



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**USO DE ECULIZUMAB EN PACIENTES ADULTOS CON  
HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA:  
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN  
DEL TÍTULO DE MÉDICO**

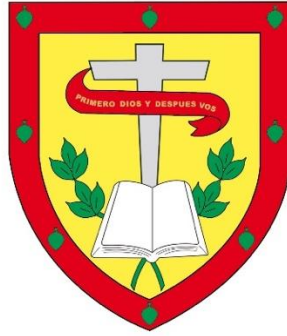
**AUTOR: NATHALY SALOMÉ ÑAUTA UZHCA  
JUAN SEBASTIÁN TOGRA ORELLANA**

**DIRECTOR: DRA. KAROLA ADRIANA PUENTE MOSQUERA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2026**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**USO DE ECULIZUMAB EN PACIENTES ADULTOS CON  
HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA:  
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: NATHALY SALOMÉ ÑAUTA UZHCA  
JUAN SEBASTIÁN TOGRA ORELLANA**

**DIRECTOR: DRA. KAROLA ADRIANA PUENTE MOSQUERA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2026**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

**DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD**

Nathaly Salomé Ñauta Uzcha portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0105722888 y Juan Sebastián Togra Orellana portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0106536261. Declaramos ser los autores de la obra: “Uso de Eculizumab en pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna: revisión sistemática”, sobre la cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también nos responsabilizamos y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 29 de abril de 2026

F: .....

**Nathaly Salomé Ñauta Uzcha**

**C.I. 0105722888**

F: .....

**Juan Sebastian Togra Orellana**

**C.I. 0106536261**

**CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR**

Certifico que el presente trabajo denominado " Uso de Eculizumab en pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna: revisión sistemática" realizado por Nathaly Salomé Ñauta Uzhca con documento de identidad No. 0105722888, y por Juan Sebastián Togra Orellana con documento de identidad No. 0106536261 previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 29 de abril de 2026.

F: \_\_\_\_\_

**Dra. Karola Adriana Puente Mosquera**

**DIRECTOR / TUTOR**

## **DEDICATORIA**

A mis padres, por su amor incondicional, sus sacrificios incansables y por enseñarme con su ejemplo el valor del esfuerzo y la perseverancia. A mis hermanos, por ser mis compañeros de vida, mi apoyo constante y quienes siempre han estado ahí para impulsarme a seguir adelante. Y a mi querida abuela, por ser siempre mi refugio de amor y ternura, por sus abrazos llenos de fortaleza y sus palabras sabias que me han acompañado siempre.

A mis amigos, quienes con su compañía, risas y palabras de aliento convirtieron los momentos más difíciles en experiencias inolvidables. Estuvieron a mi lado en cada reto, celebración y desvelo, siempre recordándome que los logros se valoran aún más cuando se comparten.

Esta tesis es un reflejo del profundo significado que su amor y apoyo han tenido en mi vida. Ustedes han sido mi fuerza y mi mayor inspiración a lo largo de este camino y su presencia ha sido fundamental para la culminación de esta meta.

Nathaly Salomé Ñauta Uzhca

Dedico esta tesis con todo mi cariño a mi madre, por ser mi guía constante, por su apoyo incondicional y por haberme inspirado siempre a dar lo mejor de mí. A mi familia, quienes han sido mi refugio en los momentos difíciles y mi alegría en los momentos de triunfo, les agradezco de corazón por creer en mí y por estar a mi lado en cada paso de este camino.

A mis amigos, que con su compañía, aliento y palabras de ánimo han hecho que este recorrido sea más llevadero. Gracias por estar ahí, por su paciencia y por brindarme su apoyo en todo momento.

Esta tesis es un reflejo de su amor, apoyo y confianza en mí. Sin ustedes, este logro no habría sido posible.

Juan Sebastián Togra Orellana

## **AGRADECIMIENTO**

Con profunda gratitud, deseo expresar mi reconocimiento a la Dra. Adriana Puente Mosquera, por su guía excepcional, paciencia y dedicación a lo largo de este proceso. Su experiencia y compromiso fueron fundamentales para el desarrollo de este trabajo, y su confianza en mis capacidades me motivó a dar lo mejor de mí en cada etapa. Gracias por sus valiosas observaciones y por siempre encontrar tiempo para orientarme.

También quiero agradecer sinceramente a mi asesor metodológico, el Dr. Fabricio Guerrero Ortiz, por su invaluable apoyo en la estructuración y análisis de este proyecto. Su conocimiento y perspectiva metodológica enriquecieron enormemente mi investigación y su disposición para resolver dudas con claridad y amabilidad marcó una gran diferencia en mi aprendizaje.

Finalmente, expreso mi más profundo agradecimiento a todas aquellas personas que, con su respaldo y motivación, inspiraron y contribuyeron de manera esencial a la realización de este logro.

Nathaly Salomé Ñauta Uzhca

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas que contribuyeron de manera significativa a la realización de esta tesis.

En especial, quiero agradecer a mi directora, la Dra. Adriana Puente Mosquera, por su dedicación, paciencia y sabiduría a lo largo de todo este proceso. Su experiencia ha sido crucial para orientar cada paso de esta investigación y sus constantes sugerencias me han permitido alcanzar resultados sólidos y significativos. Al Dr. Fabricio Guerrero Ortiz, mi profundo agradecimiento por su asesoramiento metodológico. Sus observaciones y correcciones han sido fundamentales para dar claridad y rigurosidad a mi trabajo.

