta enfermedad<sup>9,10</sup>. La IL-5 es considerada una importante diana terapéutica para la eosinofilia de difícil manejo, ya que tiene un rol indispensable en la maduración, el reclutamiento, la activación, la proliferación y la supervivencia de los eosinófilos<sup>11</sup>. Bettiol et al.<sup>7</sup> describieron la respuesta al tratamiento entre los tres y los 24 meses después del inicio de MPZ, con una reducción en el puntaje del *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS), una disminución de la dosis de corticoide y una modulación del número de eosinófilos. Al ser una molécula con sitio de unión muy específico y de alta afinidad, supone una alternativa farmacológica eficaz y segura<sup>7,12</sup>. En la actualidad, es limitada la evidencia que reúne información médica disponible sobre los desenlaces clínicos en pacientes con esta vasculitis de vasos pequeños a medianos y los anticuerpos monoclonales humanizados, principalmente el MPZ<sup>7-12</sup>. Por ende, el objetivo de esta revisión es describir la eficacia, la efectividad y la seguridad del MPZ en sujetos con diagnóstico de GEP.

## Métodos

Esta revisión exploratoria sistemática se realizó de acuerdo con los pasos descritos por Arksey et al.<sup>13</sup> y modificados posteriormente por Levac et al.<sup>14</sup>: identificar la pregunta de investigación, buscar los documentos más relacionados con esta, escoger los artículos, extraer los datos y reportar los resultados. La revisión respondió al siguiente cuestionamiento: ¿cómo describir la evidencia médica disponible sobre la eficacia, la efectividad y la seguridad del uso de MPZ en pacientes con GEP?

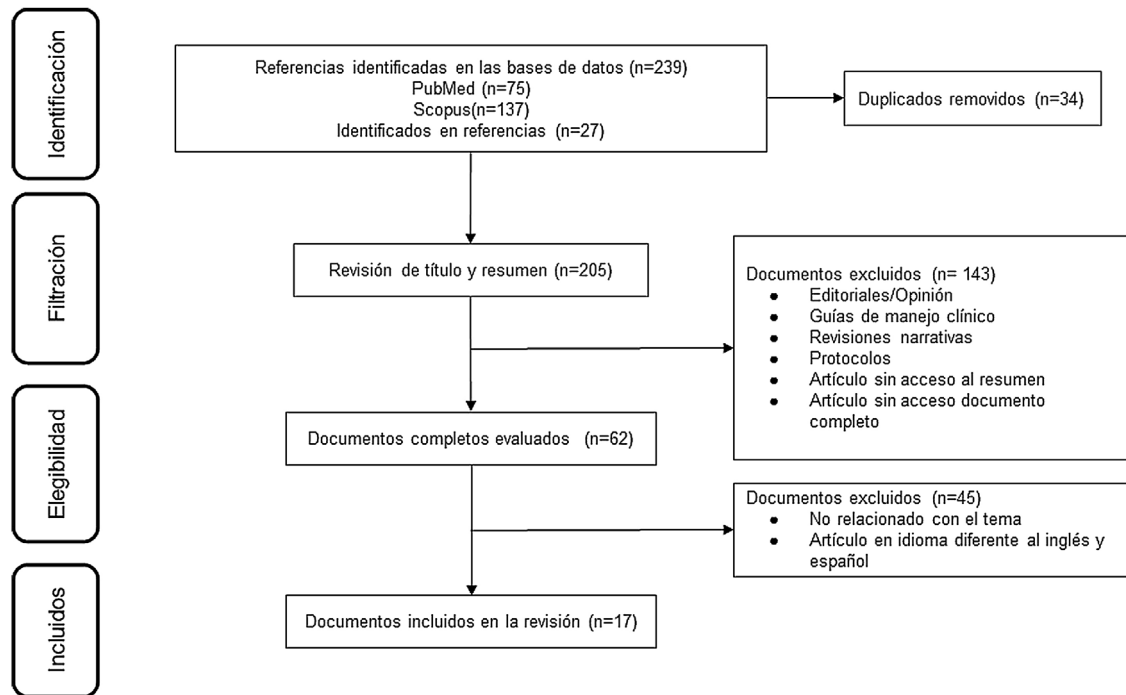


Figura 1 – Flujograma PRISMA. PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses.

### Criterios de elegibilidad

Se incluyeron ensayos clínicos y estudios observacionales analíticos y descriptivos, en los cuales se explora el uso del MPZ en pacientes con GEP, sin límite de tiempo, en inglés o en español. Además, se añadieron registros de ensayos clínicos que estén en la fase de reclutamiento o análisis de los datos, próximos a la publicación de evidencia. Se excluyeron manuscritos con datos teóricos, como revisiones narrativas o sistemáticas, entre otros.

### Estrategia de búsqueda y fuentes de información

En esta búsqueda se incluyó el motor de búsqueda PubMed/Medline y la base de datos Scopus, por medio de operadores booleanos y palabras clave, de acuerdo con el sistema de datos. La última actualización fue el primero de octubre del 2023. La estrategia de búsqueda se describe en el *archivo suplementario 1 (Anexo)*. Se incluyeron registros de estudios de 17 bases de datos de la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que evalúan el uso del MPZ en pacientes con GEP (*archivo suplementario 2 [Anexo]*)<sup>15</sup>.

### Selección de estudios y extracción de datos

Se utilizó la aplicación web Rayyan<sup>16</sup>, de acceso gratuito, para escoger de forma independiente los resúmenes de las publicaciones candidatas, con su consiguiente discusión y consenso para la inclusión de documentos por parte de dos de los autores (JO, IP). Posteriormente, un tercer revisor experto en el tema discernió sobre un manuscrito en duda para la inclusión o exclusión final. Además, se realizó la extracción de la

información en una tabla. Durante este proceso, se condujeron varios encuentros para efectuar ajustes y modificaciones a estos formatos. Finalmente, la recolección de la información fue elaborada como se muestra a continuación.

### Síntesis y presentación de los resultados

Los resultados de esta revisión exploratoria se presentan con base en las categorías propuestas por Grudniewicz et al.<sup>17</sup>: i) un resumen de las características y la distribución de los documentos incluidos, y (ii) una síntesis narrativa de los resultados. Durante la construcción de este documento se utilizó la extensión de la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* para el reporte de revisiones sistemáticas exploratorias (PRISMA-ScR) (*archivo suplementario 3 [Anexo]*)<sup>18</sup>.

## Resultados

De 223 documentos identificados en las estrategias de búsqueda, se incluyeron 17 artículos de texto completo que evalúan el uso del MPZ en pacientes con diagnóstico de GEP (*fig. 1*). Un total de 47% (8/17) de los documentos eran reportes de caso, 18% (3/17) estudios de cohorte retrospectiva, 12% (2/17) ensayos clínicos y 6% correspondió a cohorte prospectiva (1/17), cohorte ambispectiva (1/17), serie de casos (1/17) y estudio piloto (1/17) (*tabla 1*). La dosis del MPZ utilizada con mayor frecuencia fue de 300 mg/mes, descrita en 59% (10/17) de los manuscritos incluidos. La disminución en el puntaje del BVAS, la reducción de la dosis de corticoides y la modulación en el número de eosinófilos en sangre fueron las variables más empleadas para determinar el efecto clínico en los sujetos. Finalmente, se incluyeron 10 registros de ensayos clínicos

que describen el diseño, la conducción y la administración de los estudios en curso (tabla 2).

