



## Aplicaciones terapéuticas del eculizumab

Therapeutic applications of eculizumab

Natalia Campos-González<sup>1</sup> [orcid.org/0000-0003-0585-0808](https://orcid.org/0000-0003-0585-0808)

Susana Ruiz-Jiménez<sup>1</sup> [orcid.org/0000-0001-5426-2872](https://orcid.org/0000-0001-5426-2872)

Johanna Rodríguez-Jiménez<sup>1</sup> [orcid.org/0000-0002-4495-5728](https://orcid.org/0000-0002-4495-5728)

Luz Chacón-Jiménez<sup>2\*</sup> [orcid.org/0000-0003-2506-0619](https://orcid.org/0000-0003-2506-0619)

1. Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica. San José de Costa Rica, Costa Rica.
2. Investigadora, Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica. San José de Costa Rica, Costa Rica.

Fecha de recepción: Abril 29 – 2021

Fecha de revisión: Marzo 9 - 2022

Fecha de aceptación: Abril 29 - 2022

Campos-González N, Ruiz-Jiménez S, Rodríguez-Jiménez J, Chacón-Jiménez L. Aplicaciones terapéuticas del eculizumab. *Univ. Salud.* 2022; 24(2):184-196. DOI: <https://doi.org/10.22267/rus.222402.271>

### Resumen

**Introducción:** El eculizumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG diseñado para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), en el que su diana farmacológica forma parte del sistema del complemento. Su mecanismo de acción ha permitido implementarlo en el tratamiento de enfermedades huérfanas, como el síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa), trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) y miastenia *gravis*, cuya incidencia, es baja. Asimismo, es viable en el tratamiento de Guillain Barré y el síndrome antifosfolípido catastrófico (CAPS). **Objetivo:** Evidenciar aplicaciones terapéuticas del eculizumab y beneficios más significativos en algunos padecimientos. **Materiales y métodos:** Se realizó búsqueda bibliográfica en el periodo 2010–2021, en bases de datos: *Google Scholar*, *Science Direct*, *PubMed* y *Scielo*, utilizando como palabra clave “eculizumab”. Posteriormente, se afinó la búsqueda utilizando palabras claves asociadas a enfermedades tratadas con este medicamento. **Resultados:** Se identificó el mecanismo de acción del fármaco y su efecto sobre la patogénesis de hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome urémico atípico, miastenia *gravis* generalizada refractaria, trastorno del espectro de la neuromielitis óptica, síndromes antifosfolípidos catastrófico y Guillain-Barré. **Conclusiones:** El eculizumab tiene una alta seguridad y capacidad para tratar y disminuir síntomas de diversas enfermedades que involucran el sistema del complemento.

**Palabras clave:** Eculizumab; activación de complemento; inmunoglobulinas, enfermedades raras. (Fuente: DeCS, Bireme).

### Abstract

**Introduction:** Eculizumab is an IgG type monoclonal antibody designed to treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and its pharmacological target is a member of the complement system. Its mechanism of action has permitted its use in the treatment of orphan diseases such as atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), neuromyelitis optic spectrum disorder (NMOSD), and myasthenia gravis, all of which have a low incidence. Likewise, eculizumab is a viable treatment for Guillain Barré and catastrophic antiphospholipid syndrome (CAS). **Objective:** To describe the therapeutic applications of eculizumab and its most significant benefits in some illnesses. **Materials and methods:** A bibliographic search was carried out during the 2010-2021 period in *Google Scholar*, *Science Direct*, *PubMed* y *Scielo* databases using the keyword eculizumab. Then, the search was refined by using keywords associated with diseases treated with this medication. **Results:** The mechanism of action of the antibody and its effect on the pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, atypical hemolytic uremic syndrome, refractory generalized myasthenia gravis, neuromyelitis optic spectrum disorder, catastrophic antiphospholipid syndrome, and Guillain Barré were identified. **Conclusions:** Eculizumab has high safety and capacity in treating and diminishing symptoms of diverse illnesses, which involve the complement system.

**Keywords:** Eculizumab; complement activation; immunoglobulins; rare diseases. (Source: DeCS, Bireme).

**\*Autor de correspondencia**

Luz Chacón Jiménez  
e-mail: [luz.chacon@ucr.ac.cr](mailto:luz.chacon@ucr.ac.cr)

## Introducción

El eculizumab es un anticuerpo monoclonal de tipo inmunoglobulina G (IgG)<sup>(1)</sup> el primero en su tipo, desarrollado por la compañía *Alexion Pharmaceuticals*. Surge como tratamiento de una enfermedad de muy baja prevalencia: la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Fue registrado como un fármaco huérfano y aprobado de forma acelerada en 2007 por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA)<sup>(2)</sup>.

Este fármaco, conocido comercialmente como Soliris®, actúa bloqueando la proteína C5 del complemento, inhibiendo la activación del sistema de complemento. Sin embargo, su mecanismo de acción y su implementación en el tratamiento de enfermedades huérfanas, como el síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa), el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) y la miastenia *gravis*, al igual que otras enfermedades, es baja<sup>(3)</sup>. Igualmente, es viable en el tratamiento de Guillain-Barré y en el síndrome antifosfolípido catastrófico (CAPS) al disminuir la sintomatología<sup>(4,5)</sup>.

Algunas de las ventajas que posee este medicamento es que no genera inmunogenicidad ni inflamación<sup>(4)</sup>, y en el caso particular de la HPN disminuye la probabilidad de trombosis<sup>(3)</sup>. No obstante, entre sus desventajas se encuentra el aumento en la susceptibilidad a infecciones, como la ocasionada por *Neisseria meningitidis*, razón por la cual requiere la vacunación con mínimo dos semanas de antelación<sup>(4)</sup>. Otra desventaja que se ha encontrado es que no evita la hemólisis extravascular ni trata el fallo en la médula ósea<sup>(3)</sup>.

En cuanto al precio de este medicamento, una dosis de 300mg/30mL tiene un costo aproximado a \$261 USD en Estados Unidos<sup>(6)</sup>. Las dosis que se tienen que administrar a los pacientes son altas y constantes, en promedio cada dos semanas hasta que se indique lo contrario; por tanto, se convierte en un medicamento muy costoso para los sistemas de salud de algunos países<sup>(6)</sup>.

Sin embargo, en países como Argentina<sup>(7)</sup>, Colombia<sup>(8)</sup>, España<sup>(9)</sup> y México<sup>(10,11)</sup> es comercializado y se encuentra presente a nivel privado como respuesta a la necesidad del

tratamiento y mejorar la calidad de vida de pacientes con enfermedades huérfanas como las antes citadas.

Por lo anterior, el objetivo de esta revisión es evidenciar aplicaciones terapéuticas del eculizumab y beneficios más significativos en algunos padecimientos. Esta revisión bibliográfica que expone las ventajas del eculizumab, así como su mecanismo, su síntesis, propiedades farmacocinéticas y aplicaciones terapéuticas en otras enfermedades que se han visto beneficiadas con este medicamento<sup>(2)</sup>.

## Materiales y métodos

El método de recopilación de información se hizo mediante la búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: *Google Académico*, *Pubmed*, *Science Direct* y *Scielo* restringiendo los resultados a artículos publicados desde el 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2021. Se empleó como palabra clave "eculizumab", después de afinar la búsqueda se empleó las palabras clave asociadas a enfermedades tratadas con este fármaco: síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa), trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) y miastenia *gravis*.