También quiero agradecer a todos aquellos que, con su apoyo incondicional, me brindaron fuerzas para seguir adelante en los momentos difíciles. Su confianza en mí y su ánimo constante han sido un motor esencial para llevar a cabo este proyecto. Gracias a cada uno de ustedes, por ser parte de este logro tan significativo en mi vida académica.

Juan Sebastián Togra Orellana

## RESUMEN

**Introducción:** La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) es una patología inusual que implica alta morbilidad y mortalidad. La introducción de Eculizumab ha mejorado el pronóstico al reducir la hemólisis y el riesgo de trombosis; no obstante, este tratamiento no es curativo, requiere infusiones regulares y puede provocar algunos efectos adversos.

**Objetivo general:** Evaluar el uso del Eculizumab en pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna.

**Metodología:** Se incluyeron estudios en inglés publicados entre 2019 y 2024, excluyendo revisiones y estudios en animales. Se empleó una estrategia de búsqueda estructurada en las bases de datos *Web of Science*, *Scopus* y *PubMed*. La selección de artículos se llevó a cabo en Rayyan, y el riesgo de sesgo fue evaluado mediante la herramienta GRADEpro.

**Resultados:** El 66.1% de los pacientes tratados con Eculizumab evitaron transfusiones, y se observó un descenso del 49.4% en los niveles de LDH, un marcador clave de hemólisis. Además, el 23.4% de los pacientes alcanzaron una respuesta hematológica completa después de 12 meses de tratamiento.

**Discusión:** El empleo de Eculizumab mejora significativamente la calidad de vida y reduce eventos tromboembólicos en pacientes con HPN. No obstante, persisten limitaciones, como la hemólisis recurrente y fatiga.

**Conclusiones:** Eculizumab reduce la necesidad de transfusiones y ayuda a normalizar los niveles de LDH, lo que contribuye a reducir la fatiga y mejorando el bienestar general de los pacientes. En relación a los efectos adversos, destacan la cefalea, un mayor riesgo de infecciones, disnea, náuseas, etc.

**Palabras clave:** Adultos, hemoglobinuria paroxística nocturna, uso terapéutico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) is a rare disease associated with high morbidity and mortality. The introduction of Eculizumab has improved patient prognosis by reducing hemolysis and the risk of thrombosis; however, this treatment is not curative, requires regular infusions, and may cause adverse effects.

**Objective:** To evaluate the use of Eculizumab in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

**Methodology:** Studies in English published between 2019 and 2024 were included, excluding reviews and animal studies. A structured search strategy was employed in the *Web of Science*, *Scopus*, and *PubMed* databases. Article selection was conducted using Rayyan, and the risk of bias was evaluated using the GRADEpro tool.

**Results:** A total of 66.1% of patients treated with Eculizumab avoided transfusions, and a 49.4% decrease in LDH levels, a key marker of hemolysis, was observed. Additionally, 23.4% of patients achieved a complete hematologic response after 12 months of treatment.

**Discussion:** The use of Eculizumab significantly improves quality of life and reduces thromboembolic events in patients with PNH. Nonetheless, limitations persist, such as recurrent hemolysis and fatigue.

**Conclusions:** Eculizumab reduces the need for transfusions and helps normalize LDH levels, which contributes to reducing fatigue and improving overall patient well-being. Regarding adverse effects, the most notable include headache, an increased risk of infections, dyspnea, and nausea, among others.

**Keywords:** Adults, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, therapeutic use.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>7</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>8</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>10</b>
<b>MeTODOLOGÍA</b> .....	<b>13</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>16</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>24</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>27</b>
<b>GLOSARIO</b> .....	<b>28</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>29</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>35</b>

## INTRODUCCIÓN

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) es una patología hematológica poco frecuente que afecta la vida de los pacientes de manera significativa, tanto en aspectos de mortalidad como de morbilidad. Esta enfermedad es ocasionada por mutaciones somáticas en el gen fosfatidilinositol glicano A, que se encuentra en las células madre hematopoyéticas, y que desencadenan la deficiencia de proteínas reguladoras del complemento en la superficie de la célula, lo que aumenta la susceptibilidad de los glóbulos rojos a la lisis (1, 2). Como consecuencia, los pacientes que padecen HPN experimentan una variedad de manifestaciones que incluyen hemoglobinuria, trombosis, insuficiencia renal, hipertensión pulmonar, fatiga severa y disfunción eréctil, entre otros (3, 4).

La incidencia global de la HPN es extremadamente baja, con solo 1 a 1,5 casos por millón de personas. En Estados Unidos, entre 2016 y 2017, la prevalencia fue estimada en 12 a 13 por millón, lo que sugiere que existen entre 5,000 y 6,000 pacientes con HPN en ese país. Estos números reflejan la rareza de la enfermedad, lo que ha limitado la cantidad de estudios disponibles, especialmente en términos de incidencia y prevalencia a nivel regional y local. No obstante, se ha evidenciado que es más frecuente en adultos jóvenes, con un mayor número de diagnósticos entre los 30 y 40 años, afectando tanto a hombres como a mujeres (5).

Históricamente, los tratamientos para la HPN se limitaban a tratar los síntomas sin abordar la patogénesis de la enfermedad, sin embargo, en 2007 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) autorizaron la utilización de Eculizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el componente C5 del sistema de complemento (6). Este avance terapéutico ha

revolucionado el tratamiento de la HPN, transformando lo que antes era una enfermedad potencialmente mortal en una condición crónica manejable (2).

