



Aplicaciones terapéuticas del eculizumab

Therapeutic applications of eculizumab

Natalia Campos-González¹ orcid.org/0000-0003-0585-0808

Susana Ruiz-Jiménez¹ orcid.org/0000-0001-5426-2872

Johanna Rodríguez-Jiménez¹ orcid.org/0000-0002-4495-5728

Luz Chacón-Jiménez^{2*} 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* and *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

personas por 1 000 000 de habitantes y se ha asociado a personas mayoritariamente del sudeste asiático⁽²³⁾. 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⁽³⁴⁾. En América Latina la incidencia es mayor (5% a 10%)⁽⁵⁵⁾; 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[®], detalle que dificulta su adquisición por los servicios de salud pública⁽⁵⁶⁾. Sin embargo, algunos documentos revelan que en Colombia y otros países latinoamericanos sí se ha aprobado el uso y adquisición de este medicamento^(10,11).

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

- 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.
- Francisc 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>
- Dhillon S. Eculizumab: A Review in Generalized Myasthenia Gravis. *Drugs* [Internet]. 2018; 78(3):367-76. DOI: 10.1007/s40265-018-0875-9.
- Brodsky AL. Eculizumab. *Hematología* [Internet]. 2013; 17(3):276-84. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/Vol%2017n3-Eculizumab.pdf>
- 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/Inmunol%20og%81a%20-%20%20%20Kuby.pdf>
- Lexicomp. Eculizumab: Drug information [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 2020 Sep 23]. 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
- Cicora F, Roberti J, Mos F, Paz M. Utilización de Eculizumab en un receptor de trasplante 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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]. Mexico: Gobierno de México; 2020 [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
- 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://iucat.iu.edu/iupuc/17489328>
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. Cançado 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
 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
 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 haemoglobinuria. *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]. 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, Licht C, 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 hemolytic 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]. 2013 Sep 17; 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.000000000000269.
50. Ignasi P, Ricard C. Síndrome Antifosfoliídico 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.202007499.
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>