### Ensayos clínicos

Wechsler et al.<sup>33</sup> evaluaron la eficacia y la seguridad de MPZ en 136 pacientes, 68 en el grupo de intervención y 68 en el de placebo. El objetivo primario fue lograr una remisión definida por una puntuación del BVAS de 0 y la administración de prednisolona o prednisona  $\leq 4$  mg durante un periodo de 52 semanas. En el grupo de MPZ se mostró una remisión acumulada de 28% de los sujetos vs. 3% del grupo de placebo. Un total de 33% de los 79 pacientes en tratamiento con MPZ y un recuento absoluto de eosinófilos  $\geq 150$  células/mm<sup>3</sup> exhibieron una mayor proporción de remisión frente al grupo control (33 vs. 0%). En el de intervención se observó una dosis promedio más baja de prednisolona o prednisona durante las semanas 48 a 52 vs. el grupo placebo (odds ratio [OR] 0,20; intervalo de confianza [IC] 95% 0,09-0,41;  $p < 0,001$ ).

Steinfeld et al.<sup>34</sup> hicieron un análisis *post hoc* de un ensayo clínico en pacientes con GEP en tratamiento con MPZ que no lograron la remisión establecida por el protocolo publicado por Wechsler<sup>33</sup>. Este análisis secundario fue un ensayo clínico aleatorizado doble ciego multicéntrico que evaluó la eficacia del MPZ en 136 sujetos con GEP, de los cuales 68 fueron asignados al grupo de intervención y los demás al de control bajo placebo. Los participantes debían tener diagnóstico de GEP refractaria al menos seis meses antes y estar recibiendo una dosis estable oral de corticoides (prednisolona o prednisona:  $\geq 7,5$ - $\leq 50$  mg/día), con o sin tratamiento de terapia inmunosupresora durante  $\leq 4$  semanas antes de la inscripción en el estudio. Se definió como remisión de la enfermedad un puntaje del BVAS de 0, más una dosis de corticoides orales  $\leq 4$  mg/día. Del grupo de tratamiento con MPZ, el 59% (36/68) logró remisión de la enfermedad, comparado con el 19% (13/68) de quienes recibieron placebo ( $p < 0,001$ ). Adicionalmente, el 57% (39/68) del grupo de intervención alcanzó una reducción del corticoide oral  $\geq 50\%$ , en comparación con el 21% (14/68) del de control ( $p < 0,001$ ). La proporción de personas sin recaídas fue 26% mayor en el grupo con MPZ frente al de placebo (44 vs. 18%;  $p = 0,001$ ).

### Estudios observacionales

Canzian et al.<sup>30</sup> describieron la efectividad y la seguridad en 147 pacientes con diagnóstico de GEP, 63 de los cuales recibieron rituximab, 51 MPZ y 33 omalizumab, en términos de reducción en el puntaje del BVAS y dosis de corticoides orales. El grupo MPZ mostró una mediana de reducción de la dosis de corticoides de 5 mg/día (rango intercuartílico [IQR] 3,75-7,5) a los seis meses y 3,9 mg/día (IQR 2,1-6,9) a los 12 meses. El puntaje inicial del BVAS fue de 2 (1-5), con una mediana de reducción de 0 puntos (IQR 0-0,5) a los seis meses. En el grupo de MPZ, las tasas de remisión fueron de 76% con dosis de 100 mg y de 82% con dosis de 300 mg a los 12 meses. De los pacientes en tratamiento con MPZ, 6% lo suspendieron debido a eventos adversos o embarazo. Al compararlos con los otros dos medicamentos, los pacientes en terapia con rituximab tuvieron un puntaje inicial en el BVAS de 8,5 (IQR: 5-13), con una reducción a un punto (0-4,5) a los seis meses y 0 (0-

2) a los 12 meses. La dosis de prednisona disminuyó de 20 (IQR: 15-37,5) a 7,5 (IQR: 5-10) mg/día a los seis y 12 meses de seguimiento.

Tsurikisawa et al.<sup>26</sup> analizaron la efectividad del MPZ en 30 pacientes en términos de reducción en el puntaje del BVAS. En el estudio se estructuraron dos grupos: sujetos con efecto marcado ( $n = 20$ ), los cuales mostraron una disminución de la dosis diaria de corticosteroides, o se prolongó el intervalo entre los tratamientos con inmunoglobulina intravenosa, y un grupo con efecto débil ( $n = 10$ ), en el que no se logró disminuir la dosis de inmunomoduladores. Las personas con un efecto marcado presentaron un puntaje inicial del BVAS de 33,5 (desviación estándar [DE] 8,3) con una reducción a 8,1 puntos (DE 4,2) en la última valoración médica después del inicio del MPZ. En los pacientes con un efecto débil, el puntaje inicial del BVAS fue de 32,2 (DE 6,6), con uno final de 14,0 (DE 4,9) puntos.

### Registros de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud que evalúan el mepolizumab

Se encontraron 10 ensayos clínicos registrados en *United States National Library of Medicine* con un total de 1.104 pacientes (tabla 2). El objetivo primario de estos estudios es determinar la eficacia y la seguridad del MPZ, para lo cual evalúan la tasa de sujetos que lograron la remisión de la enfermedad y el número de los que presentaron reacciones adversas al medicamento, en un periodo de tiempo establecido por cada estudio. En términos generales, se definió la remisión de la GEP como la presencia de un puntaje del BVAS igual a 0 y dosis de corticoides orales  $\leq 4$  mg/día. Sin embargo, en el ensayo Mandara (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04157348>) la remisión clínica también se aceptó a partir de dosis de corticoides orales  $\leq 7,5$  mg/día. En la actualidad se encuentran activos seis estudios, de los cuales dos (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05263934> y <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05030155>) continúan en la fase de reclutamiento de pacientes.

### Seguridad y limitaciones de los documentos incluidos

Los eventos adversos reportados luego de la administración de MPZ fueron eritema en el lugar de la inyección, exacerbación de la congestión nasal, astenia e infecciones de la vía aérea como infección por virus sincitial respiratorio (tabla 1). No se documentaron eventos adversos graves en ningún manuscrito incluido. Únicamente dos estudios fueron ensayos clínicos, el 88% (15/17) fueron estudios observacionales con limitaciones propias de esta metodología como tamaños de muestra pequeños y periodos de seguimiento cortos. En las publicaciones añadidas en la revisión no se encontraron análisis sobre costos del MPZ.