Después de revisar los resúmenes, se seleccionaron aquellos artículos que mencionaban la fisiopatología de la enfermedad, los beneficios que el paciente podría recibir al tratarse con eculizumab o bien sus posibles riesgos. Por último, a modo de complemento, se consultaron algunos libros de texto para sustentar conceptos básicos.

## Resultados

En la Tabla 1 se evidencia los resultados obtenidos de la búsqueda sistemática realizada en las bases de datos mencionadas. Se seleccionaron 45 artículos. Después de revisar los resúmenes, se seleccionaron aquellos artículos que mencionaban la fisiopatología de la enfermedad, los beneficios que el paciente podría recibir al tratarse con eculizumab o bien sus posibles riesgos. Por último, a modo de complemento, se consultaron algunos libros de texto para sustentar conceptos básicos.

**Tabla 1.** Resumen de resultados obtenidos de la búsqueda relacionada con “eculizumab” y algunas enfermedades en varias bases de datos

<b>Palabras</b>	<b>Bases</b>	<b>Google Académico</b>	<b>PubMed</b>	<b>Scielo</b>	<b>Science Direct</b>
Ecuzumab		17.200	1 842	35	3.524
Hemoglobinuria paroxística + ecuzumab		297	5	3	37
Paroxismal nocturnal hemoglobinuria + ecuzumab		5.110	408	6	862
Síndrome urémico hemolítico atípico + ecuzumab		316	11	13	53
Uremic hemolytic syndrome + ecuzumab		7.520	773	16	1.297
Miastenia gravis + ecuzumab		1.530	1	0	11
Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica + ecuzumab		26	0	0	3
Neuromyelitis optica spectrum disorders + ecuzumab		1.020	61	0	194
Guillain Barré + ecuzumab		904	17	0	217
Síndrome antifosfolípido catastrófico + ecuzumab		53	0	0	15
Antiphospholipid antibody syndrome + ecuzumab		2.550	10	0	482

## Discusión

Debido a que la diana farmacológica del ecuzumab forma parte del sistema del complemento, es importante discutir previamente cómo se da este proceso inmunológico, sus vías de activación, funciones y qué parte del mismo se ve afectado en ciertas patologías.

### Sistema del complemento

El sistema del complemento es un proceso en cascada compuesto por más de 30 proteínas y glicoproteínas sintetizadas en los hepatocitos, las cuales se designan con la letra C y un número del 1 al 9. Estas proteínas viajan en sangre como proenzimas (forma funcional inactiva) que al activarse funcionan como enzimas proteolíticas; es decir, son capaces de escindir otras proteínas del complemento<sup>(4,5,12)</sup>.

La escisión proteolítica elimina al fragmento inhibidor, al fragmento peptídico resultante se le

designa la letra “a” si es un fragmento pequeño y si es un fragmento grande se le designa con la letra “b”. Los fragmentos “b” se unen al elemento diana mientras que los fragmentos “a” se unen a receptores específicos de diferentes células inmunes que participan en el proceso de inflamación<sup>(5)</sup>.

A continuación, se describe tres vías de activación del complemento, las cuales pueden involucrar elementos del sistema inmune innato o adaptativo<sup>12</sup>.

### Vías de activación del complemento

1. La vía clásica se da tras la unión del complejo antígeno-anticuerpo, que activa la convertasa C3 clásica (C4b+C2a)(4).
2. La vía de las lectinas que se activa cuando la lectina de unión a manosa (MBL) reconoce residuos de manosa en glicoproteínas y carbohidratos presentes en la superficie de algún patógeno. Las células humanas están

recubiertas por residuos de ácido siálico y cuando carecen de este compuesto, la MBL lo reconoce como extraño. En esta vía también se activa la convertasa C3 clásica(5).

3. La vía alterna, por su parte, se activa cuando el C3b (producto de la hidrólisis de C3) forma enlaces covalentes con proteínas o polisacáridos presentes en la superficie del antígeno. El complejo C3b-antígeno se une a la proteína Factor B (C3b-antígeno+Factor B) y por acción de una proteasa plasmática llamada Factor D se convierte en el complejo C3bBb (convertasa C3 de la vía alterna)(5,12).

Tal y como se mencionó anteriormente, el sistema del complemento es un proceso en cascada y el complejo C3bBb funciona también como una enzima proteolítica que descompone más C3 amplificando el proceso porque hay más C3bBb y más C3 para producir más y más moléculas de C3b y C3bBb capaces de unirse a más antígenos(12).

Ahora bien, las moléculas adicionales de C3bBb y C3b forman la convertasa C5 (C3b + Bb + C3b), que se encarga de escindir a la C5 en C5a y C5b. La C5a estimula la inflamación (nótese la designación "a" es una molécula pequeña que puede difundir), mientras la C5b se une a la superficie de la célula diana creando un sitio de unión para los componentes del complejo de ataque a membranas (CAM). El CAM es un canal transmembrana compuesto por múltiples unidades de C9, que provocan la destrucción de la membrana microbiana(12,13,14).

Entre las principales funciones del sistema del complemento están: opsonización y fagocitosis, depuración de inmunocomplejos y tejidos dañados, potenciación de la respuesta inmune humoral, reclutamiento de las células inflamatorias y lisis celular o bacteriana mediada por el CAM. El déficit o descontrol de alguno de los productos del complemento (C3a, C4a, C5a, C3b o C5b-9) puede ocasionar un aumento en la susceptibilidad a infecciones o el riesgo a desarrollar enfermedades autoinmunes(5).

Al aumentar el riesgo de infecciones, se desarrolla una serie de inhibidores dentro del mismo sistema inmune encargados de regular la actividad biológica del sistema del complemento. El inhibidor de C1 (C1Inh) y la proteína de unión a C4b (C4bBP) controlan la vía clásica, la proteína cofactor de

membrana (MCP o CD46) regula la actividad de las tres vías del sistema de complemento, así como el factor acelerador de la degradación (DAF o CD55) y el inhibidor de membrana de lisis reactiva (MIRL o CD59) es otra molécula importante en la regulación del complemento(5,15,16).

Son muchas las patologías que se desarrollan producto de un fallo en la regulación del complemento, sobre todo en la vía de activación alterna. La aparición de lesiones por inflamación local (glomerulopatías), sistémica (enfermedades autoinmunes, sepsis severa, daño tisular por reperfusión) y daño celular por acción del CAM son algunas de las consecuencias(4,16).

### **Mecanismo de acción del eculizumab**

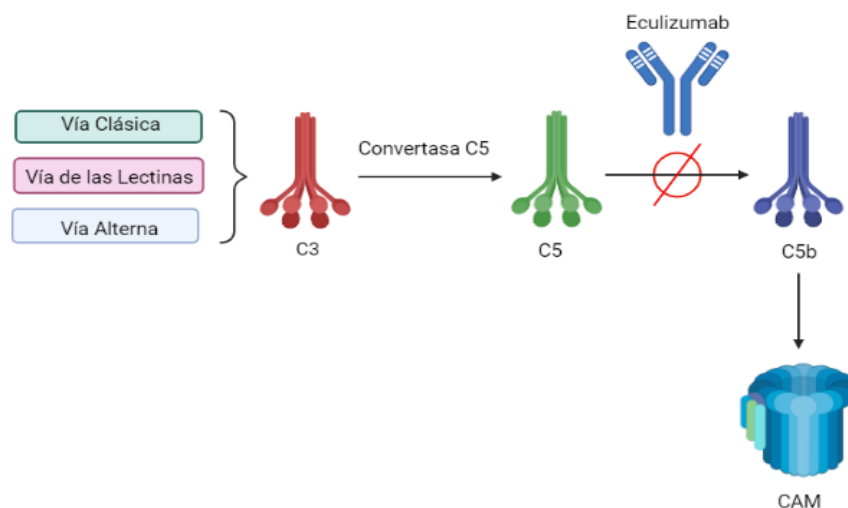
Dado que la proteína C5 es un mediador común en las tres vías del sistema del complemento y que su activación se da en un punto avanzado en la cascada, funciones tan fundamentales como la opsonización y fagocitosis de bacterias; así como la depuración de inmunocomplejos no se ven afectadas, de manera que la C5 se vuelve el blanco terapéutico más viable(4).

