



Avances terapéuticos en la hemoglobinuria paroxística nocturna

Santiago Cuéllar

Director del Departamento Técnico, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Madrid, España

Artículo aceptado para su publicación el 2 de diciembre de 2011

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una forma infrecuente de anemia hemolítica crónica, asociada a una alteración de la membrana de los glóbulos rojos. Su principal característica clínica consiste en la presencia en forma libre de hemoglobina en el plasma sanguíneo —fuera de los glóbulos rojos— y en la orina. Esta última característica determina la denominación de la enfermedad. El proceso deriva de cuadros de hemólisis intravascular en forma de crisis nocturna, provocados por diferentes motivos: infecciones, esfuerzo físico, vacunaciones o determinados medicamentos.

La HPN es una enfermedad rara, cuya prevalencia es de unos 13 casos por millón de habitantes, y una incidencia estimada¹ de 4.000 pacientes en la Unión Europea. Puede aparecer en ambos sexos y a cualquier edad, pero es algo más frecuente en mujeres entre los 30 y 40 años. No se conoce ningún factor de riesgo predisponente, salvo una anemia aplásica previa.

La alteración fisiopatológica característica de la HPN consiste en un defecto adquirido en el gen *GPI-A3*, con el resultado de un déficit de grupos glucosil fosfatidilinositol (GPI) en ella y, como consecuencia, se impide el anclaje de distintos inhibidores del complemento, así como de otras importantes proteínas, a la membrana celular. En definitiva, sin GPI diversas proteínas fisiológicamente muy relevantes no pueden fijarse a la superficie de las células y protegerlas de sustancias potencialmente destructivas presentes en la sangre². Concretamente, la CD59 actúa fisiológicamente bloqueando la formación del complejo terminal del complemento, denominado también como complejo de ataque de membrana, sobre la superficie de los eritrocitos, evitando así la hemólisis^{3,4}.

La proliferación clonal de eritrocitos con ausencia del gen *GPI-A* es la causante del elemento patogénico característico, la presencia de cantidades elevadas de hemoglobina libre en el plasma tras la hemólisis intravascular, que condiciona una depleción de óxido nítrico circulante y causa la mayor parte de las manifestaciones clínicas de la enfermedad⁵, incluidos la fatiga, la disfunción eréctil, el espasmo esofágico y el incremento la activación plaquetaria, la actividad procoagulante y el riesgo de tromboembolismo venoso, la principal causa de mortalidad en estos pacientes.

El pronóstico de la hemoglobinuria paroxística es muy variable; la supervivencia media es de alrededor de 15 años tras el diagnóstico. Se estima que aproximadamente la mitad de los pacientes fallecen como consecuencia de las complicaciones de la enfermedad, aunque, con carácter excepcional, pueden producirse de forma espontánea remisiones parciales.

Sistema del complemento

El sistema del complemento, distribuido entre el plasma sanguíneo y la superficie celular, es un complejo conjunto de unas 20 proteínas (entre enzimas proteolíticas, proteínas inflamatorias, receptores de superficie y proteínas con capacidad de provocar lisis celular) complejamente regulado, que es capaz de destruir células mediante la lisis de sus membranas. Presenta una estructura en forma de activación en cascada e interacción entre varios de sus elementos y condiciona numerosas funciones efectoras de la inmunidad y la inflamación⁶.

Los componentes del complemento se denominan por la letra “C” seguida por un número, desde C1 a C9, aunque dicha numeración carece de significación funcional o secuencial. Normalmente, los componentes del complemento se encuentran en forma inactiva en el plasma y son activados, en condiciones fisiológicas, en los procesos inmunitarios de defensa frente a microorganismos, teniendo como objetivo final la lisis de éstos mediante la formación del denominado complejo de ataque de membrana (CAM).

Un paso determinante para la función biológica del sistema del complemento es la activación de C3. La formación de la proteasa causante de la fragmentación del C3 se puede producir a través de tres vías, cada una de las cuales cuenta con diversos elementos reguladores. Cualquiera que sea la vía de activación, la C3 convertasa divide al C3 en dos fragmentos, el C3a, que es liberado, y el C3b que continúa la cascada de activación y dará lugar a C5 convertasa que, a su vez, interacciona con C5 para liberar C5a y C5b. Este último se incorpora a la formación del CAM (C5b-9). Éste, al unirse a los extremos hidrofóbicos de la bicapa lipídica de las células diana, forma finalmente canales transmembrana, que provocan la lisis celular.