### Discusión

En este manuscrito se hizo una revisión exploratoria sobre el impacto clínico del MPZ en pacientes con diagnóstico de GEP, la cual mostró resultados favorables en términos de modulación de la actividad de la enfermedad junto a un buen perfil de seguridad<sup>19-35</sup>. El BVAS mostró una reducción del puntaje con-

**Tabla 1 – Característica de las publicaciones incluidas**

Autores, año de publicación	Tipo de estudio	Características de la población	Objetivo	Dosis	Hallazgo principal/contribución	Seguridad de la terapia y limitaciones del estudio
Nakamura et al. <sup>19</sup> 2022	Cohorte prospectiva	Trece pacientes con edad media de 59 años  El 91% eran hombres	Efectividad de una dosis baja de MPZ por mes durante 12 meses en términos de síntomas neurológicos periféricos resistentes al tratamiento convencional de GEP	MPZ 100 mg/mes	El MPZ mostró una reducción de 67 (IQR 49-78,5) a 48 (IQR 17-63,5) (p < 0,012) puntos de la escala análoga visual. El BVAS disminuyó de una mediana de 0 (IQR 0-2) a 0 (IQR 0-1,5) (p < 0,59). La dosis de CS disminuyó de una mediana de 5 mg/día (IQR 4,5-8,3) a 2 (IQR 0,5-3,5) (p < 0,001). El recuento de eosinófilos disminuyó de 370 (IQR 200-880) a 50 (IQR 3-88) (p < 0,003)	Se reportó eritema leve en el lugar de la inyección como evento adverso; también la exacerbación de la congestión nasal y rinosinusitis crónica. No se documentaron eventos graves. No se puede descartar el efecto placebo, ya que no hubo grupo control
Ueno et al. <sup>20</sup> 2022	Cohorte retrospectiva	Veinte pacientes con edad media de 67 años  El 65% eran mujeres	Efectividad y seguridad del MPZ en combinación con CS a altas dosis vs. CIV más CS a altas dosis en términos de la remisión en pacientes con GEP grave	MPZ: 300 mg/mes  IVCY: 10 a 15 mg/kg cada 3 semanas (6 dosis)  CS: ≥ 0,8 mg/kg	La mediana de disminución del puntaje BVAS en los grupos MPZ y CIV fue de -17,0 (IQR: -24,0 a 14,0) y -17,0 (IQR: -21,0 a 12,3) en el mes 6 (p = 0,44), respectivamente. Los niveles de eosinófilos en el sexto mes del grupo de MPZ fueron de 24,2 y en el grupo de CIV de 25,1 (p = 0,002).	Se documentaron eventos adversos en el 28,6% de pacientes del grupo MPZ y en el 53,8% en el grupo IVCY. Los eventos adversos en el de MPZ fueron bronquitis e infección por el virus sincitial respiratorio
Higashitani et al. <sup>21</sup> 2022	Reporte de caso	Paciente femenina de 41 años	Describir un caso de miocarditis asociada a GEP que fue refractaria al tratamiento con CS y respondió con éxito al tratamiento combinado con RTX y MPZ	MPZ: 100 mg/mes  RTX: 375 mg cada semana (4 dosis)  PSL: 60 mg/día	El uso en conjunto del RTX y MPZ mostró una mejoría en la neuritis y miocarditis refractaria en pacientes con GEP. Se logró un destete de CS al pasar de 60 a 35 mg/día	No se reportaron eventos adversos graves o moderados a la terapia instaurada. No se realizó seguimiento a largo plazo en esta paciente
Kai et al. <sup>22</sup> 2022	Reporte de caso	Paciente masculino de 41 años	Describir un caso de GEP con neuropatía con tratamiento exitoso de MPZ y PSL	MPZ: 300 mg/mes CS: 50 mg/día → posterior destete progresivo hasta 7 mg/día	La amplitud de conducción nerviosa motora y sensorial después de 4 meses de tratamiento con MPZ mostró una mejoría máxima de 9,2 mV a 28,3 μV. Previamente al inicio del MPZ, el <i>Numeral Rating Score</i> fue de 5 con una reducción de 4 puntos	No se reportaron eventos adversos a la terapia instaurada con MPZ. Ausencia de biopsia y análisis histológico del tejido afectado para confirmar asociación de la sintomatología a la GEP



Tabla 1 – (continuación)

Autores, año de publicación	Tipo de estudio	Características de la población	Objetivo	Dosis	Hallazgo principal/contribución	Seguridad de la terapia y limitaciones del estudio
Ide et al. <sup>23</sup> 2022	Reporte de caso	Paciente femenina de 61 años	Describir un caso de GEP grave tratada con MPZ, MP, IG y CS	IG: 400 mg/kg/24 h IV durante 5 días. MPZ: 300 mg/mes MP: 1.000 mg/24 h/IV durante 3 días. PSL: 40 mg/24 h/IV	Paciente con diagnóstico previo de poliangeítis microscópica en remisión es sometida a una cirugía de reemplazo articular de cadera. Posteriormente al procedimiento desarrolla asma bronquial, eosinofilia grave (8.500/ $\mu$ L) y síntomas neuropáticos. Se hace diagnóstico de GEP, se inicia terapia descrita con respuesta favorable y mejoran los síntomas hasta la resolución total (IG, MPZ, MP y PSL)	No se reportaron eventos adversos a la terapia instaurada. Difícil relacionar la efectividad del MPZ, al ser un reporte de caso y polifarmacia de la paciente. No se reportan exámenes de laboratorio de rutina para evaluar función renal y hepática
Romano et al. <sup>24</sup> 2022	Reporte de caso	Pacientes femeninas de 52 y 31 años	Describir un caso de GEP tratada con CS y MPZ, y el segundo caso con CS y reslizumab	MPZ: 100 mg/mes CS: 25 mg/día ambos pacientes BRZ: 30 mg cada 4 semanas (3 dosis) y luego 30 mg cada 8 semanas	En el primer caso se alcanzaron niveles estables de eosinófilos (450/ $\mu$ L) y anticuerpos anti-MPO en límites de detección 6,8 UI/mL posterior al uso de MPZ durante un año. En el segundo caso, después de 3 meses de iniciar la terapia con benralizumab, el paciente logró la remisión completa, los eosinófilos estaban indetectables (0 células/ $\mu$ L) y los CS orales fueron suspendidos	No se reportan eventos adversos asociados a las terapias instauradas. No se expone información relacionada con seguimiento a largo plazo en estos casos
Ueno et al. <sup>25</sup> 2022	Reporte de caso	Paciente masculino de 74 años	Describir un caso de GEP refractaria tratada con PSL y MPZ	MPZ: 300 mg/mes PSL: 70 mg/día → posterior destete progresivo hasta lograr 40 mg/día	Después de 12 meses de tratamiento con MPZ y CS el puntaje BVAS pasó de 29 a 0 puntos, con un recuento eosinófilos que inició en 24,768/ $\mu$ L y disminuyó a 101/ $\mu$ L. Después de 23 meses se suspendieron los CS y se continuó en monoterapia con MPZ	No se reportaron eventos adversos con el MPZ, a pesar de realizar un seguimiento estricto de la terapia instaurada

Tabla 1 – (continuación)