Como ya se mencionó anteriormente, el eculizumab es un anticuerpo monoclonal con alta afinidad por la proteína C5, lo que le permite unirse a ésta y evitar que la convertasa de C5 alterna, con su capacidad proteolítica, escinda la C5 en C5a y C5b, productos que estimulan la inflamación y la unión a la superficie de la célula diana creando un sitio de unión para los componentes del CAM; sin embargo, en ciertas patologías esto ocurre en células propias(2,17) (Figura 1).

En resumen, el objetivo terapéutico del eculizumab es evitar un estado permanente o exagerado de inflamación y evitar la lisis de células humanas no dañadas.

### **Síntesis del eculizumab**

El eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado quimérico(13) que consiste en una inmunoglobulina de IgG2 e IgG4(18) del tipo kappa compuesta de regiones constantes humanas y regiones determinantes de complementariedad (CDR) de origen murino, estos últimos en regiones variables humanas de cadena ligera y pesada. Este anticuerpo está integrado por dos cadenas ligeras de 214 aminoácidos y dos cadenas pesadas de 448 aminoácidos(2).



**Figura 1.** Mecanismo de acción del eculizumab. Elaboración propia. Imagen creada con *BioRender*.

Para sintetizar el eculizumab, se produjeron agrupaciones de anticuerpos monoclonales murinos anti-C5 humano que permitieron probar la capacidad que tenían para inhibir la lisis de eritrocitos de pollo, sensibilizados con anticuerpos por el complemento humano. Una vez identificados los candidatos más adecuados, se procedió a clonar, purificar y caracterizar su actividad funcional para identificar los anticuerpos anti-C5<sup>(2)</sup>.

Entre los casi 30 000 hibridomas escaneados, se seleccionó el m5G1.1 mAb (un anticuerpo monoclonal) como el candidato más apto, pues este bloquea tanto la hemólisis mediante el CAM, como la generación de C5a en una proporción molar de anticuerpo C5<sup>(2)</sup>.

### Propiedades farmacocinéticas del eculizumab

La dosis del eculizumab depende del peso del paciente y de la indicación. Por esta razón, es necesario realizar un ajuste de dosis a los pacientes si estos tienen un peso corporal menor de 40 kg. Cabe recalcar que no se han hecho estudios farmacocinéticos en individuos sanos<sup>(18)</sup>, en poblaciones específicas (etnia, grupo etario o sexo) y tampoco en individuos con insuficiencia renal o hepática<sup>(2)</sup>.

### Biotransformación

El medicamento abarca sólo aminoácidos naturales y carece de metabolitos activos y conocidos<sup>(4)</sup>. Los anticuerpos humanos sufren digestión endocítica en las células que se encuentran en el sistema

retículoendotelial<sup>(19)</sup>, y se catabolizan primordialmente por enzimas lisosómicas formando así aminoácidos pequeños y péptidos<sup>(20)</sup>.

### Eliminación

Los anticuerpos monoclonales se eliminan por catabolismo o excreción biliar y no por medio de la orina, debido a que, por ser moléculas grandes, no pueden ser filtradas por los riñones<sup>(18,21)</sup>; excepto por condiciones patológicas como la proteinuria intensa, donde se han determinado concentraciones de eculizumab de hasta 56 µg/mL<sup>(18)</sup>. En caso de que lleguen a filtrarse pequeños fragmentos de anticuerpos, estos normalmente se reabsorben y se metabolizan en el túbulo proximal de la nefrona<sup>(18)</sup>.

La eliminación de anticuerpos IgG por medio de la excreción biliar se da en un porcentaje muy bajo; dado que la eliminación de IgG ocurre mayoritariamente por catabolismo intracelular gracias a la degradación lisosomal de aminoácidos, justo después de su captación, que se realiza por medio de la pinocitosis o endocitosis, ya sea en fase líquida inespecífica o mediada por receptores<sup>(21)</sup>.

Cabe mencionar que no se han realizado ensayos específicos para evaluar las vías de excreción/eliminación hepática, renal, pulmonar ni gastrointestinal del eculizumab<sup>(2,22)</sup>.

### Aplicación terapéutica

El eculizumab fue pionero en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN); sin

embargo, con el paso de los años se ha descubierto que este medicamento también ha sido útil en el tratamiento de otras patologías como el síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa), la glomerulonefritis C3, la preeclampsia con el síndrome HELLP, la miastenia *gravis* generalizada refractaria, el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) y también la anemia hemolítica por crioaglutininas.

Algunas de las enfermedades más relevantes y con mayor cantidad de estudios asociados al uso del eculizumab se describen en detalle a continuación.

*Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)*. Es probablemente la enfermedad que más se asocia al uso terapéutico del eculizumab y entre sus manifestaciones clínicas se encuentra la anemia hemolítica, fallo en la médula ósea y trombofilia<sup>(23)</sup>. Se da por una mutación adquirida en un gen del brazo corto del cromosoma X, el cual codifica para glucosilfosfatidil-inositol (GPI), a partir de la expansión clonal de las células madre mutadas de un clon hematopoyético con la deficiencia en proteínas que normalmente están unidas a la membrana por el GPI<sup>(24)</sup>. Las células provenientes de esta célula madre pueden tener una deficiencia total (tipo III) o parcial (tipo II)<sup>(25)</sup>.

El GPI se encuentra en la membrana y algunos de los factores que se unen a esta molécula son el CD55 y el CD59, encargados de regular el sistema del complemento. Los pacientes con HPN no presentan estos factores, por lo que la actividad del complemento no puede detenerse y en consecuencia presentan hemólisis<sup>(26)</sup>.

La destrucción de los eritrocitos hace que se produzca anemia y que el paciente presente síntomas como fatiga, dolor abdominal, disfagia, disfunción eréctil, disnea, hemoglobinuria y trombosis. El único tratamiento conocido que resulta en la completa recuperación del paciente es el trasplante de médula ósea, pero para este procedimiento se necesita un donante compatible y la supervivencia es de un 50% a 60%<sup>(2)</sup>, por esta razón, este tipo de tratamiento se limita normalmente a pacientes jóvenes y con donadores muy específicos<sup>(26)</sup>.

Alrededor de un 50% de las personas diagnosticadas con esta enfermedad mueren<sup>(26)</sup>, la trombosis es uno de los mayores riesgos, particularmente en venas cerebrales y hepáticas. La expectativa de vida, una

vez diagnosticada es aproximadamente 10 años contrario a 8 años en personas no tratadas<sup>(24)</sup>. Muchos pacientes son dependientes de transfusiones, porque es uno de los principales abordajes que se realizan; sin embargo, este tipo de tratamiento puede resultar contraproducente por los riesgos que representa<sup>(26)</sup>.