Eculizumab ha demostrado ser extremadamente eficaz para reducir la hemólisis intravascular, disminuir la incidencia de trombosis y optimizar las condiciones de vida de los pacientes (7). Desde su introducción, el enfoque del tratamiento ha cambiado drásticamente, permitiendo a los pacientes tener una esperanza de vida considerablemente mayor, pasando de aproximadamente 10 años en la década de 1990 a más de 20 años en la década de 2000 (8).

A pesar de su efectividad, el tratamiento con Eculizumab presenta varios desafíos, pues a largo de este medicamento no proporciona una cura definitiva, debido a que no corrige la mutación genética en las células madre hematopoyéticas que causa la HPN (8, 9). Como consecuencia, los pacientes deben someterse a infusiones intravenosas regulares, generalmente cada dos semanas para mantener la supresión de la hemólisis (10). Esta terapia prolongada puede resultar problemática, no solo por los efectos adversos potenciales que incluyen infecciones, cefalea, diarrea, fatiga y reacciones en el lugar de aplicación de la inyección, sino también porque entre el 11 % y el 27 % de los pacientes pueden experimentar hemólisis irruptiva, incluso con las dosis aprobadas (11, 12). Esto resalta la importancia de una monitorización continua y la necesidad de ajustar el tratamiento de acuerdo con la respuesta individual (12).

A pesar de estos avances, persisten interrogantes sobre el manejo óptimo de la HPN. Aunque Eculizumab ha demostrado ser altamente eficaz, hasta el 27% de los pacientes pueden experimentar recaídas de los síntomas o complicaciones adicionales durante el tratamiento (13). Esta variabilidad en la respuesta al tratamiento destaca la necesidad de continuar investigando para optimizar la terapia y desarrollar tratamientos más accesibles y sostenibles a largo plazo. Nuestro objetivo es evaluar la utilidad del Eculizumab en

pacientes adultos con HPN, centrándose en el impacto en la tasa de respuesta, la calidad de vida de los pacientes y las reacciones adversas asociadas.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de revisión sistemática. Esta revisión se llevó a cabo siguiendo los métodos que se especificaron conforme al Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (14), tal como recomienda la EQUATOR NETWORK.

Pregunta PICO	
<b>P</b>	Pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna.
<b>I</b>	Tratamiento con Eculizumab.
<b>C</b>	No aplica.
<b>O</b>	Uso terapéutico (por ejemplo, implicaciones en la calidad de vida, tasa de respuesta) del Eculizumab en pacientes con HPN.

**Tabla 1.** Cuadro de pregunta PICO. Realizada por los autores.

### Criterios de elegibilidad

Se seleccionaron estudios en inglés, publicados entre los años 2019 y 2024. Se consideraron todos los estudios que involucren a pacientes adultos diagnosticados con HPN, en los cuales la intervención terapéutica consistirá en la utilización del inhibidor del complemento C5, Eculizumab.

Se examinaron estudios de cohortes, ensayos clínicos y estudios observacionales que reportaron información sobre la reacción terapéutica con el medicamento y su efecto en su calidad de vida. Se descartaron artículos de tipo revisión sistemática, metaanálisis, reporte de caso y estudios efectuados en animales.

### Fuentes de información

Se utilizaron bases de datos como *Web of science*, *Scopus*, *PubMed*, con el propósito de identificar estudios que documenten la aplicación de Eculizumab en el manejo de la HPN.

## Estrategia de búsqueda

Se consultaron las palabras clave en el sitio web de tesauros en ciencias de la salud DeCS/MeSH (ver **Tabla 2**). Asimismo, fueron utilizados operadores lógicos para crear los algoritmos para la búsqueda (ver **Tabla 3**).

Términos DECS / MESH	
DECS	MESH
Hemoglobinuria Paroxística Adulto Uso terapéutico	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria Adults Eculizumab

**Tabla 2.** Términos DECS / MESH utilizados para la recopilación de información. Elaborado por los autores.

Se implementó una estrategia de búsqueda que incluyó el uso de una ecuación para recopilar los datos necesarios.

Ecuación de búsqueda
((Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) AND (Eculizumab)) AND (adults)

**Tabla 3.** Ecuación utilizada en la recopilación de información. Elaborado por los autores.

## Proceso de selección de estudios

Se empleó la plataforma en línea Rayyan para ingresar los hallazgos de la búsqueda preliminar. Empleando la función de eliminación de duplicados, se redujo el número de copias para obtener el total de artículos aptos que se sometieron al proceso de filtrado. Los investigadores en este proceso revisaron independientemente los títulos y los resúmenes, siguiendo los parámetros de selección mencionados anteriormente.

## Proceso de extracción de datos

Los hallazgos de la primera etapa de cribado fueron analizados a lo largo de la fase de creación de la tabla de recopilación, la cual se realizó utilizando el Software Microsoft Excel.

### **Síntesis de resultados**

Una vez recopilada toda la información y descartados los estudios que no cumplan con los requisitos establecidos, se elaboró una tabla de contingencia para sintetizar los resultados, agrupándolos según las siguientes variables específicas: tasa de respuesta, implicaciones en la calidad de vida, efectos adversos.

### **Evaluación del riesgo de sesgo**

Se empleó la herramienta GRADEpro, que incluye una serie de preguntas destinadas a identificar características significativas para el riesgo de sesgo. Esto permitió emitir un juicio sobre dicho riesgo, que podrá clasificarse como bajo, moderado o alto.