Autores, año de publicación	Tipo de estudio	Características de la población	Objetivo	Dosis	Hallazgo principal/contribución	Seguridad de la terapia y limitaciones del estudio
Tsurikisawa et al. <sup>26</sup> 2021	Cohorte retrospectiva	Cincuenta y nueve pacientes con edad media de 57,6 años 63,3% eran mujeres	Evaluar los factores del curso clínico de los pacientes con GEP refractario tratados con MPZ (n = 30) en un grupo de respuesta marcada vs. respuesta débil	MPZ: 300 mg/mes	La disminución media de leucocitos en el grupo de respuesta marcada fue 18,5 (DE: 7,7) vs. 9,5 (DE: 3,1) del grupo de respuesta débil (p < 0,01). Particularmente, una media de disminución de eosinófilos en sangre de 11,1 (DE: 7,6) en el grupo respuesta marcada vs. 3,60 (DE: 3,3) del grupo de respuesta débil (p < 0,01). Se encontró una importante disminución de CS en el grupo de respuesta marcada	Pequeño tamaño de muestra para determinar una real correlación entre las variables del curso clínico que se asocian a mejor respuesta clínica. No se reportan eventos adversos en este tipo de estudio
Ueno et al. <sup>27</sup> 2021	Cohorte ambispectivo	Dieciséis pacientes, edad media de 61,5 años  El 56,2% eran mujeres	Efectividad y seguridad de MPZ en pacientes con GEP refractaria en términos de remisión durante un año	MPZ: 300 mg/mes	Las tasas de remisión en el grupo de pacientes en tratamiento con MPZ en el primer mes fue de 12,5, 31,3% al tercer mes, 50% al sexto mes y 75% al año. Las tasas de remisión en el grupo control en el primer mes fue 6,3%, 12,5 al tercer mes, 6,3 al 6 mes y 0% a los 12 meses	Ningún paciente tuvo infección nueva después del inicio de la terapia, no se reportaron eventos adversos moderados o graves. El tamaño de la muestra fue pequeño y el grupo control fue el mismo antes de usar MPZ
Mutoh et al. <sup>28</sup> 2021	Reporte de caso	Paciente masculino de 45 años	Presentar el caso de un paciente con GEP y hemorragia intraventricular enfocado en el tratamiento con MPZ	MPZ: 300 mg/mes MP:1.000 mg/24 h/IV durante 3 días. PSL: 80 mg/24 h → posterior destete progresivo hasta 40 mg /día. RTX: 500 mg semana	Después del tratamiento con PSL + IVCY + MPZ + RTX las células B CD19 tuvieron una disminución de 13,1% a menos del 0,1%. El BVAS mostró un puntaje inicial de 25 a 0, sin signos de recaída y eventos adversos asociados con inmunosupresión. Se logró un destete del uso de CS iniciando con 80 mg hasta 17 mg. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo del ingreso fue 8% con un aumento posterior al tratamiento hasta de 30%	No se exploraron los perfiles de eficacia y seguridad a largo plazo de la terapia combinada que incluye IVCY, MPZ y RTX como inducción y remisión sostenida  No hubo eventos adversos asociados a inmunosupresión u otros directamente relacionados con la terapia instaurada

Tabla 1 – (continuación)

Autores, año de publicación	Tipo de estudio	Características de la población	Objetivo	Dosis	Hallazgo principal/contribución	Seguridad de la terapia y limitaciones del estudio
Ushio et al. <sup>29</sup> 2021	Reporte de caso	Pacientes femeninas de 69 y 49 años	Describir dos casos de GEP refractario en tratamiento con MPZ	MPZ: 300 mg/mes en ambos casos. Caso 1: PSL: 6-8 mg día Caso 2: PSL: 2 mg día	En el primer caso a los 6 meses del inicio de tratamiento con MPZ el recuento de eosinófilos disminuyó hasta < 100/ $\mu$ L, y el puntaje BVAS que se encontraba en 6 disminuyó a 0. En el segundo caso, después de un mes de haber iniciado MPZ el recuento de eosinófilos disminuyó a 69 $\mu$ L, después de 2 meses la otorrea desapareció y se reportó un puntaje BVAS de 0. En ambos casos se logró una disminución de la dosis de los CS hasta 2 mg al día	No se reportaron eventos adversos con el uso de MPZ durante el seguimiento en estos pacientes. No se reporta seguimiento a largo plazo de la terapia
Canzian et al. <sup>30</sup> 2020	Cohorte retrospectiva	Ciento cuarenta y siete pacientes, edad media de 52 años  El 59% eran mujeres del grupo de MPZ	Efectividad y seguridad de del MPZ (51 pacientes), omalizumab y RTX para el tratamiento de la GEP refractaria o recidivante en adultos	MPZ (n = 51) 100 mg/mes (n = 29)  300 mg/mes (n = 22)	En el grupo MPZ, la dosis de PSL disminuyó 10 mg/día (IQR 7,5-25) al inicio, 5 mg/día (IQR 3,75-7,5) a los 6 meses y 3,9 mg/día (IQR 2,1-6,9) a los 12 meses. La frecuencia de remisión fue de 78% y respuesta parcial de 10% en el grupo MPZ. Las tasas de remisión a los 12 meses fueron de 76 y de 82% entre los pacientes que recibieron MPZ en dosis de 100 mg y 300 mg, respectivamente  El 66,6% de los pacientes no experimentaron exacerbaciones durante el tratamiento con MPZ, y disminuyó significativamente la tasa anual de exacerbaciones (OR: -87,6%; p < 0,001). Los recuentos de eosinófilos se redujeron al primer mes en 83,9% (790 $\pm$ 88 vs. 127 $\pm$ 24; p < 0,001). En el mes 12, 77,7% de los pacientes redujeron la dosis de CS diaria al menos 50%, 16,6% suspendieron los CS	Once pacientes que recibieron MPZ experimentaron eventos adversos de leves a moderados, principalmente astenia. Tres pacientes suspendieron el tratamiento con MPZ por eventos adversos graves o embarazo
Vultaggio et al. <sup>31</sup> 2020	Serie de casos	Dieciocho pacientes, edad media de 57 años  66,5% eran mujeres	Efectividad y seguridad del MPZ en pacientes con GEP refractaria para el control de síntomas y reducción de la dosis de los CS	MPZ: 100 mg/mes  PSL: 5-20 mg/día)	El 66,6% de los pacientes no experimentaron exacerbaciones durante el tratamiento con MPZ, y disminuyó significativamente la tasa anual de exacerbaciones (OR: -87,6%; p < 0,001). Los recuentos de eosinófilos se redujeron al primer mes en 83,9% (790 $\pm$ 88 vs. 127 $\pm$ 24; p < 0,001). En el mes 12, 77,7% de los pacientes redujeron la dosis de CS diaria al menos 50%, 16,6% suspendieron los CS	Tamaño de muestra pequeño y periodo de seguimiento corto



Tabla 1 – (continuación)