El tratamiento con eculizumab disminuye o puede llegar a eliminar la necesidad de transfusiones de sangre<sup>(3)</sup> hasta en un 74%<sup>(27)</sup>; además reduce el riesgo de trombosis. Hasta el momento, este fármaco es el único aprobado por el FDA para el tratamiento de HPN<sup>(3)</sup>; sin embargo, hay estudios de otros medicamentos que se pueden estar desarrollando con el mismo fin. A pesar del uso del fármaco, la anemia y algo de destrucción extravascular va a seguir ocurriendo, porque no son blancos del medicamento y están asociadas a otras deficiencias<sup>(26)</sup>.

Como se mencionó, la hemólisis extravascular en estos pacientes se presenta por el depósito de C3d en los glóbulos rojos y podría ser lo que explica que los pacientes tratados con eculizumab obtengan un examen antiglobulina positivo directo, pero uno de IgG negativo. Además, desarrollan una anemia moderada y un recuento de reticulocitos alto<sup>(28)</sup>.

Por esta razón, es importante que los pacientes que tomen el medicamento sean monitoreados con un recuento de reticulocitos, lactato deshidrogenasa (LDH), recuento completo de glóbulos rojos y un perfil bioquímico semanalmente durante las primeras cuatro semanas y luego una vez al mes<sup>(28)</sup>. Esto se hace de esta manera porque esos son los tiempos en que se administran las dosis.

Se recomienda que el paciente sea tratado con 600 mg de medicamento en las primeras cuatro semanas y luego, se continúe administrando cada dos semanas una dosis de 900 mg. El suero concentrado del medicamento debe ser de 35 µg/mL<sup>(18)</sup>.

Tras la administración del fármaco, se observa una mejoría casi inmediata en los pacientes<sup>(29)</sup>, con una disminución significativa de los niveles de LDH (indicativo de la hemólisis intravascular), además se reducen o eliminan las transfusiones de sangre, se estabilizan los niveles de hemoglobina y mejora la fatiga. Al cabo de dos semanas se pueden alcanzar niveles casi normales en la mayoría de las variables<sup>(25)</sup>.

En resumen, los únicos dos métodos para curar esta enfermedad son el trasplante de médula ósea alogénico y el uso de eculizumab permanentemente<sup>(30)</sup>, por eso, contar con este medicamento es una opción menos invasiva para mejorar la calidad de vida de los pacientes, sin generar efectos secundarios significativos<sup>(23)</sup>.

En cuanto a la seguridad y eficacia de HPN se han hecho estudios para determinar la tolerabilidad y toxicidad del eculizumab, dentro de los cuales se han observado los siguientes efectos adversos: cefalea, nasofaringitis, náuseas, pirexia, mialgia, fatiga, herpes simple<sup>(2)</sup>, infección urinaria, infección respiratoria, sinusitis, infección vírica, trastornos psiquiátricos, insomnio, trastornos del sistema nervioso, mareos, dolor faringolaríngeo, tos, trastornos gastrointestinales, prurito, trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo, dolor de espalda, artralgia, dolor de las extremidades y calambres musculares<sup>(22)</sup>. La mayoría de los efectos se presentan como leves o moderados<sup>(2,4)</sup>, siendo la septicemia meningocócica la más grave<sup>(2)</sup>, e incluso, puede inducir a la muerte.

*Síndrome Urémico Hemolítico Atípico (SUHa)*. Esta es otra enfermedad para la cual el eculizumab fue aprobado. El SUHa se clasifica dentro de las microangiopatías trombóticas (TMA) y su detección es bastante difícil, pues sus síntomas pueden traslaparse con otros de enfermedades relacionadas con esta categoría. Los síntomas incluyen: anemia hemolítica, trombocitopenia no inmune y fallo en órganos. Se da mayoritariamente en niños entre los seis meses y los cinco años, pero también puede darse en adultos, mayoritariamente en mujeres<sup>(3)</sup>.

En sí, lo que ocurre con esta enfermedad es una hiperactivación de la vía alterna del complemento (en la C3 convertasa) y una pérdida en la función de regulación. El C3 se sigue hidrolizando a C3b y esto conlleva a una deposición de C3b en la CAM, lo que produce eventualmente daño tisular<sup>(31)</sup>.

Como se puede observar, el síndrome es causado por defectos en la regulación del sistema del complemento. Estos defectos pueden ser adquiridos, heredados o una mezcla de ambos y lo que producen es la activación crónica e incontrolada del sistema del complemento, por lo cual se desencadena la activación de plaquetas, leucocitos y células endoteliales, además de microangiopatía trombótica sistémica, que afecta a múltiples órganos como el

sistema nervioso central, riñones, corazón y tracto gastrointestinal (TGI)<sup>(32)</sup>.

Antes de que se descubriera que el eculizumab podía tratar el SUHa, el rango de mortalidad era muy alto (33% a 40%) durante las primeras manifestaciones clínicas<sup>(32)</sup>. Los pacientes llegaban hasta la etapa final de enfermedad renal y el tratamiento incluía infusiones de plasma<sup>(33)</sup>, que, si bien ayudaban a mantener los niveles de plaquetas y LDH, la desregulación del complemento y la microangiopatía trombótica se mantenían, haciendo que la cura no fuera del todo exitosa<sup>(32)</sup>. Además, después del primer año de tratamiento con plasma, se generaba daño renal permanente, una progresión en la enfermedad renal terminal o muerte<sup>(32)</sup>.

Una vez que los pacientes inician el tratamiento con eculizumab, se puede observar que los niveles de hemólisis disminuyen (medidos por LDH), el recuento de plaquetas aumenta y la creatinina disminuye y después de una semana, es posible que el paciente deje la terapia con plasma. Esto se termina de confirmar cuando después de 20 días, los niveles de hemólisis y plaquetas están normales y la creatinina se acerca mucho a la normalidad<sup>(33)</sup>.

La remisión clínica se da después de 60 días de tratamiento con el fármaco<sup>(33)</sup>. Se recomienda que la concentración de suero sea de 50 a 100 µg/mL<sup>(25)</sup>, además de una dosis de 900 mg semanalmente durante el primer mes y luego, a la quinta semana, la dosis debe ser de 1200 mg y continúa cada dos semanas<sup>(6)</sup>. Cabe señalar que la dosis de este medicamento es más alta para los pacientes con SUHa que para los pacientes con HPN.

Las pruebas que se han realizado, demuestran que la inhibición del complemento terminal mejora la función renal, aun en aquellos pacientes donde su función renal estaba seriamente comprometida por la transferencia de plasma. Entre más rápido se intervenga al paciente con el eculizumab, mayores beneficios podrá tener y revertir el daño en órganos<sup>(32)</sup>.

También se demostró que el uso de eculizumab aumenta la tasa de filtración glomerular (TFG) estimada. Por esta razón, los pacientes eran eximidos de la diálisis, lo que significó un notable aumento en su calidad de vida. Es válido agregar que no se han observado acumulaciones de desechos tóxicos ni

infecciones relacionadas con las aplicaciones de este medicamento, lo cual revela que su uso es seguro<sup>(32)</sup>.