El complemento funciona como una cascada proteolítica en la que un componente activado escinde al siguiente, dando lugar a dos fragmentos activos, uno de mayor peso molecular, que se fija a la superficie activadora, y otro de menor peso molecular, con función quimiotáctica. Los fragmentos pesados C3b y C5b son necesarios para la formación de poros en la superficie activadora, y los ligeros, como C3a y C5a (anafilotoxinas), se unen a receptores en mastocitos y basófilos y provocan la liberación de histamina y otros mediadores anafilácticos. El C5a actúa como factor quimioatrayente para neutrófilos y monocitos.

Enfermedades raras y medicamentos huérfanos

La HPN es un ejemplo característico de enfermedad rara. Oficialmente, en la Unión Europea, una enfermedad rara es la que afecta a no más de 5 personas entre 10.000, y siempre que sea una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica o grave.

Correo electrónico: scuellar@redfarma.org

Se han descrito cerca de 8.000 enfermedades raras, de ellas más de un 80 % de origen genético. Más de la mitad se manifiestan durante la vida adulta, aunque aparecen también en el 3-4 % de todos los nacimientos. Se estima⁷ que afectan globalmente en la Unión Europea (27 países) al 6-8 % de la población de la Comunidad (27-36 millones), mientras que en Estados Unidos hay entre 10 y 20 millones de afectados.

Por su parte, un medicamento huérfano es aquel destinado a la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras o de enfermedades graves más comunes, pero que difícilmente sería comercializado por falta de perspectivas de venta una vez en el mercado. A finales de 1999, la Unión Europea aprobó un reglamento que regulaba los medicamentos huérfanos, que entró en vigor en el año 2000 e implica un registro centralizado obligatorio para todos los países de la Unión, a través de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En Estados Unidos, la regulación de los medicamentos huérfanos se llevó a cabo en 1983, con la aprobación de la Orphan Drug Act.

En la Unión Europea, es el Comité de Medicamentos Huérfanos (Committee for Orphan Medicinal Products [COMP]) el responsable de revisar las aplicaciones para personas o compañías que solicitan la designación de medicamento huérfano para aquellos productos que pretenden desarrollar para el diagnóstico, prevención o tratamiento de enfermedades raras. Desde 2000 hasta 2009, se han hecho 1.046 solicitudes de designación ante la EMA y han alcanzado ese estatus un total de 690, lo que significa el 67 % (tabla 1)⁸.

La designación de un medicamento como huérfano no garantiza su uso en la condición designada y no implica necesariamente que el producto satisfaga los criterios de eficacia, seguridad y calidad necesarios para la concesión de la autorización de comercialización. Como para cualquier medicamento, estos criterios sólo pueden evaluarse una vez que la solicitud de autorización de comercialización haya sido presentada.

Ecilizumab en la hemoglobinuria paroxística nocturna

Hasta la comercialización de ecilizumab, no existía ningún tratamiento específico para la HPN. Incluso actualmente el único tratamiento considerado curativo es el trasplante de médula ósea para reemplazar las células defectuosas, pero sólo pueden beneficiarse de él pacientes para los que exista un donante adecuado y, además, está limitado por los riesgos propios del trasplante.

Hasta ahora, en la mayoría de los casos el tratamiento de la anemia y la trombocitopenia se ha llevado a cabo mediante transfusiones de componentes sanguíneos desleucocitados, junto con corticoides y an-

ticoagulantes para prevenir los cuadros trombóticos, aunque los resultados clínicos no son muy satisfactorios.

El 17 de octubre de 2003, el COMP designó¹ ecilizumab como medicamento huérfano para el tratamiento de la HPN. El 20 de junio de 2007 fue autorizado por la Unión Europea ecilizumab (Soliris®) para el tratamiento de la HPN⁹.

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, con gran afinidad hacia la proteína C5 del complemento humano. Estructuralmente es una inmunoglobulina G2/G4 de tipo kappa (IgG2/4κ), constituida por regiones constantes humanas y regiones determinantes de complementariedad (CDR) de origen murino, injertadas en un marco humano de regiones variables de cadena pesada y ligera. Ecilizumab está constituido por dos cadenas pesadas de 448 aminoácidos y dos ligeras de 214; con un peso molecular total de 148 kDa.