Autores, año de publicación	Tipo de estudio	Características de la población	Objetivo	Dosis	Hallazgo principal/contribución	Seguridad de la terapia y limitaciones del estudio
Vergles et al. <sup>32</sup> 2020	Reporte de caso	Tres pacientes, edad media de 71,3 años  100% eran mujeres	Presentar tres casos de GEP refractaria en tratamiento con MPZ	MPZ: 100 mg/mes  Caso 1: PSL: 20 mg/día hasta 10 mg/día Caso 2: 20 mg/día hasta 10 mg/día Caso 3: 10 mg/día hasta 2,5 mg/día	El MPZ permitió una disminución de la dosis de CS hasta dosis de 10 mg/día y 2,5 mg/día de PSL. Además, se mostró una disminución del recuento de eosinófilos en sangre periférica, mejoría del control del asma, y se mantuvo en gran parte libre de recaídas	Los eventos adversos reportados estaban asociados al uso previo de dosis altas de CS. Tamaño de muestra pequeño y periodo de seguimiento corto
Wechsler et al. <sup>33</sup> 2017	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado doble ciego de grupos paralelos	Ciento treinta y seis pacientes, edad media de 49 años  El 74% eran mujeres	Eficacia y seguridad del MPZ en pacientes con GEP refractaria durante un periodo de seguimiento de 52 semanas frente a un grupo placebo	MPZ: 300 mg/mes  PSL: $\geq 7,5$ a $\leq 50,0$ mg/día hasta $\leq 4$ mg/día	El 50% de la población total recibió MPZ, y mostró más semanas de remisión frente al placebo (OR 5,91, IC 95% 2,68-13,03; $p < 0,001$ ). La remisión ocurrió en 53% de los participantes del grupo de MPZ frente a 19% del grupo placebo. La tasa de recaída anualizada fue 1,14 en el grupo de MPZ, en comparación con 2,27 en el grupo placebo (RR: 0,50, IC 95% 0,36-0,70; $p < 0,001$ ). Un total de 44% de los participantes de MPZ vs. 7% del placebo tuvo una dosis diaria de CS de 4,0 mg o menos por día durante semanas 48 a 52 (OR 0,20, IC 95% 0,09-0,41; $p < 0,001$ )	El 3% del grupo MPZ mostró empeoramiento del asma frente a 6% del grupo placebo. Dentro de las limitaciones la dosis de CS al ingreso al ensayo fue heterogénea y el 10% de los participantes eran ANCA-positivos al inicio
Steinfeld et al. <sup>34</sup> 2019	Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, doble ciego de grupos paralelos  Análisis post hoc	Ciento treinta y seis pacientes, edad media de 48,5 años  El 56% eran hombres	Eficacia y seguridad del MPZ en pacientes con GEP refractaria que recibieron CS por 4 semanas. Se evaluó remisión, destete de CS y recaídas en la semana 36 y 48 frente a un grupo placebo	MPZ: 300 mg/mes  PSL: $\geq 7,5 - \leq 50$ mg/día hasta $\leq 4$ mg/día	El 87% de los pacientes en tratamiento con MPZ mostraron remisión, frente a 53% del grupo control ( $p < 0,001$ ). El recuento de eosinófilos en sangre $< 150$ células/ $\mu$ L fue de 72% en el grupo de MPZ frente a 43% del grupo placebo ( $p = 0,033$ ). Una dosis de CS $> 20$ mg/día se presentó en 60% de los pacientes con MPZ vs. 36% del grupo control ( $p = 0,395$ )	Únicamente 21 pacientes tuvieron una dosis de CS orales $> 20$ mg/día. Los pacientes con dosis de CS altas tenían más probabilidades de reportar recuentos de eosinófilos bajos

Tabla 1 – (continuación)

Autores, año de publicación	Tipo de estudio	Características de la población	Objetivo	Dosis	Hallazgo principal/contribución	Seguridad de la terapia y limitaciones del estudio
Kim et al. <sup>35</sup> 2010	Piloto abierto	Siete pacientes, edad media de 45 años  El 72% eran mujeres	Efectividad del MPZ para reducir los CS en la GEP	MPZ: 750 mg/ cada 4 meses  Rango de dosis media CS: 12,9 mg/día hasta 4,6 mg/día	La dosis media al inicio del estudio fue de 12,9 mg/d (rango, 10-20 mg). frente a 4,6 mg a la semana 16 del estudio, con una reducción de 64% (p < 0,0001) después de 4 dosis de MPZ. La dosis promedio de los CS a la semana 24 fue de 5 mg, una disminución de 61% (p < 0,002)	Una limitación de este estudio es que no se midió el grado de eosinofilia para evaluar si MPZ era eficaz para reducirla. El diseño abierto del estudio supone ciertos sesgos y un tamaño de muestra pequeño

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; BRZ: benralizumab; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; CIV: ciclofosfamida endovenosa; CS: corticoides; DE: desviación estándar; GEP: poliangeítis granulomatosa eosinofílica; IC: intervalo de confianza; IG: Inmunoglobulina; MPO: mieloperoxidasa; IQR: rango intercuartil; IV: intravenoso; IVCY: ciclofosfamida intravenosa; MP: metilprednisolona; MPZ: mepolizumab; OR: odds ratio; PSL: prednisolona; RR: riesgo relativo; RTX: rituximab; SC: vía subcutánea.

sistente en la mayoría de los documentos incluidos; la dosis de corticoides inicial logró disminuir después del inicio del MPZ, y el número de eosinófilos en sangre fue un marcador biológico utilizado ampliamente para estimar el grado de modulación de la enfermedad<sup>19-35</sup>. Los eventos adversos descritos fueron leves y moderados en la totalidad de los estudios incluidos. Sin embargo, consecuentemente con la metodología de tipo observacional empleada en la mayoría de los trabajos, se presentó una limitación en la interpretación y la extrapolación de los resultados<sup>19-32,35</sup>.

La información obtenida de los ensayos clínicos incluidos fue resultado de una evaluación inicial realizada por Wechsler<sup>33</sup> y un análisis *post hoc* llevado a cabo por Steinfeld dos años después<sup>34</sup>; este último permitió completar la información de los pacientes con GEP recurrente o refractaria que no lograron la remisión definida. Los resultados obtenidos en ambas publicaciones permitieron ratificar la eficacia y la seguridad del MPZ en términos de reducción de la dosis de corticoides, mejora del compromiso sistémico estimado por el puntaje BVAS y ausencia de recaídas<sup>33,34</sup>. Cabe resaltar que en los ensayos clínicos no se describe la costoeficacia del MPZ en comparación con el placebo u otros tratamientos disponibles, por lo cual es útil hacer nuevas investigaciones que contrasten estas terapias disponibles para la GEP en el ámbito de la economía de la salud.

La evaluación clínica de la actividad de la GEP de manera objetiva es un reto para los reumatólogos, y a menudo se utilizan puntajes de gravedad o marcadores de inflamación<sup>36</sup>. El BVAS es una herramienta validada para evaluar la actividad de la enfermedad en pacientes con diferentes tipos de vasculitis activas por medio de una medición objetiva de nueve sistemas de órganos que capturan un amplio espectro de manifestaciones clínicas<sup>37,38</sup>. Los estudios que determinan el rendimiento diagnóstico del BVAS muestran análisis de curvas-Receiver Operating Characteristic-curve (ROC) aceptables de 0,60 (IC 95% 0,54-0,65), datos no consistentes para predecir la mortalidad a uno (curvas-ROC 0,49) y cinco años (curvas-ROC 0,56)<sup>39</sup>. La

estimación de la gravedad de la enfermedad en el momento del diagnóstico y en el seguimiento clínico por medio del BVAS ha sido ampliamente evaluada en ensayos clínicos y estudios observacionales para guiar el enfoque terapéutico en función de las manifestaciones locales y sistémicas<sup>40</sup>. Además, la relación entre la actividad inicial de la GEP y el posterior riesgo de mortalidad puede variar en los estudios disponibles, debido a la eficacia, la efectividad y la seguridad del enfoque terapéutico adoptado en la metodología de los trabajos<sup>19-32,35</sup>.

La GEP refractaria se define como la persistencia o el incremento de la actividad de la enfermedad después de haber recibido —por lo menos por cuatro semanas— un tratamiento óptimo para la remisión<sup>36,41</sup>. Antes de determinar que la GEP es refractaria se debe asegurar el diagnóstico primario de GEP, descartar otras enfermedades orgánicas como neoplasias o procesos infecciosos concomitantes y evaluar la adherencia del paciente a la terapia<sup>36,41</sup>, además de determinar si los signos o los síntomas se deben a la activación de la enfermedad o a un daño crónico irreversible en un órgano específico asociado a la vasculitis u otras entidades concomitantes<sup>36,41</sup>. El tratamiento de elección para la inducción de la remisión y el mantenimiento de la GEP debe basarse en la gravedad de las manifestaciones clínicas y en el pronóstico evaluado con Five Factor Score<sup>42,41</sup>. Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de MPZ en combinación con corticoides para la GEP reincidente refractaria no grave y como manejo de mantenimiento en pacientes con predominio de síntomas respiratorios que tengan dosis diarias de corticoides  $\geq 7,5$  mg, con el fin de reducir su dosis efectiva y los efectos deletéreos<sup>36,41</sup>.