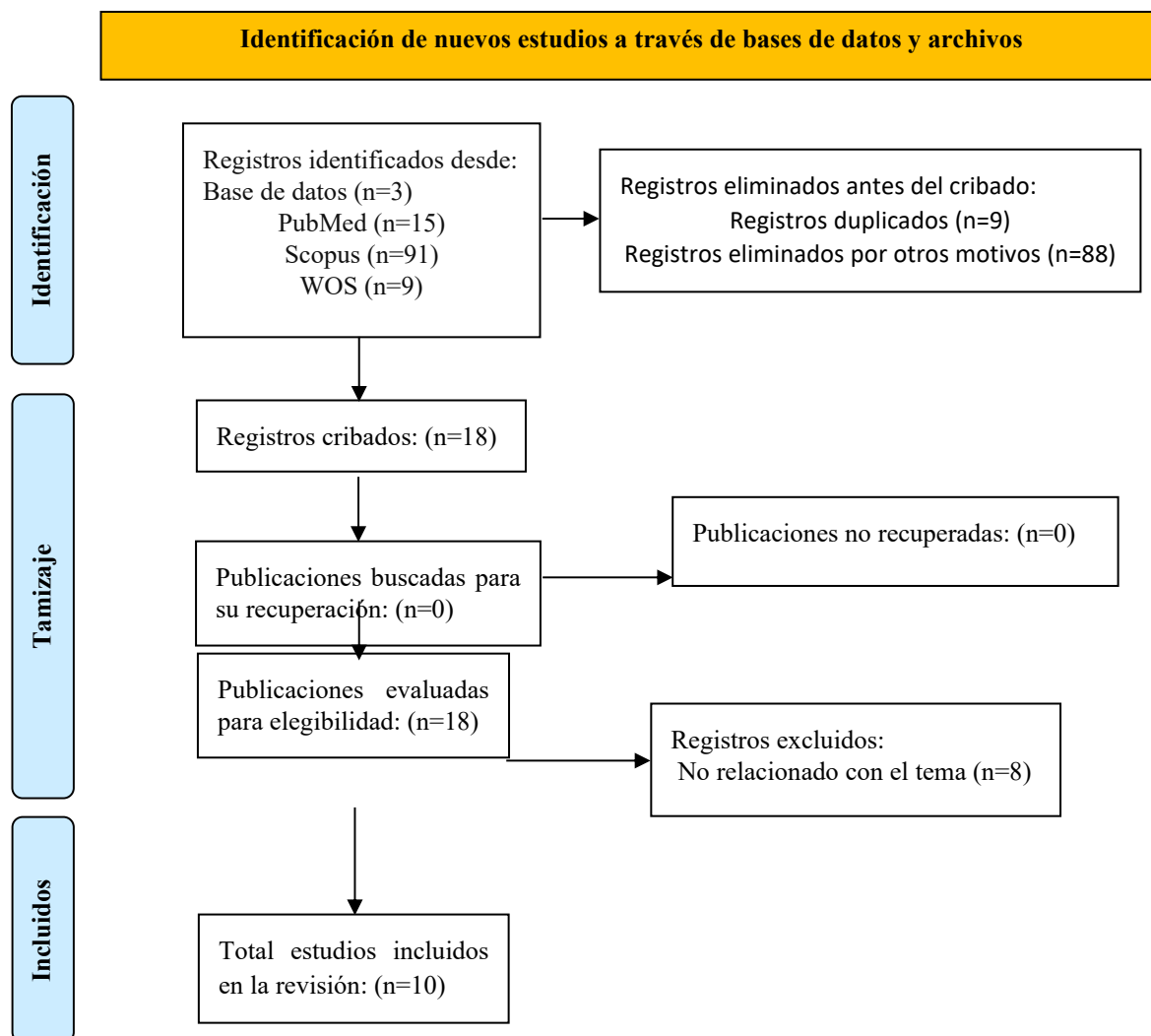
### **Registro plataforma PROSPERO**

El protocolo se registró en el International Prospective Register of Systematic Reviews con el código: CRD42024560529.

## RESULTADOS

### Selección de estudios

En la figura 1 se presentan los resultados obtenidos del proceso de búsqueda y elección de los estudios.



**Figura 1.** Diagrama de flujo que ilustra la identificación, clasificación e inclusión de los artículos empleados en esta revisión sistemática. Elaborado por los autores.

### Características de los estudios

La tabla 4 muestra los 10 artículos seleccionados, los cuales fueron extraídos de la base de datos Scimago Journal Rank (SJR). Los artículos analizados se publicaron en revistas de alto impacto según el SJR, la mayoría se ubica en el cuartil Q1, mientras que otros han sido clasificadas en el cuartil Q2. Este posicionamiento destacado indica que las

investigaciones revisadas son de excelente categoría y poseen una amplia validación científica.

**Tabla 4. Impacto de los artículos empleados en la revista sistemática de acuerdo con el Scimago Journal Rank**

<b>Autores</b>	<b>Año</b>	<b>Revista</b>	<b>Cuartil</b>
<b>Jong W et al. (15)</b>	2019	Blood	Q1
<b>Hubert S et al. (16)</b>	2023	Annals of Hematology	Q2
<b>Austin K et al. (17)</b>	2022	European Journal of Haematology	Q1
<b>Britta H et al. (18)</b>	2022	European Journal of Haematology	Q1
<b>Charlotte C et al. (19)</b>	2023	European Journal of Haematology	Q2
<b>David D et al. (20)</b>	2022	Annals of Hematology	Q2
<b>Robert A et al. (21)</b>	2021	Haematologica	Q1
<b>Raymond W et al. (22)</b>	2023	Advances in Therapy	Q1
<b>Austin G et al. (23)</b>	2019	Blood	Q1
<b>Katharina V et al. (24)</b>	2023	European Journal of Haematology	Q2

Q1: Primer cuartil, contiene las revistas con mayor impacto.