Actúa inhibiendo selectivamente a la proteína del complemento C5 humano, inhibiendo su escisión en sus dos fracciones, C5a y C5b, e impidiendo con ello la formación del complejo terminal del complemento o CAM (C5b-9), responsable de la formación de canales transmembrana que provocan la lisis del eritrocito —hemólisis— en estos pacientes. En este sentido, debe recordarse que la alteración fisiopatológica característica de la HPN consiste en un defecto adquirido en el gen *GPI-A3*, que conduce a la ausencia de la proteína CD59 sobre la superficie de los eritrocitos, como consecuencia de un déficit de grupos GPI en ella, responsables del anclaje de distintos inhibidores del complemento a la membrana celular. Concretamente, la CD59 actúa fisiológicamente bloqueando la formación del complejo terminal del complemento o CAM sobre la superficie de los eritrocitos, evitando así la lisis del eritrocito. En este sentido, la administración de ecilizumab en dosis terapéuticas provoca una rápida y sostenida disminución de la actividad del CAM¹⁰.

La eficacia y la seguridad clínicas del ecilizumab se han estudiado en pacientes con HPN mediante un ensayo clínico controlado con placebo, así como otros varios estudios abiertos, tanto de búsqueda de dosis, como de soporte y extensión del ensayo principal.

El ensayo clínico considerado como pivote es el denominado TRIUMPH¹¹; es en un estudio en fase III, aleatorizado, multicéntrico, doblemente ciego y controlado con placebo. Fue llevado a cabo a lo largo de 26 semanas en un conjunto de 87 pacientes con HPN que habían sido sometidos al menos a 4 transfusiones durante los últimos 12 meses, que tenían más de 100.000 plaquetas/ μ l y con tasas de al menos un 10 % de eritrocitos con clon GPI-A ausente (células de tipo III) confirmadas mediante citometría de flujo.

La dosificación del ecilizumab fue de 600 mg a la semana, durante las cuatro primeras, 900 mg en la quinta y 900 mg cada dos semanas partir de entonces. La administración se llevó a cabo mediante perfusión por vía intravenosa durante 25 a 45 min. Se vacunó a los pacientes frente al meningococo, dado al riesgo de que el ecilizumab, atendiendo a sus efectos sobre el sistema del complemento, pudiera incrementar la sensibilidad de los pacientes a la infección por meningococo (*Neisseria meningitidis*).

Como parámetros coprimarios de eficacia clínica se usaron las tasas de estabilización de los valores séricos de hemoglobina y el número de concentrado de hematíes concentrados. Secundariamente, se valoraron el número de transfusiones evitadas, la incidencia de hemólisis (mediante la determinación sérica de lactato deshidrogenada [LDH]) y los índices de calidad de vida y fatiga, mediante la escala FACIT-fatiga (*functional assessment of chronic illness therapy*). También se determinaron en este estudio las tasas de episodios tromboembólicos, la actividad plaquetaria, la hemoglobina libre y los valores de óxido nítrico.

Los resultados del estudio indicaron la estabilización de la hemoglobina sérica sin necesidad de recurrir a transfusión de eritrocitos en el 48,8 % de los tratados con ecilizumab frente al 0 % con placebo. En este sentido, la mediana de concentrados de hematíes empleados por ambos grupos fue de 0 (ecilizumab) y de 10 (placebo). Asimismo,

Tabla 1
Estadísticas de medicamentos huérfanos en la Unión Europea (2000-2009)

Año	Solicitudes*	Opiniones positivas	Solicitudes retiradas	Opiniones negativas	Designaciones
2009	150	112	21	1	97
2008	119	86	31	1	73
2007	125	97	19	1	98
2006	104	81	20	2	80
2005	118	88	30	—	88
2004	108	75	22	4	72
2003	87	54	41	1	55
2002	80	43	30	3	49
2001	83	64	27	1	64
2000	72	26	6	—	14
2000-2009	1.046	726	247	14	690 (66%) ^b

*Modificado de Committee for Orphan Medicinal Products⁸.

^aEl número de aplicaciones enviadas al Comité de Medicamentos Huérfanos (Committee for Orphan Medicinal Products [COMP]) no tiene por qué coincidir con la suma de opiniones positivas, aplicaciones retiradas u opiniones negativas, ya que algunos expedientes son estudiados entre dos años naturales.