La recaída de la GEP se define como la recurrencia de signos y síntomas atribuidos a la actividad de la enfermedad después de un periodo de remisión, junto a la necesidad de incrementar la dosis de corticoides e inicio, o bien el aumento de la dosis de otro inmunosupresor<sup>36,41</sup>. Asimismo, es importante diferenciar las recaídas sistémicas de las exacerbaciones aisladas del asma o de los síntomas rinosinuales, ya que tendrán otro enfoque terapéutico<sup>36,41</sup>. Por otro lado, el uso en conjunto

Tabla 2 – Características de los registros de ensayos clínicos incluidos

ID	Diseño del ensayo	País	Tamaño de muestra	Intervención	Control	Objetivo primario	Fecha inicio/registro	Fecha esperada de fin
NCT05263934	Aleatorizado, paralelo, doble ciego, multicéntrico, fase 3, de no inferioridad	EE. UU.	160	Depemokimab MPZ	Placebo	Tasa de pacientes con remisión de la GEP (BVAS = 0 y dosis de CS $\leq$ 4 mg/día) en un periodo de 52 semanas	03-mar-2022	07-nov-2025
NCT05030155	Aleatorizado, paralelo, prospectivo, controlado, doble ciego, fase 3	FRA	100	MPZ	Placebo, AZT/CFM	Tasa de pacientes con remisión de la GEP (dosis de CS $\leq$ 4 mg/día) a los 168 días sin experimentar recaídas	01-sep-2021	may-2025
NCT02020889	Aleatorizado, paralelo, doble ciego, fase 3, multicéntrico	EE. UU.	136	MPZ	Placebo	Tasa de pacientes en remisión de la enfermedad (BVAS = 0 y dosis de CS $\leq$ 4 mg/día) a las 36 y 48 semanas Determinar la seguridad del MPZ, mediante la tasa de pacientes que presentaron efectos colaterales con el medicamento y síntomas específicos de la GEP, en un periodo de 44 semanas	25-dic-2013	Finalizado
NCT00527566	No aleatorizado (un solo grupo), abierto, fase 1 y 2, un solo centro	EE. UU.	10	MPZ	N/A	Tasa de pacientes que alcanzaron la remisión de la GEP en un periodo de 52 semanas	11-sep-2007	Finalizado
NCT00716651	No aleatorizado (un solo grupo), abierto, fase 2, un solo centro, prospectivo	ALE	10	MPZ	N/A	Tasa de pacientes en remisión de la GEP (BVAS = 0, dosis de CS $\leq$ 4 mg/día y $\leq$ 7,5 mg/día) a las 36 y 48 semanas Establecer el uso de corticoides orales recibiendo MPZ y número de sujetos que presentaron eventos adversos en un periodo de 3 años	16-jul-2008	Finalizado
NCT04157348	Aleatorizado, fase 3, paralelo, doble ciego, multicéntrico	EE. UU.	140	MPZ BRZ	Placebo	Establecer la seguridad y eficacia del MPZ mediante la tasa de pacientes que presentaron eventos adversos y reacciones al medicamento en un periodo de 96 semanas	29-oct-2019	10-sep-2024
NCT03298061	No aleatorizado, único grupo, abierto, multicéntrico, fase 3	EE. UU.	104	MPZ PSL 5 mg/día	N/A		14-abr-2015	N/A
NCT04551989	Multicéntrico, observacional, prospectivo, cohorte	JPN	120	MPZ	N/A		16-sep-2020	N/A

– Tabla 2 (continuación)

ID	Diseño del ensayo	País	Tamaño de muestra	Intervención	Control	Objetivo primario	Fecha inicio/ registro	Fecha esperada de fin
NCT03557060	Observacional, de un solo centro, prospectivo, no aleatorizado	JPN	300	MPZ	N/A	Evaluar la incidencia de reacciones adversas con el medicamento y la efectividad a las 12, a las 48 semanas y a los 2 años	14-jun-2018	31-may-2024
NCT00266565	Fase 1 y 2, no aleatorizado (único grupo), un solo centro	EE. UU.	24	MPZ	N/A	Evaluar la toxicidad y la eficacia del MPZ en el manejo de los SHE y también, su efecto como ahorrador de CS e IFN	19-dic-2005	Finalizado

ALE: Alemania; AZT: azatioprina; BRZ: benralizumab; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; CFM: ciclofosfamida; CS: corticoides; EE.UU: Estados Unidos; FRA: Francia; GEP: poliangeítis granulomatosa eosinofílica; IFN: interferón; JPN: Japón; MPZ: mepolizumab; PSL: prednisolona; SHE: síndromes hipereosinofílicos.

de dos anticuerpos monoclonales junto a la terapia convencional puede lograr que disminuyan las dosis altas de corticoides, siendo el rituximab y el MPZ los que presentan mayor evidencia medica disponible<sup>21,43,44</sup>.

La GEP se caracteriza por la presencia de signos y síntomas cuya expresión varía en cada paciente; el tratamiento se supedita a las características de presentación específica<sup>44</sup>. El *American College of Rheumatology* recomienda los corticoides orales como primera línea y en casos refractarios se indica la titulación de estos con el fin de lograr la remisión a dosis óptimas y seguras para los sujetos con GEP<sup>42,36,45</sup>. Sin embargo, un alto porcentaje de ellos no alcanzan la remisión, junto a un escenario de eventos adversos por dosis elevadas de corticoides, por lo cual la combinación de anticuerpos monoclonales con dosis estables de corticoides es una opción prometedora para la enfermedad de difícil control y la reducción constante de las dosis de estos últimos, sin afectar la remisión clínica ni aumentar el número de recaídas<sup>36,45</sup>.

Los biomarcadores utilizados para diferenciar la actividad de la GEP de otros padecimientos sistémicos son limitados. La eosinofilia periférica puede corresponder a la actividad de la GEP, principalmente en la atopia con asma<sup>46,47</sup>. Sin embargo, enfermedades eosinofílicas y vasculíticas pueden generar confusión al momento de estratificar el grado de compromiso sistémico y el estado inflamatorio<sup>46,47</sup>. Debido a ello, descartar tratamientos u otras enfermedades que generen un estado hipereosinofílico, como el síndrome de reacción de sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), neoplasias mieloides, linfoides con eosinofilia, infecciones por helmintos (*Strongyloides stercoralis*), entre otras, es indispensable para un adecuado uso clínico de los eosinófilos en sangre como biomarcadores<sup>3,36,46-48</sup>. En general, estos son ampliamente empleados como un marcador de respuesta al tratamiento con anticuerpos monoclonales en pacientes con GEP, pero, de acuerdo con lo mencionado, su interpretación adecuada está sujeta a otras enfermedades y condiciones propias del sujeto que el reumatólogo debe conocer.