Q2: Segundo cuartil, contiene revistas de alto impacto, pero inferior a las publicaciones en el primer cuartil.

**Tabla 4.** Impacto de los artículos empleados en la revisión sistemática de acuerdo con el Scimago Journal Rank. Elaborado por los autores.

### **Riesgo del sesgo de los estudios individuales**

La valoración de la confiabilidad de los artículos sobre Eculizumab organizó los 10 artículos en tres categorías: 3 con certeza alta, 3 con certeza moderada y 4 con certeza baja, considerando distintos parámetros.

**Figura 2.** Análisis de certeza según GRADEpro

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Im portancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ravulizumab	Eculizumab	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Hemoglobinuria paroxística nocturna (seguimiento: media 2 años ; evaluado con : evitación de transfusiones y hemólisis medida por la normalización de LDH)**

1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto.	125/285 (43.9%)	121/285 (42.5%)	no estimable		⊕⊕⊕ ○ Moderado	
---	--------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---	-----------------	-----------------	--------------	--	----------------------	--

**Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (seguimiento: 183 días ; evaluado con : FACIT-F y EORTC QLQ-C30)**

2	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	125/246 (50.8%)	121/246 (49.2%)	no estimable		⊕⊕⊕ ○ Moderado	
---	--------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	--	-----------------	-----------------	--------------	--	----------------------	--

**Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (seguimiento: 26 semanas; evaluado con : valores de laboratorio y los parámetros de calidad de vida para la HPN)**

2	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado gradiente de dosis-respuesta	125/246 (50.8%)	121/246 (49.2%)	no estimable		⊕⊕⊕ ⊕ Alta	
---	--------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---	-----------------	-----------------	--------------	--	------------------	--

**Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (seguimiento: 4 meses ; evaluado con : Encuesta con 149 preguntas)**

1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado gradiente de dosis-respuesta	87/122 (71.3%)	35/122 (28.7%)	no estimable		⊕⊕○ ○ Baja <sup>a,b</sup>	
---	--------------------------	-------------	-------------	--------------------	--------------------	---	----------------	----------------	--------------	--	---------------------------------	--

## Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (evaluado con : estudios 301 y 302)

3	estudios observacionales	no es serio	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	fuerte asociación toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto. gradiente de dosis-respuesta	222/441 (50.3%)	219/441 (49.7%)	no estimable		⊕⊕⊕ ⊕ Alta <sup>a</sup>	
---	--------------------------	-------------	--------------------	-------------	-------------	--	-----------------	-----------------	--------------	--	-------------------------------	--

## Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (seguimiento: 183 días ; evaluado con : cambio porcentual en los niveles de LDH)

1	estudios observacionales	no es serio	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	97/195 (49.7%)	98/195 (50.3%)	no estimable		⊕⊕○ ○ Baja <sup>a</sup>	
---	--------------------------	-------------	--------------------	-------------	-------------	--	----------------	----------------	--------------	--	-------------------------------	--

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pegetaco plan	Ravulizumab y Eculizumab	Relativo (95% CI)	Abso luto (95 % CI)		

## Hemoglobinuria paroxística nocturna (seguimiento: 26 semanas; evaluado con : ensayo PRINCE y datos agregados de los brazos de ravulizumab y eculizumab del ensayo ALXN1210-PNH-301)

3	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto.	34/280 (12.1%)	146/280 (52.1%)	no estimable		⊕⊕⊕ ○ Moderado	
---	--------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---	----------------	-----------------	--------------	--	----------------------	--

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Eculizumab	NA	Relativo (95% CI)	Absolut o (95 % CI)		

## Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (seguimiento: rango 25 semanas a 264 semanas; evaluado con : LDH, hemoglobina, recuento absoluto de reticulocitos (ARC), hemopexina, haptoglobina y perfiles de bilirrubina)

1	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto.	85/85 (100.0%)	0.0%	no estimable		⊕⊕ ○○ Baja <sup>a</sup>	
---	--------------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---	----------------	------	--------------	--	-------------------------------	--

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (seguimiento: rango 26 meses a 37 meses ; evaluado con : LDH, la tasa de MAVe, TE y transfusiones de glóbulos rojos)

1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado gradiente de dosis-respuesta	3009/3009 (100.0%)	0.0%	no estimable		⊕⊕⊕ ⊕ Alta
---	--------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---	--------------------	------	--------------	--	------------------

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (seguimiento: 1 años ; evaluado con : (LDH), número de eventos hemolíticos irruptivos, tasas de filtración glomerular estimadas)

1	estudios observacionales	no es serio	serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto. gradiente de dosis-respuesta	105/105 (100.0%)	0.0%	no estimable		⊕⊕ ○○ Baja <sup>a,b</sup>
---	--------------------------	-------------	--------------------	-------------	--------------------	--	------------------	------	--------------	--	---------------------------------

Figura 2. Análisis de certeza según GRADEpro

## Resultados de los estudios

Tabla 5. Artículos fundamentales empleados para establecer la efectividad del uso de Eculizumab en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Autores (año)	Diseño	Objetivo	Muestra	Resultados	Conclusiones
Jong W et al. (15) (2019)	Ensayo clínico fase 3 abierto.	Comparar eficacia y seguridad de Ravulizumab frente a Eculizumab en adultos con HPN no tratados.	Pacientes $\geq$ 18 años.	Ravulizumab fue comparable a Eculizumab en HPN: 73.6% vs. 66.1% en transfusiones, 53.6% vs. 49.4% en LDH, 4.0% vs. 10.7% en hemólisis.	Ravulizumab cada 8 semanas es igual de efectivo que Eculizumab cada 2 semanas en HPN, con menos hemólisis.
Hubert S et al. (16) (2023)	Ensayo clínico fase 3 aleatorizado abierto.	Identificar factores clínicos que mejoran resultados en pacientes con HPN tratados con Eculizumab y Ravulizumab.	Pacientes $\geq$ 18 años.	La reducción de LDH mejoró significativamente el FACIT-F ( $p=0.0024$ ) y el EORTC QLQ-C30 ( $p<0.0001$ ) en HPN.	Estos resultados indican que los niveles de LDH desempeñan un papel crucial en la fatiga y la calidad de vida de los pacientes con HPN.