^bPorcentaje sobre el total de solicitudes.

eculizumab redujo, en relación con el placebo, la hemólisis intravascular, manifestada como un descenso del 85,8% del área bajo la curva de LDH sérica/día acumulada y del 89% en los valores séricos finales de LDH. La magnitud del efecto del eculizumab en la escala de fatiga de FACIT fue de 11,2 puntos con respecto al placebo, mejorando al menos 4 puntos en el 53,7% con eculizumab y en un 20,5% con placebo. En todos los casos, las diferencias observadas entre eculizumab y placebo fueron estadísticamente significativas.

El estudio SHEPHERD¹², de fase III, multicéntrico y abierto, realizado durante 52 semanas, se llevó a cabo en un colectivo de 97 pacientes que habían recibido al menos una transfusión en los últimos 24 meses, presentaban al menos 30.000 plaquetas/ μ l y tenían al menos un 10% de células de tipo III.

Los pacientes tratados con eculizumab respondieron con una reducción del 87% en la hemólisis (determinada mediante los niveles de LDH) y la puntuación en la escala FACIT-fatiga mejoraron en 12,2 puntos. Igualmente, eculizumab mejoró la anemia e incrementó el valor de hemoglobina (de una mediana de 9,3 al inicio a 10,2 g/dl a la semana 52) a pesar de la reducción de las transfusiones. Globalmente, las transfusiones se redujeron en un 52% (de 12,3 a 5,9 unidades de concentrados de hematíes por paciente) y un 51% de los pacientes no requirieron transfusiones durante las 52 semanas del estudio.

Es importante tener en cuenta que en este estudio se incluyó a un 71% de pacientes que hubieran sido excluidos del estudio TRIUMPH, incluidos 35 pacientes (37%) con recuentos plaquetarios inferiores a 100.000 plaquetas/ μ l. Esto es importante por el hecho de que la existencia de trombocitopenia leve a moderada es una circunstancia habitual en los pacientes con HPN y proporciona una casuística más amplia que la del estudio TRIUMPH; se observa que el tratamiento con eculizumab es igualmente eficaz.

Aspectos innovadores de eculizumab

Aunque los datos clínicos son limitados debido al carácter extremadamente infrecuente de la afección, los resultados registrados en los estudios clínicos indican que eculizumab es capaz de reducir de forma rápida y sostenida la hemólisis, evitando la necesidad de transfusiones en la mitad de los pacientes y reduciéndola de forma significativa en el resto. Asimismo, estos pacientes muestran una tendencia notablemente menor a la hemólisis intravascular, todo ello asociado a una reducción marcada del riesgo de episodios tromboembólicos y a una mejora de la anemia, de la fatiga y de la calidad de vida de los pacientes, que comenzó a manifestarse durante la primera semana de tratamiento con eculizumab. Estas mejoras sobre la fatiga y la calidad de vida también fueron independientes de los requerimientos transfusionales y los valores de hemólisis previos al tratamiento.

Estos efectos parecen mantenerse durante largos períodos y no parecen afectarse por las condiciones basales de los pacientes, al menos en lo que se refiere a los valores de hemólisis y al recuento plaquetario. Esto último tiene una especial trascendencia, en la medida en que la trombocitopenia se ha sugerido como un marcador de la insuficiencia medular en la HPN¹³.

El efecto antitrombótico ha sido objeto de análisis combinado¹⁴ en 195 pacientes incluidos en los estudios clínicos —entre ellos, los dos estudios citados anteriormente—; se ha observado una reducción del 94% en la incidencia de eventos tromboembólicos con eculizumab en relación con el período anterior al tratamiento.

En cuanto a la seguridad, eculizumab es aparentemente bien tolerado por los pacientes; los efectos más comunes son cefalea, nasofaringitis, náuseas, pirexia, mialgia y fatiga, en orden decreciente. La aparición de cefalea, especialmente al principio del tratamiento con eculizumab, parece relacionarse directamente con la reducción de la hemólisis producida por el fármaco. En efecto, durante el período de inducción del tratamiento, se aprecia un incremento brusco de los valores plasmáticos de óxido nítrico, en cuyo marcado efecto vasodilatador parece estar el origen de las cefaleas. El efecto es pasajero, ya

que tras dos dosis de eculizumab la incidencia de cefalea decae drásticamente, lo que se ha relacionado con una normalización de los valores plasmáticos de óxido nítrico.

Aunque se había planteado la duda sobre los riesgos de una hemólisis de rebote en los pacientes que finalizaran de forma temprana el tratamiento con eculizumab, no parece que los datos experimentales apoyen esta posibilidad. De hecho, un 10% de los pacientes tratados con eculizumab en los estudios clínicos descontinuaron el tratamiento sin que se observara la aparición de episodios graves de hemólisis en esos pacientes.