Entre los otros anti-IL-5 se describen el benralizumab y el reslizumab, con características farmacocinéticas/farmacodinámicas similares a las del MPZ, y ensayos clínicos que muestran eficacia y seguridad en términos de disminución del uso de corticoides orales y actividad de la enfermedad<sup>49,50</sup>. Sin embargo, la información disponible sobre estas alternativas es sustancialmente limitada si se compara con el MPZ, e incluso sin datos que contrasten desenlaces entre los anti-IL-5. El registro de ensayo clínico Mandara-NCT04157348 se encuentra en reclutamiento de pacientes, con el fin de distinguir la eficacia y la seguridad del benralizumab en comparación con el MPZ. En la actualidad, la evidencia en países de América del Sur es escasa, lo cual limita la extrapolación e interpretación de resultados en esta población, lo cual hace necesario que se realicen nuevos estudios clínicos en esta región.

Los anticuerpos monoclonales son medicamentos en rápida expansión y utilización debido a su eficacia, efectividad y seguridad para el tratamiento de enfermedades con un componente inmunomediado importante, entre ellas la GEP<sup>51</sup>. Los eventos adversos descritos con mayor frecuencia son las reacciones de hipersensibilidad, malestar general, cefalea y mareos, cuya gravedad generalmente es leve y moderada<sup>51,52</sup>. Una revisión de la base de datos de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) mostró 104 casos notificados de anafilaxia con MPZ, y un índice de probabilidad de informe de anafilaxia de 4,65 (IC 95% 3,85-5,65)<sup>53</sup>. Por otro lado, las infecciones se estiman entre 4 y 7% en pacientes que recibieron MPZ, entre ellos por el virus del herpes zoster<sup>52</sup>. La polifarmacia junto a la metodología establecida en los estudios encontrados limita la asociación de eventos adversos con el MPZ en sujetos con GEP.

Una de las principales limitaciones es la ausencia del análisis de la calidad de la evidencia de los estudios incluidos en la revisión sistemática exploratoria, de conformidad con lo sugerido por la guía PRISMA-ScR y por Arksey et al.<sup>13,14,18</sup>. Las estrategias de búsqueda se desarrollaron con el acompañamiento de un bibliotecólogo experto, para

umentar su sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de la información, y se utilizaron para un motor de búsqueda y una base de datos, ambas con gran cantidad de información correspondiente al tema. Los idiomas, únicamente inglés y español, constituyen una limitación para la recolección de la evidencia disponible.

Asimismo, el elevado número de artículos de tipo observacional es una fuerte limitación en los resultados de esta revisión, debido al pequeño tamaño de la muestra y el corto periodo de seguimiento clínico descrito en los estudios<sup>19-32,35</sup>. Cabe resaltar que los ensayos clínicos incluidos en esta revisión comparaban MPZ con placebo, y la mayoría de los estudios observacionales los contrastaron únicamente con la terapia estándar, lo cual limita la extrapolación de sus resultados e introduce sesgos en su interpretación si se equipara con otros biológicos<sup>19-35</sup>. Para la evidencia médica actual en pacientes con GEP, la extrapolación de estos resultados requiere continuar el reclutamiento activo de sujetos en los registros clínicos descritos en la plataforma de la OMS<sup>15</sup>, junto con la estructuración de nuevos protocolos y ensayos clínicos que amplíen el número de personas analizadas, la diversidad de variables consideradas y el tiempo de seguimiento clínico.

## Conclusión

El uso del MPZ en pacientes con GEP muestra una reducción en el puntaje del BVAS, ahorro de corticoides orales y modulación de la hipereosinofilia en sangre. Los eventos adversos descritos fueron leves y moderados en la totalidad de los estudios incluidos. La obtención y la extrapolación de nuevos resultados clínicos requiere continuar el reclutamiento y la aleatorización de sujetos con la enfermedad en tratamiento con MPZ durante un mayor periodo de seguimiento clínico. La estructuración de nuevos protocolos y ensayos clínicos que amplíen el número de personas analizadas, la diversidad de variables consideradas y el tiempo de seguimiento clínico es necesaria para la extrapolación e interpretación de resultados en diferentes poblaciones y áreas geográficas.

## Financiación

Este trabajo recibió financiación por parte de la Universidad de La Sabana.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A la Universidad de La Sabana.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rcreu.2023.11.003](https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2023.11.003).

## BIBLIOGRAFÍA

- Romero Gómez C, Hernández Negrín H, Ayala Gutiérrez MDM. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Med Clin (Barc)*. 2023;160:310–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2023.01.003>.
- Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum*. 2022;81:309–14, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221794>.
- White J, Dubey S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A review. *Autoimmun Rev*. 2023;22:103219, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103219>.
- Ford JA, Aleatany Y, Gewurz-Singer O. Therapeutic advances in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2022;34:158–64, <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000873>.
- Celebi Sozener Z, Gorgulu B, Mungan D, Sin BA, Misirligil Z, Aydin O, et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): single-center experience in 18 cases. *World Allergy Organ J*. 2018;11:39, <http://dx.doi.org/10.1186/s40413-018-0217-0>.
- Emmi G, Rossi GM, Urban ML, Silvestri E, Prisco D, Goldoni M, et al. Scheduled rituximab maintenance reduces relapse rate in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:952–4, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211897>.
- Bettiol A, Urban ML, Dagna L, Cottin V, Franceschini F, Del Giacco S, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A European Multicenter Observational Study. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:295–306, <http://dx.doi.org/10.1002/art.41943>.
- Caminati M, Maule M, Bello F, Emmi G. Biologics for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2023;23:36–43, <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0000000000000875>.
- Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006–. Mepolizumab. 2023 Apr 15 [consultado 13 Oct 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>
- Ennis D, Lee JK, Pagnoux C. Mepolizumab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19:617–30, <http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2019.1623875>.
- Menzella F, Ruggiero P, Ghidoni G, Fontana M, Bagnasco D, Livrieri F, et al. Anti-IL5 Therapies for Severe Eosinophilic Asthma: Literature Review and Practical Insights. *J Asthma Allergy*. 2020;13:301–13, <http://dx.doi.org/10.2147/JAA.S258594>.
- Wu Q, Zhang Y, Kong W, Wang X, Yuan L, Zheng R, et al. Which Is the Best Biologic for Nasal Polyps: Dupilumab, Omalizumab, or Mepolizumab? A Network Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183:279–88, <http://dx.doi.org/10.1159/000519228>.
- Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*. 2005;8:19–32, <http://dx.doi.org/10.1093/geront/gnz021>.
- Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci*. 2010;5:69, <http://dx.doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>.
- World Health Organization (WHO). WHO registry network [Internet]. 2020 [consultado 28 May 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network>



16. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5:210, <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.
17. Grudniewicz A, Nelson M, Kuluski K, Lui V, Cunningham HV, Nie XJ, et al. Treatment goal setting for complex patients: protocol for a scoping review. *BMJ Open.* 2016;6:e011869, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011869>.
18. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169:467, <http://dx.doi.org/10.7326/M18-0850>.
19. Nakamura Y, Fukutomi Y, Sekiya K, Kajiwaru K, Kawasaki Y, Fujita N, et al. Low-dose mepolizumab is effective as an add-on therapy for treating long-lasting peripheral neuropathy in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Mod Rheumatol.* 2022;32:387–95, <http://dx.doi.org/10.1093/mr/roab005>.
20. Ueno M, Miyagawa I, Aritomi T, Kimura K, Iwata S, Hanami K, et al. Safety and effectiveness of mepolizumab therapy in remission induction therapy for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a retrospective study. *Arthritis Res Ther.* 2022;24:159, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-022-02845-3>.
21. Higashitani K, Yoshimi R, Sato Y, Watanabe T, Ihata A. Rituximab and mepolizumab combination therapy for glucocorticoid-resistant myocarditis related to eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2022;6:87–92, <http://dx.doi.org/10.1093/mrcr/rxab022>.
22. Kai Y, Yoshikawa M, Matsuda M, Suzuki K, Ohara H, Iguchi N, et al. Improvement of peripheral neuropathy in a patient with antineutrophil cytoplasmic antibody-negative eosinophilic granulomatosis with polyangiitis by additional mepolizumab. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18:14, <http://dx.doi.org/10.1186/s13223-022-00653-7>.
23. Ide H, Shimizu T, Koike Y, Abe K, Shigematsu K, Nishihata S, et al. Development of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis during the clinical course of microscopic polyangiitis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2022;101:e31401, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000031401>.
24. Romano C, Cozzolino D, Sellitto A, Rinaldi L. Management of Severe Asthma in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis with Interleukin-5-Targeted Therapies: Current Status and Report of Two Cases. *Appl Sci.* 2022;12:11535, <http://dx.doi.org/10.3390/app122211535>.
25. Ueno M, Miyagawa I, Kawabe A, Kusaka K, Nakayamada S, Tanaka Y. A patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis successfully weaned from corticosteroids through remission induction therapy with mepolizumab. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2022;6:243–7, <http://dx.doi.org/10.1093/mrcr/rxac017>.
26. Tsurikisawa N, Oshikata C, Watanabe M, Fukuda N, Yamaguchi T, Kiyohara H, et al. Clinical Features of Patients with Active Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Successfully Treated with Mepolizumab. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182:744–56, <http://dx.doi.org/10.1159/000514505>.
27. Ueno M, Miyagawa I, Nakano K, Iwata S, Hanami K, Fukuyo S, et al. Effectiveness and safety of mepolizumab in combination with corticosteroids in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Res Ther.* 2021;23:86, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-021-02462-6>.
28. Mutoh T, Shirai T, Sato H, Fujii H, Ishii T, Harigae H. Multi-targeted therapy for refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis characterized by intracerebral hemorrhage and cardiomyopathy: a case-based review. *Rheumatol Int.* 2022;42:2069–76, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-021-04950-z>.
29. Ushio Y, Wakiya R, Kato M, Kameda T, Nakashima S, Shimada H, et al. Two cases of refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis wherein mepolizumab was effective against pulmonary and ear lesions. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2021;5:327–32, <http://dx.doi.org/10.1080/24725625.2021.1881205>.
30. Canzian A, Venhoff N, Urban ML, Sartorelli S, Ruppert AM, Groh M, et al. Use of Biologics to Treat Relapsing and/or Refractory Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Data From a European Collaborative Study. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73:498–503, <http://dx.doi.org/10.1002/art.41534>.
31. Vultaggio A, Nencini F, Bormioli S, Vivarelli E, Dies L, Rossi O, et al. Low-Dose Mepolizumab Effectiveness in Patients Suffering From Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2020;12:885–93, <http://dx.doi.org/10.4168/aair.2020.12.5.885>.
32. Vergles M, Matković Z, Lalić K, Trkanjec JT, Tudorić N. Mepolizumab as a glucocorticoid-sparing agent in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): is a lower dose sufficient? *J Asthma.* 2021;58:1675–9, <http://dx.doi.org/10.1080/02770903.2020.1827417>.
33. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017;376:1921–32, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1702079>.
34. Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, Mallett S, Yancey SW, Akuthota P, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:2170–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.041>.
35. Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler ME. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1336–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.03.028>.
36. Fijolek J, Radzikowska E. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis - Advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1145257, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2023.1145257>.
37. Liu S, Han L, Liu Y, Yang J, Zhang Y, Li M, et al. Clinical Significance of MPO-ANCA in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Experience From a Longitudinal Chinese Cohort. *Front Immunol.* 2022;13:885198, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.885198>.
38. Pu L, Li GS, Zou YR, Zhang P, Wang L. Clinical Predictors of Outcome in Patients with Anti-neutrophil Cytoplasmic Autoantibody-related Renal Vasculitis: Experiences from a Single-center. *Chin Med J (Engl).* 2017;130:899–905, <http://dx.doi.org/10.4103/0366-6999.204099>.
39. Solans-Laqué R, Rodriguez-Carballeira M, Rios-Blanco JJ, Fraile G, Sáez-Comet L, Martínez-Zapico A, et al. Comparison of the Birmingham Vasculitis Activity Score and the Five-Factor Score to Assess Survival in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Study of 550 Patients From Spain (REVAS Registry). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72:1001–10, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23912>.
40. Yoo J, Kim HJ, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW. Birmingham vasculitis activity score of more than 9.5 at diagnosis is an independent predictor of refractory disease in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Rheum Dis.* 2017;20:1593–605, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13144>.
41. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, Burns S, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19:378–93, <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-023-00958-w>.



42. Villa-Forte A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Postgrad Med.* 2023;135:52–60, <http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2022.2134624>.
43. Afari A, Gabriel A, Gaiki MR. Concurrent Use of Mepolizumab and Rituximab for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis and Multisystem Involvement. *Cureus.* 2020;12:e9242, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.9242>.
44. Tsioulos G, Kounatidis D, Vallianou NG, Koufopoulos N, Katsimbri P, Antoniadou A. Severe eosinophilic granulomatosis with polyangiitis responding to a combination of rituximab and mepolizumab. *Am J Med Sci.* 2023;365:93–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2022.07.007>.
45. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73:1366–83, <http://dx.doi.org/10.1002/art.41773>.
46. Takeuchi H, Kawamura K, Kawasaki T, Oka N. Distinct features of hypereosinophilic syndrome with neuropathy from eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Front Neurol.* 2022;13:1057767, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2022.1057767>.
47. Valent P, Klion AD, Roufosse F, Simon D, Metzgeroth G, Leiferman KM, et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *Allergy.* 2023;78:47–59, <http://dx.doi.org/10.1111/all.15544>.
48. Karanam LSK, Basavraj GK, Papireddy CKR. *Strongyloides stercoralis* Hyper infection Syndrome. *Indian J Surg.* 2021;83:582–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s12262-020-02292-x>.
49. Guntur VP, Manka LA, Denson JL, Dunn RM, Dollin YT, Gill M, et al. Benralizumab as a Steroid-Sparing Treatment Option in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:1186–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.054>.
50. Manka LA, Guntur VP, Denson JL, Dunn RM, Dollin YT, Strand MJ, et al. Efficacy and safety of reslizumab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126:696–701, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anaai.2021.01.035>.
51. Sitek AN, Li JT, Pongdee T. Risks and safety of biologics: A practical guide for allergists. *World Allergy Organ J.* 2023;16:100737, <http://dx.doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100737>.
52. Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:1742–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.033>.
53. Li L, Wang Z, Cui L, Xu Y, Guan K, Zhao B. Anaphylactic risk related to omalizumab, benralizumab, reslizumab, mepolizumab, and dupilumab. *Clin Transl Allergy.* 2021;11:e12038, <http://dx.doi.org/10.1002/ctlt.12038>.