<b>Austin K et al. (17) (2022)</b>	Ensayo clínico.	Busca crear una medida combinada para evaluar los efectos del tratamiento en HPN.	246 adultos con HPN que nunca habían recibido inhibidores del complemento del estudio 301.	El 51.2% de pacientes con Ravulizumab cumplieron criterios de valoración, frente al 41.3% con Eculizumab.	El resultado compuesto para HPN integra beneficios clínicos y se recomienda en futuras investigaciones.
<b>Britta H et al. (18) (2022)</b>	Estudio de cohorte observacional.	Analizar Eculizumab en HPN, comparando resultados y marcadores entre pacientes con y sin HDA.	Pacientes del Registro internacional de HPN con tratamiento con Eculizumab.	De 3009 pacientes analizados, los tratados con Eculizumab mostraron reducciones significativas en LDH y transfusiones.	Eculizumab mejoró los resultados en HPN, reduciendo hemólisis, eventos vasculares y transfusiones.
<b>Charlotte C et al. (19) (2023)</b>	Estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico.	Evaluar las indicaciones y resultados clínicos de Eculizumab en pacientes con HPN en práctica clínica real.	Pacientes con HPN tratados con Eculizumab durante un período de al menos 1 mes.	El 23,4% de los 105 pacientes tuvo respuesta hematológica completa tras 12 meses de tratamiento.	Se necesitan nuevas terapias para mejorar respuestas hematológicas y calidad de vida en HPN.
<b>David D et al. (20) (2022)</b>	Estudio observacional.	Evaluar el impacto de inhibidores de C5 en síntomas, calidad de vida y recursos en HPN.	Pacientes $\geq 18$ años.	A pesar del tratamiento, el 87.5% de los pacientes con Eculizumab y el 82.9% con Ravulizumab tenían hemoglobina $\leq 12$ g/dL y reportaron fatiga.	Los pacientes con HPN en tratamiento con Eculizumab o Ravulizumab presentan carga significativa, evidenciando necesidad de mejores terapias.
<b>Robert A et al. (21) (2021)</b>	Ensayo clínico fase 3 aleatorizado.	Caracterizar eventos de hemólisis irruptiva en HPN, comparando incidencia y causas entre Ravulizumab y Eculizumab.	Pacientes $\geq 18$ años.	Menos pacientes experimentaron BTH con Ravulizumab (4,0%) versus Eculizumab (10,7%) en estudios de fase 3.	Ravulizumab logró inhibición completa del C5, reduciendo el riesgo de BTH frente a Eculizumab.
<b>Raymond W et al. (22) (2023)</b>	Ensayo clínico.	Comparar la efectividad de Pegcetacoplan frente a Ravulizumab y Eculizumab.	Pacientes con HPN que nunca habían recibido inhibidores del complemento.	Pegcetacoplan mejoró LDH y hemoglobina, redujo transfusiones y hemólisis ( $p < 0,05$ ) frente a	Pegcetacoplan es una opción principal efectiva para pacientes con HPN sin tratamiento previo.



(17) (2022)									
<b>Britta H et al.</b> (18) (2022)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Charlotte C et al.</b> (19) (2023)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>David D et al.</b> (20) (2022)	45,7%	42,9%	-	-	-	-	-	-	54,3%
<b>Robert A et al.</b> (21) (2021)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Raymond W et al.</b> (22) (2023)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Austin G et al.</b> (23) (2019)	17,3%	-	20,4%	9,2 %	10,2%	10,2%	9,2%	-	6,1%
<b>Katharina V et al.</b> (24) (2023)	-	-	-	-	58%	-	-	-	-

**Tabla 6.** Frecuencia de efectos adversos asociados al uso de Eculizumab. Elaborado por los autores.

En la Tabla 6 se exponen los efectos adversos observados y reistrados en los diferentes estudios, los cuales varían considerablemente. Entre los más comunes se encuentran cefalea, nasofaringitis, dolor de espalda, disnea y dolor abdominal. La prevalencia de estos efectos secundarios destaca la importancia de mantener una evaluación constante de la seguridad del Eculizumab en el ámbito clínico.

## DISCUSIÓN

Los estudios revisados indican un impacto significativo del Eculizumab en la mejora clínica y estado de bienestar de los pacientes con HPN. En un ensayo clínico, se observó que el 66.1% de los pacientes tratados con Eculizumab no necesitó transfusiones y en el 49.4% de los casos se logró una normalización de los niveles de LDH. Además, la puntuación FACIT-Fatigue aumentó en 6.4 puntos tras el tratamiento con Eculizumab, indicando una reducción de la fatiga (15). Asimismo, en otra investigación las puntuaciones del FACIT-F reflejaron una mejora significativa con un valor de  $p = 0.0024$  (16).