La tolerabilidad del eculizumab es satisfactoria y se han reportado pocos casos de efectos adversos graves relacionados con el tratamiento. Algunos de estos pocos efectos son la hipertensión maligna, hipertensión severa, bacteriuria asintomática, infección por influenza, peritonitis, esclerosis venosa en el punto de infusión y fiebre<sup>(34)</sup>.

El SUHa es una de las enfermedades más tratadas con eculizumab; razón por la cual se han hecho pruebas clínicas suficientes que comprueban su seguridad a largo plazo. Estos estudios se realizaron tanto en pacientes pediátricos como con adultos tratados con eculizumab durante los primeros cinco años del registro hasta enero del 2017<sup>(35)</sup>.

El grupo control (pacientes no tratados con eculizumab) presentaron infecciones severas a diferencia de los que recibieron la droga, esto en pacientes pediátricos; sin embargo, no hubo nuevos descubrimientos en cuanto seguridad y se probó un riesgo-beneficio positivo<sup>(35)</sup>.

Otros estudios afirman que el uso del eculizumab por un período corto es más seguro y efectivo y concluyen que extender las dosis del medicamento puede exceder la dosis terapéutica en sangre<sup>(36)</sup>. También se hicieron estudios aplicados exclusivamente a pacientes pediátricos, los cuales arrojaron resultados excelentes, pues no había tanta aparición de efectos secundarios<sup>(37)</sup>.

*Miastenia gravis generalizada refractaria.* Otra de las enfermedades en las que Soliris® ha resultado efectivo. La enfermedad generalizada es una transmisión sináptica neuromuscular autoinmune crónica mediada por un anticuerpo y su incidencia, al igual que las otras enfermedades, es baja.

Esta patología se caracteriza por una debilidad en los músculos y fatiga que son causadas porque los anticuerpos están dirigidos a los receptores del músculo esquelético y las proteínas de las uniones neuromusculares. Otros síntomas son la dificultad para hablar, tragar o masticar, falta de aire, caída de uno o ambos párpados y visión borrosa<sup>(3)</sup>.

A nivel inmune, las personas que padecen de esta enfermedad tienen anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChR), los cuales se pueden unir a

factores que inducen la CAM, lo cual genera el daño en las membranas de los músculos y afecta la neurotransmisión<sup>(3)</sup>.

Los tratamientos que se usan normalmente son los inhibidores de acetilcolinesterasa, como transfusiones de plasma o inmunoglobulinas intravenosas, terapia inmunosupresora (con corticosteroides, ciclosporina, entre otros) y timentomía. Sin embargo, estos tratamientos no mejoran la calidad de vida de estos pacientes de forma significativa, en especial para las personas con alguna resistencia al tratamiento que requieren terapias más agresivas para las crisis que pueden resultar en su muerte<sup>(3)</sup>.

Como se puede observar, no se contaba con un tratamiento efectivo hasta que se utilizó el eculizumab. La dosis recomendada es de 900 mg cada semana por cuatro semanas en la fase inicial y luego 1200 mg cada dos semanas hasta que el médico lo indique en la fase de mantenimiento<sup>(3)</sup>.

Con respecto a la seguridad y eficacia del medicamento para esta enfermedad, los pacientes evaluados no presentaron adversidades ni registros de infecciones; por el contrario, se observó una notoria reducción en la sintomatología, lo cual reafirma la eficacia del medicamento<sup>(38)</sup>.

*Trastorno del Espectro de la Neuromielitis Óptica (TENMO).* Esta es una enfermedad autoinmune que afecta el sistema nervioso central (desmielinizándolo) y puede llegar a atentar contra la vida del paciente. Se descubrió que la enfermedad es producto de un auto anticuerpo IgG autorreactivo específico que es dirigido contra el canal de agua de la acuaporina 4 (AQP4) en el suero de unas 75% a 90% de los pacientes<sup>(39)</sup>.

Los pacientes con TENMO sufren ataques de neuritis y/o mielitis óptica que puede llegar a incapacitar al paciente y aunque existe cura, el problema radica en que no todas las personas llegan a experimentar una recuperación completa pues tienen la posibilidad de recaídas<sup>(39)</sup>.

Algunos estudios aseguran que esta enfermedad se presenta en personas de cualquier edad, pero es más común a partir de los 40 años. Las personas no caucásicas son las más afectadas y las recaídas se dan con mayor frecuencia en pacientes femeninas<sup>(39)</sup>.



A lo largo de los años, esta enfermedad ha ido evolucionando en su diagnóstico y detección. Anteriormente se creía que era una variación de la esclerosis múltiple, ahora es posible reconocerla como una entidad clínica separada, lo cual ha permitido que su tratamiento y detección sean más fáciles y favorables para los pacientes que la sufren, pues como en todas las enfermedades, la detección temprana es algo vital<sup>(39)</sup>.

El eculizumab ha sido el primer tratamiento aprobado para tratar esta enfermedad. Es importante agregar que el uso de este medicamento ha disminuido el tiempo en los hospitales y las recaídas; por tanto, ha contribuido en forma significativa a mejorar la calidad de vida de los pacientes<sup>(39)</sup>.

*Síndrome de Guillain Barré (SGB)*. Es una polineuropatía inflamatoria autoinmune que suele ser antecedida por una infección viral, bacteriana e incluso se ha relacionado con algunas inmunizaciones. Entre los agentes infecciosos más comunes están el virus del Chikungunya, la influenza, Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), poliovirus circulante tipo 3, citomegalovirus, el virus de *Epstein Barr*, recientemente el SARS-CoV-2 y bacterias como la *Mycoplasma pneumoniae* y la *Campylobacter jejuni*<sup>(40,41)</sup>. Los estudios electrofisiológicos permiten distinguir varios subtipos; entre los más comunes se encuentran: la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA), la neuropatía axonal motora aguda (NAMA) y la neuropatía axonal sensitivo-motora aguda (NASMA)<sup>(42)</sup>.

Los síntomas del SGB pueden empeorar rápida y abruptamente, porque, así como pueden presentarse en tres o cuatro semanas, también pueden desarrollarse en cuestión de horas o días. Comúnmente la debilidad y parálisis muscular inicia en piernas y se disemina a los brazos (parálisis ascendente)<sup>(40)</sup>.

Generalmente, los primeros síntomas son entumecimiento y debilidad muscular, después puede haber pérdida de reflejos, movimientos descoordinados y en los casos más graves, el paciente puede presentar parálisis total, problemas respiratorios y cardíacos. Afortunadamente, la mayoría de pacientes logra recuperarse de casos graves por medio de fisioterapia y tratamiento que consta principalmente de inmunoglobulinas intravenosas y plasmaféresis<sup>(40,43)</sup>.

El mecanismo inmunológico por el cual se activa el SGB es el mimetismo molecular que existe entre los gangliósidos presentes en los nervios periféricos y los antígenos microbianos. Los gangliósidos son glicoesfingolípidos con residuos de ácidos siálico, que se encuentran en la superficie de la membrana aportando protección y estabilidad al axón-mielina y actúan también como receptores funcionales de proteínas presentes en las vainas de mielina<sup>(40,44)</sup>.

Ahora bien, ese parecido estructural entre los gangliósidos y los antígenos microbianos produce una respuesta inmune cruzada. Los anticuerpos antes producidos para atacar la infección actúan ahora contra los gangliósidos presentes en los nervios periféricos, activando el complemento y provocando la degeneración axonal en los nodos de *Ranvier*, en el caso de la variante NAMA y la destrucción de las vainas de mielina, en la variante PDIA, en donde las células *Schwann* son el antígeno blanco para estos auto anticuerpos<sup>(42,45)</sup>.