No obstante, atendiendo al hecho de que no puede descartarse un incremento del riesgo de infecciones y de que el fármaco actúa sobre el sistema del complemento, se ha exigido la elaboración de un cuidadoso protocolo de farmacovigilancia post-márketing. Asimismo, los pacientes deben vacunarse frente al meningococo, dado el riesgo de que el eculizumab, atendiendo a sus efectos sobre el sistema del complemento, pueda incrementar la sensibilidad a la infección por meningococo, sin que tal vacunación permita excluir por completo dicho riesgo.

En definitiva, eculizumab representa una nueva vía terapéutica para una enfermedad rara con un pronóstico muy variable, pero con una supervivencia media de 15 años tras el diagnóstico. Considerando que aproximadamente la mitad de los pacientes fallecen como consecuencia de las complicaciones de la enfermedad, la incorporación de un medicamento capaz de evitar la necesidad de transfusiones a la mitad de los pacientes y de reducir la de los restantes, disminuir drásticamente el riesgo de eventos tromboembólicos y mejorar significativamente la calidad de vida es una innovación cuya importancia se ha visto apoyada al publicarse el efecto real del tratamiento en la supervivencia, haciéndola comparable a la de un grupo de control de la misma edad de los pacientes con HPN.

Nuevas tendencias terapéuticas

Como se indicaba al comienzo de este artículo, la alteración fisiopatológica característica de la HPN consiste en un defecto adquirido en el gen *GPI-A3* en células precursoras hematopoyéticas y la expansión del clon anormal. Este gen codifica una proteína implicada en el primer paso de la biosíntesis de GPI, por lo que la proliferación clonal defectuosa del gen *GPI-A3* conduce a un déficit de grupos GPI.

Las estructuras de tipo GPI son elementos clave para el anclaje de una amplia variedad de proteínas sobre la superficie celular. En el caso de los eritrocitos, la ausencia de proteínas unidas a GPI puede ser completa (células de HPN de tipo III) o parcial (células HPN de tipo II). Esta terminología implica que las células de tipo I expresan valores normales de proteínas ligadas a GPI, que sirven como referencia en la resistencia a la lisis inducida por el complemento; en este sentido, las células de tipo III son 15-25 veces más sensibles al complemento que las normales (tipo I).

Entre las diversas proteínas que desaparecen de la membrana de los eritrocitos en los pacientes con HPN, como consecuencia de la incapacidad para producir el GPI como elemento de anclaje, se encuentran dos importantes proteínas reguladoras. Se trata del CD55 (*factor acelerador de descomposición, decay accelerating factor*) y del CD59 (protectina, factor 20 de restricción homologa, hrf20; factor de inhibición del CAM; inhibidor de membrana de la lisis reactiva).

El CD55 impide el acoplamiento de la convertasa C3 o acelera el desacoplamiento de la convertasa preformada, bloqueando así la formación del complejo que ataca a la membrana, mientras que CD59 es el único regulador de membrana del ensamblaje del CAM.

Pero mientras que la deficiencia congénita o adquirida de CD55 no se asocia a los síntomas de la HPN, la correspondiente al CD59 conduce a un cuadro de hemólisis intravascular —además de otros eventos— que es indistinguible de la HPN, al menos en aquellos con deficiencia completa (células de tipo III). Los pacientes con clones celulares de tipo II no parecen experimentar una hemólisis marcada, lo que sugie-

re que incluso con valores bajos de CD59 se puede controlar la actividad terminal del complemento.

De igual manera como ocurre con los eritrocitos, la ausencia de CD59 hace a las plaquetas susceptibles al complemento, provocando en ellas ciertos cambios que conduce a la liberación de CAM, con una considerable formación de trombina y el correspondiente incremento del riesgo trombótico.

Todo ello ha conducido a sugerir otro enfoque terapéutico de la HPN, complementario al de eculizumab, a través de la restauración de las moléculas de CD59 sobre la membrana de los eritrocitos de estos pacientes. De hecho, hay datos experimentales que apoyan sólidamente esta hipótesis¹⁵, con la aparente ventaja de que, como se indicó anteriormente, no se requerirían elevados valores de CD59 para prevenir la hemólisis en los pacientes con HPN.