En términos de eventos tromboembólicos, los datos indican una clara reducción en su incidencia con el uso de Eculizumab. En un estudio de caso control, el 87.6% de los pacientes logró una inhibición completa del complemento terminal en las primeras 26 semanas, lo cual estuvo directamente asociado con una disminución en eventos trombóticos (17). Otro análisis reportó una reducción del 80% en la incidencia de MAVE y trombóticos en pacientes con alta actividad de la enfermedad (HDA) y una reducción del 70% en aquellos sin HDA, lo que confirma el impacto beneficioso del tratamiento en la prevención de complicaciones severas (18).

En relación a la respuesta hematológica, un estudio de cohorte retrospectivo mostró que, después de 12 meses de tratamiento, el 23.4% de los pacientes alcanzó una respuesta hematológica completa y un 53.2% presentó respuestas parciales o buenas. Adicionalmente, se observó una reducción del riesgo de tromboembolismo del 83.1%, con un descenso en las tasas de incidencia de 7.7 a 1.3 por cada 100 años-paciente (19). De manera similar, un estudio observacional indicó que, solo un 10% de los pacientes experimentó eventos trombóticos después de 12 meses de terapia, evidenciando el impacto positivo del tratamiento en la prevención de complicaciones trombóticas (20).

A pesar de los beneficios documentados del Eculizumab en el manejo de la HPN, varios trabajos investigativos resaltan limitaciones importantes en su eficacia. En un ensayo clínico, se reportó que el 10.7% de los pacientes experimentaron hemólisis recurrente, lo que plantea preocupaciones sobre la efectividad continua del fármaco, particularmente en el control de la hemólisis intravascular (15). Este problema también fue observado en otro análisis, donde entre el 11% y el 27% de los pacientes tratados con Eculizumab presentaron BTH, atribuida a una inhibición incompleta del componente C5, lo que lleva a la recurrencia de síntomas (21). Además, la fatiga, uno de los síntomas más incapacitantes de la HPN, persiste en un alto porcentaje de pacientes. Un estudio reveló que el 88.6% de los pacientes seguían experimentando fatiga significativa a pesar del tratamiento, impactando negativamente en la calidad de vida (20).

Otra limitación del tratamiento con Eculizumab es su capacidad para controlar de manera incompleta la hemólisis extravascular, lo que conlleva la necesidad de transfusiones en un 25-35% de los pacientes (22). Asimismo, en otra investigación, el 52.2% de los pacientes tratados con Eculizumab continuaron necesitando transfusiones sanguíneas dentro del último año, lo que sugiere que en muchos casos la terapia no es suficiente para controlar por completo la anemia subyacente (20).

En cuanto a las reacciones adversas asociadas al uso de Eculizumab, los estudios revisados muestran una alta incidencia de cefaleas y un riesgo elevado de infecciones. En una investigación observacional, se reportaron cefaleas en un 23-44% de los pacientes, lo que posiciona este efecto adverso como uno de los más comunes, confirmado también por un ensayo clínico donde el 17.3% de los pacientes experimentó cefaleas (22, 23). Además, uno de los riesgos más graves asociados con el uso de Eculizumab es la mayor susceptibilidad a infecciones, demostrado mediante un análisis retrospectivo, donde 58% de los pacientes desarrolló infecciones durante el seguimiento, lo que subraya la

necesidad de un monitoreo continuo y el desarrollo de estrategias preventivas para reducir el riesgo (24).

Recientemente, ha surgido evidencia que respalda la eficacia de nuevos agentes en el tratamiento de la HPN, entre los cuales destaca el Pegcetacoplan, uno de los medicamentos más recientes aprobados para esta condición. Aprobado por la FDA en 2021 para pacientes adultos con HPN, Pegcetacoplan es un inhibidor de la fracción C3 del complemento que ofrece una alternativa a los inhibidores del C5, como Eculizumab. Al actuar sobre el C3, que se encuentra antes del C5 en la cascada del complemento, Pegcetacoplan tiene un efecto más amplio, permitiendo un control más efectivo de la hemólisis y mejorando los resultados clínicos en pacientes con HPN (22,25).

## CONCLUSIONES

El uso de Eculizumab ha evidenciado una mejorara significativa en el bienestar de los pacientes con HPN, evidenciado por la reducción en la necesidad de transfusiones y la normalización de los niveles de LDH. Estos beneficios se reflejan en una disminución de la fatiga, como muestra el incremento de 6.4 puntos en la escala FACIT-Fatigue, lo cual representa un cambio positivo en los síntomas debilitantes que enfrentan los pacientes.

La respuesta clínica al tratamiento con Eculizumab es favorable para el control de la hemólisis intravascular y la prevención de eventos tromboembólicos, logrando una inhibición completa del complemento en el 87.6% de los pacientes. Esta inhibición ha reducido el riesgo de trombosis en un 83.1%, sin embargo, en algunos casos aún se presentaban episodios de hemólisis irruptiva.

En cuanto a los efectos adversos, los más frecuentes asociados con el uso de Eculizumab son la cefalea y las infecciones. Además, se han reportado síntomas menos comunes como disnea, náuseas, tos, dolor de espalda, dolor abdominal y nasofaringitis, los cuales pueden afectar el bienestar general y la calidad de vida del paciente. Estos efectos resaltan la importancia de un monitoreo continuo para optimizar la tolerancia al tratamiento.

**GLOSARIO**

HPN: Hemoglobinuria paroxística nocturna.

HDA: Alta actividad de la enfermedad.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos.

LDH: Lactato deshidrogenasa.

BTH: Hemólisis de avance.