Dado que la respuesta inmune cruzada en el SGB conlleva a la activación del complemento y por tanto a la activación del CAM, que es justamente lo que inhibe el eculizumab, es recomendable realizar más estudios con el objetivo de investigar si la adición del eculizumab al tratamiento convencional para pacientes con SGB, disminuye sus síntomas, tal y como se describe en el artículo "*Safety and eficacia of eculizumab in Guillain-Barré syndrome: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial*" estudio realizado en 13 hospitales de Japón<sup>(45)</sup>.

*Síndrome Antifosfolípido Catastrófico (CAPS)*. También denominado como "Síndrome de *Asherson*"<sup>(46)</sup>, es una enfermedad autoinmune rara y poco común que se ha descrito como una manifestación grave del síndrome antifosfolípido (SAF) que cursa con falla multiorgánica<sup>(47)</sup> secundaria a la aparición de trombosis microvascular en distintos órganos, en menos de una semana<sup>(48)</sup>.

La enfermedad se presenta en menos del 1% de los casos de SAF<sup>(46,49)</sup>. Esta afección es una situación médica urgente que requiere de seguimiento y tratamiento temprano<sup>(46)</sup>. El CAPS se manifiesta en un 70% de los casos en mujeres, también se ha observado en pacientes de edad avanzada y recién nacidos<sup>(47,50)</sup>.

La patogenia del CAPS no se comprende por completo<sup>(46,50)</sup>, pero dentro de las teorías propuestas

se encuentra la del mimetismo molecular, que ocurre después de la infección con microorganismos que presentan similitud estructural de sus péptidos con los del hospedero. A nivel inmunológico, en las personas que padecen esta enfermedad, los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) se unen a las superficies de los fosfolípidos por medio de proteínas intermediarias de unión a lípidos<sup>(50)</sup>, como anti-β2-glicoproteína I (GP1)<sup>(46)</sup>. El complejo proceso implica la activación del receptor 4 tipo *Toll* (TLR-4), que induce una tormenta de citoquinas<sup>(46)</sup>, seguido por la activación de células endoteliales, plaquetas, monocitos, células trofoblásticas y neutrófilos con implicaciones protrombóticas<sup>(49)</sup>.

Se ha demostrado que los aPL tienen la capacidad de inducir un estado de hipercoagulabilidad por medio de distintos mecanismos de acción, dentro de los que se encuentra la activación del complemento, el cual, a su vez, juega un papel importante en la patogenia de varias microangiopatías trombóticas<sup>(51)</sup>.

Según los expertos, los pacientes con esta afección deben ser tratados con anticoagulantes y corticosteroides, para lo cual se considera el uso adicional de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) o intercambio de plasma (plasmaféresis). No obstante, existen informes de casos en pacientes con CAPS persistente y que, a pesar del tratamiento triple, no presentan mejoras<sup>(49)</sup>.

Por su parte, el empleo del eculizumab como inhibidor del complemento para la intervención del CAPS, ha mostrado prever eficientemente la progresión hacia la tormenta micro trombótica<sup>(51)</sup>. No obstante, es importante evaluar sus posibles efectos secundarios<sup>(52)</sup>.

### **Administración del eculizumab**

El eculizumab fue diseñado para administrarse por vía intravenosa (IV). Una recomendación importante es dejarlo alcanzar la temperatura ambiente previo a su administración y no inyectar como bolo IV. La infusión en adultos debe darse en 35 minutos, sin sobrepasar las dos horas y de una a cuatro horas en pacientes pediátricos. Es recomendable también que se lleve a cabo la monitorización del paciente por al menos una hora después de haber terminado con la infusión, debido a que, como todo medicamento intravenoso, puede generar una reacción<sup>(6)</sup>.

### **Seguridad y eficacia**

El eculizumab, al igual que todos los fármacos que han salido al mercado, fue aprobado con los respectivos ensayos clínicos<sup>(35)</sup>; pero como bien se sabe, siempre pueden presentar efectos adversos y aspectos que cuidar, como las infecciones. Sin embargo, el eculizumab es muy bien tolerado y el beneficio que aporta a los pacientes ante las enfermedades descritas es mayor que el riesgo<sup>(53)</sup>.

Este fármaco tiene una menor resistencia ante ciertos microorganismos debido a su capacidad de bloquear una parte del sistema inmunitario; pero la vulnerabilidad a infecciones aumenta y el riesgo se eleva particularmente ante la bacteria denominada *N. meningitidis*<sup>(35)</sup>; de ahí la necesidad de aplicar la vacuna contra dicha bacteria, al menos dos semanas antes de comenzar el tratamiento con eculizumab. También es importante que se proceda a la revacunación de manera constante para evitar complicaciones<sup>(50)</sup>.

El eculizumab también fue evaluado en la prevención del rechazo renal agudo por anticuerpos. Su seguridad fue medida durante todo el proceso, monitoreando de cerca a cada paciente y observando si había efectos adversos considerables a causa del tratamiento o problemas mucho más serios.

En primera instancia se lleva a cabo una desensibilización previa al trasplante en pacientes donantes de riñón. La mitad de las personas evaluadas recibieron eculizumab después de haberse realizado el trasplante y se notó una diferencia un tanto marcada con la aplicación del medicamento, lo cual confirma que su uso es una buena opción en este tipo de pacientes<sup>(54)</sup>.

De acuerdo con lo mencionado anteriormente con relación a su seguridad en secciones previas y de acuerdo con el amplio periodo de farmacovigilancia al que ha sido sometido (alrededor de 10 años), se ha comprobado que el eculizumab es un medicamento seguro y eficaz, con resultados prometedores para el tratamiento de enfermedades raras y tal vez, por qué no, para enfermedades no tan raras.

### **Alcance del medicamento en Latinoamérica**

La incidencia de estas enfermedades a nivel mundial es muy baja. Por ejemplo, la HPN se presenta de 2-6 personas por 1 000 000 de habitantes y se ha asociado a personas mayoritariamente del sudeste asiático<sup>(23)</sup>. En el caso del SUHa, se ha realizado

estudios en Europa y Norteamérica con una incidencia de 0,11 casos por 1 000 000 y 1-2 casos por 1 000 000, respectivamente<sup>(34)</sup>. En América Latina la incidencia es mayor (5% a 10%)<sup>(55)</sup>; pero, aun así, sigue siendo una enfermedad que afecta a un porcentaje muy bajo de la población total de un país.

Un aspecto digno de valorar es el alto costo que conlleva un tratamiento con Soliris<sup>®</sup>, detalle que dificulta su adquisición por los servicios de salud pública<sup>(56)</sup>. Sin embargo, algunos documentos revelan que en Colombia y otros países latinoamericanos sí se ha aprobado el uso y adquisición de este medicamento<sup>(10,11)</sup>.

### Conclusiones

Existen numerosas enfermedades huérfanas que tienen como base patológica el sistema del complemento, el cual es blanco de la acción terapéutica del eculizumab; razón por la cual, este medicamento contiene un gran potencial para el manejo y tratamiento de dichas enfermedades como se ha demostrado en esta revisión bibliográfica.