Habida cuenta de que son los grupos GPI, ausentes en la HPN, los que facilitan el anclaje de distintos inhibidores del complemento a la membrana celular a través de una unión covalente, es evidente que el aporte de la proteína CD59 debe hacerse asociado a una forma de anclaje químico que suplante a los grupos GPI ausentes. En este sentido, la incorporación de restos miristoilo a las proteínas que se pretenden anclar en la membrana es una de las formas más utilizadas en bioquímica y farmacología.

La miristoilación de proteínas con el objetivo de facilitar su anclaje sobre la superficie de membranas celulares se basa en la propiedad que tienen muchas proteínas para formar enlaces de tipo amida —covalentes, químicamente muy estables— con ácidos grasos saturados, como el palmítico (hexadecanoico: $\text{CH}_3[\text{CH}_2]_{14}\text{COOH}$) o el mirístico (tetradecanoico: $\text{CH}_3[\text{CH}_2]_{12}\text{COOH}$). Concretamente, si el ácido mirístico se incorpora al grupo amino de un resto de glicina próximo al extremo N-terminal de una proteína, su elevada hidrofobia permite que la estructura peptídica quede fijada o “anclada” en la bicapa lipídica de las membranas plasmáticas de las células eucarióticas a través del hidrofóbico grupo miristoilo. La miristoilación es, de esta manera, una eficiente técnica química que permite fijar y manipular proteínas sobre la superficie celular, sin necesidad de recurrir a la ingeniería génica¹⁶.

Habida cuenta de todo lo anterior, en septiembre de 2002 el COMP de la EMEA designó¹⁷ al CD59 peptidilmiristoilado recombinante humano (*myristoylated-peptidyl-recombinant human* CD59) como medicamento huérfano aún en fase de desarrollo clínico. La solicitud fue presentada por Adprotech (Gran Bretaña), aunque en 2008 fue transferida a Orexo (Suecia).

Bibliografía

1. Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of positive opinion for orphan designation of eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. EMEA/COMP/1523/03 Rev. 3. Londres, 3 de julio de 2007. Consultado 16 Jun 2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/comp/opinion/152303en.pdf>. European Medicines Agency.
2. Hernández-Campo PM, Almeida J, Orfao A. Hemoglobinuria paroxística nocturna. Med Clin (Barc). 2008;131:617-30.
3. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2007;137:181-92.
4. Kawaguchi T, Nakakuma H. New insights into molecular pathogenesis of bone marrow failure in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Int J Hematol. 2007;86:27-32.
5. Brodsky RA. Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood Rev. 2008;22:65-74.
6. Alvarez-Mon M, Prieto A. Principios básicos del sistema inmunitario. Mediadores celulares. En: Avances en inmunología, inflamación y dolor. Plan Nacional de Formación Continuada en Avances en Farmacología y Farmacoterapia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2005. p.1-28.
7. Cuellar S. Novedades terapéuticas en medicamentos huérfanos en Estados Unidos y en la Unión Europea. Ponencia presentada en el IV Congreso Internacional de Medicamentos Huérfanos y Enfermedades Raras; 19-21 de febrero de 2009, Sevilla.
8. Committee for Orphan Medicinal Products. June 2009 plenary meeting monthly report. [Consultado 18 Jun 2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/comp/pr/34407909en.pdf>
9. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Soliris. EMEA/H/C/791. European Medicines Agency. [Consultado 18 Jun 2009]. Disponible en: <http://www.emea.eu.int>
10. Anónimo. Eculizumab: Soliris®. Panorama Actual Med. 2008;32:54-8.
11. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2006;355:1233-43.
12. Brodsky RA, Young NS, Antonioni E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2008;111:1840-7.
13. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2004;350:552-9.
14. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2007;110:4123-8.
15. Hill A, Ridley SH, Esser D, Oldroyd RG, Cullen MJ, Kareclas P, et al. Protection of erythrocytes from human complement mediated lysis by membrane-targeted recombinant soluble CD59: A new approach to PNH therapy. Blood. 2006;107:2131-7.
16. Medof ME, Nagarajan S, Tykocinski ML. Cell-surface engineering with GPI-anchored proteins. FASEB J. 1996;10:574-86.
17. Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of positive opinion for orphan designation of myristoylated-peptidyl-recombinant human CD59 for the treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. EMEA/COMP/1641/02 Rev. 2. [Consultado 16 Jun 2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/comp/opinion/164102en.pdf> European Medicines Agency.