MAVE: Eventos vasculares adversos mayores.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol* [Internet]. 2020;99(7):1505–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-020-04052-z>
2. Wong RSM, Navarro-Cabrera JR, Comia NS, Goh YT, Idrobo H, Kongkabpan D, et al. Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor–naive patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv* [Internet]. 2023 [cited 2024 May 19];7(11):2468–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009129>
3. Schwartz CE, Stark RB, Borowiec K, Nolte S, Myren KJ. Norm-based comparison of the quality-of-life impact of ravulizumab and eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021 [cited 2024 Apr 24];16(1):1–15. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-021-02016-8>
4. Liu L, Liu S, Zhang Y, Zhou H, Wang Q, Tian H, et al. Excellent outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A single-center study. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2019;25(8):1544–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.02.024>
5. Cheng WY, Fishman J, Yenikomshian M, Mahendran M, Kunzweiler C, Vu JD, et al. Dosing patterns of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with ravulizumab in the United States: A retrospective claims-based

- analysis. *Adv Ther* [Internet]. 2024;41(1):413–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-023-02725-5>
6. Kulasekararaj AG, Griffin M, Langemeijer S, Usuki K, Kulagin A, Ogawa M, et al. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. *Eur J Haematol* [Internet]. 2022 [cited 2024 May 19];109(3):205–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ejh.13783>
  7. Jang JH, Wong L, Ko B-S, Yoon S-S, Li K, Baltcheva I, et al. Iptacopan monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a 2-cohort open-label proof-of-concept study. *Blood Adv* [Internet]. 2022;6(15):4450– 60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2022006960>
  8. Cooper JP, Farah RJ, Stevenson PA, Gooley TA, Storb R, Scott BL. Hematopoietic Cell Transplantation for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the Age of Eculizumab. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2019;25(7):1331. Available from: [https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791\(19\)30091-6/fulltext](https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791(19)30091-6/fulltext)
  9. Cheng WY, Sarda SP, Mody-Patel N, Krishnan S, Yenikomshian M, Mahendran M, et al. Real-world healthcare resource utilization (HRU) and costs of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) receiving eculizumab in a US population. *Adv Ther* [Internet]. 2021;38(8):4461–79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-021-01825-4>
  10. Kulasekararaj AG, Hill A, Langemeijer S, Wells R, González Fernández FA, Gaya A, et al. One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior

- eculizumab. *Eur J Haematol* [Internet]. 2021;106(3):389–97. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ejh.13564>
11. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Mar 18 [cited 2024 May 18];384(11):1028–37. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2029073>
  12. Brodsky RA, De Latour RP, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase III randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* [Internet]. 2021;106(1):230. Available from: <https://haematologica.org/article/view/9614>
  13. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood* [Internet]. 2019 Feb 7 [cited 2024 May 18];133(6):540–9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-09-876805>
  14. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: 71, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782057/>
  15. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood* [Internet]. 2019;133(6):530–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-09-876136>

16. Schrezenmeier H, Kulasekararaj A, Mitchell L, de Latour RP, Devos T, Okamoto S, et al. Predictors for improvement in patient-reported outcomes: post hoc analysis of a phase 3 randomized, open-label study of eculizumab and ravulizumab in complement inhibitor-naive patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Hematol* [Internet]. 2024;103(1):5–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-023-05483-0>
17. Kulasekararaj A, Glasmacher A, Liu P, Szer J, Araten D, Rauch G, et al. Composite endpoint to evaluate complement inhibition therapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Haematol* [Internet]. 2022;108(5):391–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ejh.13746>
18. Höchsmann B, de Fontbrune FS, Lee JW, Kulagin AD, Hillmen P, Wilson A, et al. Effect of eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without high disease activity: Real-world findings from the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Eur J Haematol* [Internet]. 2022;109(3):197–204. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ejh.13773>
19. Schaap CCM, Heubel-Moenen FCJI, Nur E, Bartels M, van der Heijden OWH, de Jonge E, et al. Nationwide study of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Evaluation of treatment indications and outcomes. *Eur J Haematol* [Internet]. 2023;110(6):648–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ejh.13946>
20. Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, Krishnan S, Yeh M, Fishman J, et al. The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US

- patient survey. *Ann Hematol* [Internet]. 2022;101(2):251–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-021-04715-5>
21. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* [Internet]. 2020;106(1):230–7. Available from: <https://haematologica.org/article/view/9614>
  22. Wong R, Fishman J, Wilson K, Yeh M, Al-Adhami M, Zion A, et al. Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab and eculizumab in complement inhibitor-naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A matching-adjusted indirect comparison. *Adv Ther* [Internet]. 2023;40(4):1571–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-023-02438-9>
  23. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood* [Internet]. 2019;133(6):540–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-09-876805>
  24. Versmold K, Alashkar F, Raiser C, Ofori-Asenso R, Xu T, Liu Y, et al. Long-term outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab in a real-world setting. *Eur J Haematol* [Internet]. 2023;111(1):84–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ejh.13970>
  25. de Latour RP, Szer J, Weitz IC, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol* [Internet].

2022;9(9):e648–59. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026\(22\)00210-1](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026(22)00210-1)





## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Nathaly Salomé Ñauta Uzcha portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0105722888 y Juan Sebastián Togra Orellana portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0106536261. En calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “Uso de Eculizumab en pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna: revisión sistemática” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconocemos a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizamos además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 29 de abril de 2026.

F: .....

**Nathaly Salomé Ñauta Uzcha**

**C.I. 0105722888**

F: .....

**Juan Sebastian Togra Orellana**

**C.I. 0106536261**