Es interesante que la revisión sistemática de un fármaco como el eculizumab, que fue diseñado para el tratamiento de la HPN, permitió evidenciar también el alcance que tiene en otras patologías. Por esta razón, la información sobre su seguridad, eficacia y aplicación en diferentes enfermedades, puede ser de utilidad en la toma de decisiones farmacológicas pues se convierte en una nueva alternativa terapéutica.

Es importante que se mantenga su investigación en el campo clínico y en ensayos que demuestren su seguridad y eficacia, con el objetivo de abordar a fondo la problemática de las enfermedades huérfanas, pues se convierte en una nueva alternativa terapéutica que puede mejorar la calidad de vida de muchos pacientes, objetivo principal de los medicamentos.

### Referencias

1. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2011; 6(1):60. DOI: 10.1186/1750-1172-6-60.
2. Francesc J. Eculizumab: farmacología clínica. *Elsevier* [Internet]. 2012; 13(2):21-4. Disponible en: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=X0025775312925473&r=4>

3. Dhillon S. Eculizumab: A Review in Generalized Myasthenia Gravis. *Drugs* [Internet]. 2018; 78(3):367-76. DOI: 10.1007/s40265-018-0875-9.
4. Brodsky AL. Eculizumab. *Hematología* [Internet]. 2013; 17(3):276-84. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/Vol%2017n3-Eculizumab.pdf>
5. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. *Inmunología de Kuby*. 6th ed. Mexico: McGraw-Hill; 2014. Disponible en: <http://www.fmvz.uat.edu.mx/Libros%20digitales/Inmunologia%20CC%81a%20-%20%20Kuby.pdf>
6. Lexicomp. Eculizumab: Drug information [Internet]. UpToDate. 2020 [citado el 23 de septiembre de 2020]. Disponible en: [https://www.google.com/url?q=https://www.uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/eculizumab-drug-information?search%3Deculizumab%26source%3Dpanel\\_search\\_result%26selectedTitle%3D1~60%26usage\\_type%3Dpanel%26kp\\_tab%3Ddrug\\_general%26display\\_rank%3D1&sa=D&ust=1601321160529000&usq=AFQjCNGoWySxSZv7JuH3PMRVfJAKRJ-SZA](https://www.google.com/url?q=https://www.uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/eculizumab-drug-information?search%3Deculizumab%26source%3Dpanel_search_result%26selectedTitle%3D1~60%26usage_type%3Dpanel%26kp_tab%3Ddrug_general%26display_rank%3D1&sa=D&ust=1601321160529000&usq=AFQjCNGoWySxSZv7JuH3PMRVfJAKRJ-SZA)
7. Cicora F, Roberti J, Mos F, Paz M. Utilización de Eculizumab en un receptor de transplante renal con altos títulos de anticuerpos preformados anti-HLA donante específico. *Rev Nefrol Dialisis Transpl* [Internet]. 2013 [citado 2022 Mar 22]; 33(2):92-6. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/5642/564261724005.pdf>
8. Nieto J, Zuluaga M, Bello D. Trasplante renal exitoso con protocolo de eculizumab, timoglobulina, tacrolimus, micofenolato y esteroides en paciente con síndrome hemolítico urémico atípico sin mutación identificada. *NefroPlus* [Internet]. 2018 [citado 2022 Mar 22]; 10(2):63-7. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-trasplante-renal-exitoso-con-protocolo-articulo-X1888970018633870>
9. López M, Morado M, Gaya A, Alonso D, Ojeda E, Muñoz J, et al. Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna con eculizumab: experiencia en España. *Med Clin* [Internet]. 2011 [citado 2022 Mar 22]; 137(1):8-13. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775310009991>
10. Comisión Revisora: Sala Especializada de Moléculas nuevas, nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos, ACTA No. 18 DE 2018 [Internet]. Invima. 2022. Disponible en: <https://img.lalr.co/cms/2022/01/28104555/Acta-No.-01-de-2022-SEMNNIMB-Segunda-parte.pdf>
11. Consejo de Salubridad General. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud: Comité Técnico Específico de Medicamentos Evolución del Proceso del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Período 24-04-2019 al 11-06-19 [Internet]. Gobierno de México; [citado 2021 Mar 9]. Disponible en: [http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/evaluacion-proceso/2019/evo\\_proc\\_med\\_24\\_04\\_2019.pdf](http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/evaluacion-proceso/2019/evo_proc_med_24_04_2019.pdf)
12. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Effector Mechanisms of Humoral Immunity: Elimination of Extracellular Microbes and Toxins, Effector Mechanisms of Humoral Immunity: Elimination of Extracellular Microbes and Toxins. En: *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System* [Internet]. 6th ed. Philadelphia (USA): Elsevier; 2020 [citado 2020 Sep 22]. Disponible en: <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/#!/content/book/3-s2.0-B9780323549431000088>

13. Patriquin CJ, Kuo KHM. Eculizumab and Beyond: The Past, Present, and Future of Complement Therapeutics. *Transfus Med Rev* [Internet]. 2019; 33(4):256-65. DOI: 10.1016/j.tmr.2019.09.004.
14. Teirilä L, Heikkinen-Eloranta J, Kotimaa J, Meri S, Lokki AI. Regulation of the complement system and immunological tolerance in pregnancy. *Semin Immunol* [Internet]. 2019 Oct 1; 45:101337. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101337.
15. Ricklin D, Barratt-Due A, Mollnes TE. Complement in clinical medicine: Clinical trials, case reports and therapy monitoring. *Mol Immunol* [Internet]. 2017 Sep 1; 89:10-21. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.05.013.
16. Atkinson JP, Du Clos TW, Mold C, Kulkarni H, Hourcade D, Wu X. 21 - The Human Complement System: Basic Concepts and Clinical Relevance. En: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM, editores. *Clinical Immunology* [Internet]. 5th ed. London (UK): Elsevier; 2019 [citado 2020 Sep 20]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702068966000211>
17. Cañado RD, Araújo A da S, Sandes AF, Arrais C, Lobo CL de C, Figueiredo MS, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 2020 Jul 6 [citado 2020 Sep 21]; 43(3):341-8. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137920300791>
18. Wijnsma KL, ter Heine R, Moes DJAR, Langemeijer S, Schols SEM, Volokhina EB, et al. Pharmacology, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Eculizumab, and Possibilities for an Individualized Approach to Eculizumab. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2019 Jul 1; 58(7):859-74. DOI: 10.1007/s40262-019-00742-8.
19. Rosa SH. Monitorización farmacocinética de anticuerpos monoclonales [Tesis de Grado]. España: Universidad de Sevilla; 2016. Disponible en: [https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/48726/Sonia\\_Heras\\_Rosa\\_TFG.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/48726/Sonia_Heras_Rosa_TFG.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
20. Araya AR. Efecto de la Alteridad de los Anticuerpos Equinos Sobre la Farmacocinética de los Antivenenos Ofídicos [Tesis de Grado]. Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2011. Disponible en: <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/bitstream/123456789/1751/1/33204.pdf>
21. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol* [Internet]. 2017; 6(9):576-88. DOI: 10.1002/psp4.12224.
22. Ministerio de Sanidad. FICHA TECNICA SOLIRIS® 300 mg CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2012 [citado 2020 Sep 28]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07393001/FT\\_07393001.html#5-2-propiedades-farmacocin-ticas](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07393001/FT_07393001.html#5-2-propiedades-farmacocin-ticas)
23. Risitano AM, Marotta S. Toward complement inhibition 2.0: Next generation anticomplement agents for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* [Internet]. 2018; 93(4):564-77. DOI: 10.1002/ajh.25016.
24. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2016 Dec 2; 2016(1):208-16. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.208.
25. McKeage K. Eculizumab: a review of its use in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Drugs* [Internet]. 2011 Dec 3; 71(17):2327-45. DOI: 10.2165/11208300-000000000-00000.
26. Parker CJ, Kar S, Kirkpatrick P. Eculizumab. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2007 Jul 1; 6(7):515-6. DOI: 10.1038/nrd2369.
27. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* [Internet]. 2011 Jun 23; 117(25):6786-92. DOI: 10.1182/blood-2011-02-333997.
28. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* [Internet]. el 2014 Oct 30; 124(18):2804-11. DOI: 10.1182/blood-2014-02-522128.
29. Al-Ani F, Chin-Yee I, Lazo-Langner A. Eculizumab in the management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: patient selection and special considerations. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2016 Aug 1; 12:1161-70. DOI: 10.2147/TCRM.S96720.
30. García-Rojas VA, Mora-Hernández GA. Hemoglobinuria paroxística nocturna. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* [Internet]. 2016 [citado 2020 Sep 29]; 73(620):659-64. Disponible en: <http://revistamedicacr.com/index.php/rmcr/article/view/101>
31. Sridharan M, Go RS, Willrich MAV. Atypical hemolytic uremic syndrome: Review of clinical presentation, diagnosis and management. *J Immunol Methods* [Internet]. 2018 Oct 1; 461:15-22. DOI: 10.1016/j.jim.2018.07.006.
32. Legendre CM, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Jun 6; 368(23):2169-81. DOI: 10.1056/NEJMoa1208981.
33. Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Jan 29; 360(5):544-6. DOI: 10.1056/NEJMc0809959.
34. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyó JM, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología* [Internet]. 2013 Jan 1; 33(1):27-45. DOI: 10.1016/j.nefro.2015.07.005.
35. Rondeau E, Cataland SR, Al-Dakkak I, Miller B, Webb NJA, Landau D. Eculizumab Safety: Five-Year Experience From the Global Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Registry. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2019 Nov 1; 4(11):1568-76. DOI: 10.1016/j.ekir.2019.07.016.
36. Wijnsma KL, Duineveld C, Volokhina EB, van den Heuvel LP, van de Kar NCAJ, Wetzels JFM. Safety and effectiveness of restrictive eculizumab treatment in atypical haemolytic uremic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2018 Apr 1; 33(4):635-45. DOI: 10.1093/ndt/gfx196.
37. Covarrubias-San Martín P. Utilización de eculizumab (Soliris®) en pacientes adultos y pediátricos [Tesis de Grado]. Universidad Complutense; 2018. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/PAULINA%20SALOME%20COVARRUBIAS%20SAN%20MARTIN.pdf>
38. Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn R, Illa I, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* [Internet]. 2019 [citado 2021 Mar 18]; 60(1):14-24. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mus.26447>

39. Frampton JE. Eculizumab: A Review in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Drugs* [Internet]. 2020 May; 80(7):719-27. DOI: 10.1007/s40265-020-01297-w.
40. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Chapman J, Shoenfeld Y. Infections as a Cause of Guillain-Barré Syndrome. En: *Infection and Autoimmunity* [Internet]. 2nd ed. Elsevier; 2015 [citado 2021 Feb 17]. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444632692000532>
41. Winer JB. Guillain Barré syndrome. *Mol Pathol* [Internet]. 2001 Dec; 54(6):381-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11724912/>
42. de la O-Peña D, Robles-Figueroa M, Chávez-Peña Q, Bedolla-Barajas M. Características del síndrome de Guillain-Barré en adultos: resultados de un hospital universitario. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2015 ;53(6):678-85. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2015/im156c.pdf>
43. Berciano J. Axonal pathology in early stages of Guillain-Barré syndrome. *Neurología (English Edition)* [Internet]. 2020 Aug 20 [citado 2021 Feb 18]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173580820301553>
44. Frey SL, Lee KYC. Number of Sialic Acid Residues in Ganglioside Headgroup Affects Interactions with Neighboring Lipids. *Biophys J* [Internet]. 17 de septiembre de 2013;105(6):1421-31. DOI: 10.1016/j.bpj.2013.07.051.
45. Misawa S, Kuwabara S, Sato Y, Yamaguchi N, Nagashima K, Katayama K, et al. Safety and efficacy of eculizumab in Guillain-Barré syndrome: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 Jun 1; 17(6):519-29. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30114-5.
46. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Macias-Diaz S, Vazquez de Lara F, Etchegaray-Morales I, Galvez-Romero JL, et al. The role of infectious diseases in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2015 Nov 1; 14(11):1066-71. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.07.009.
47. Guerra N, Zuniga M, Lopez J, Arenas L, Garcia J. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Acta Colomb Cuid Intensivo* [Internet]. 2019 Jun 26; 19(3):154-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0122726219300205?via%3Dihub>
48. Sierra Merlano RM, Rocha Reyes E, Moreno Grau Á. Síndrome antifosfolípido catastrófico (síndrome de asherson): presentación de un caso probable. *Rev Cienc Bioméd* [Internet]. 2020 Nov 19; 7(1):112-6. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7648235>
49. Kazzaz NM, McCune WJ, Knight JS. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2016 May; 28(3):218-27. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000269.
50. Ignasi P, Ricard C. Síndrome Antifosfolíídico Catastrófico. *Rev Fac Cienc Méd Univ Cuenca* [Internet]. 2016 Dec; 34(3):76-87. Disponible en: <https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/medicina/article/view/1231>
51. Tinti MG, Carnevale V, Inglese M, Molinaro F, Bernal M, Migliore A, et al. Eculizumab in refractory catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report and systematic review of the literature. *Clin Exp Med* [Internet]. 2019 Aug; 19(3):281-8. DOI: 10.1007/s10238-019-00565-8.
52. Yelnik CM, Miranda S, Mékinian A, Lazaro E, Quéménéur T, Provot F, et al. Patients with refractory catastrophic antiphospholipid syndrome respond inconsistently to eculizumab. *Blood* [Internet]. 2020 Nov 19; 136(21):2473-7. DOI: 10.1182/blood.2020007499.
53. Zhang R, Zhou M, Qi J, Miao W, Zhang Z, Depei W, et al. Efficacy and Safety of Eculizumab in the Treatment of Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [citado 2021 Mar 18]; 11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.564647/full>
54. Marks WH, Mamode N, Montgomery RA, Stegall MD, Ratner LE, Cornell LD, et al. Safety and efficacy of eculizumab in the prevention of antibody-mediated rejection in living-donor kidney transplant recipients requiring desensitization therapy: A randomized trial. *Am J Transplant* [Internet]. 2019; 19(10):2876-88. DOI: 10.1111/ajt.15364.
55. Saborío IE, Durán M, Villalobos D. Síndrome urémico hemolítico en pediatría. *Rev Méd Sinerg* [Internet]. 2019; 4(4):55-66. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/208>
56. Glassman A. A \$400,000 Drug and Why It Matters for Global Health. Center For Global Development. [actualizado 2012 Sep 25, citado 2022 Mar 24]. Disponible en: <https://www.cgdev.org/blog/400000-drug-and-why-it-matters-global-health>