

### **Inhibidores del complemento C5: mecanismos de acción, indicaciones, riesgo de infecciones y estrategias de prevención**

Comisión de Infecciones en el Paciente Inmunocomprometido, Sociedad Argentina de Infectología.



---

## Comité Editorial

### Directores

**Pedro Cahn**

Fundación Huésped, Argentina

**Pablo Bonvehí**

Sociedad Argentina de Infectología,  
Argentina

### Directores adjuntos

**Gustavo Lopardo**

H. M. Prof. Dr. Bernardo Houssay

**Zulma Ortiz**

Fundación Huésped, Argentina

### Editor en jefe

**Leandro Cahn**

Fundación Huésped, Argentina

### Secretaría de redacción

**María Belén Bouzas**

Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz,  
Argentina

**Lautaro de Vedia**

Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz,  
Argentina

### Editores asociados

**Ezequiel Córdova**

Sociedad Argentina de Infectología,  
Argentina

**Luciana Spadaccini**

Fundación Huésped, Argentina

### Coordinación editorial

**Laura Efrón**

## Consejo Asesor

**Infecciones en huéspedes  
inmunocomprometidos**

Laura Barcán, Sociedad Argentina  
de Trasplantes, Argentina

**Infecciones intrahospitalarias  
y PROA**

Wanda Cornistein, Hospital  
Universitario Austral, pcia. de  
Buenos Aires, Argentina  
Rodolfo Quirós, Sanatorio Las  
Lomas, San Isidro, pcia. de Buenos  
Aires, Argentina

**HIV**

Omar Sued, Organización  
Panamericana de la Salud  
María Inés Figueroa, Fundación  
Huésped, Argentina  
Isabel Casetti, Helios Salud, CABA,  
Argentina

**Enfermedades endo-epidémicas y  
emergentes, Medicina del Viajero**

Tomás Orduna, Ex Jefe Servicio de  
Medicina Tropical y Medicina del  
Viajero, Hospital Francisco J. Muñiz,  
CABA, Argentina  
Susana Lloveras, Hospital de  
Infecciosas Francisco J. Muñiz,  
CABA, Argentina

**Vacunas**

Florencia Cahn, Sociedad Argentina  
de Vacunología y Epidemiología  
(SAVE), Argentina  
Ricardo Teijeiro, Hospital Pirovano,  
CABA, Argentina

**Infectología general (adultos)**

Estaban Nannini, Sanatorio  
Británico, Rosario, pcia. de Santa Fe,  
Argentina  
Analía Mykietiuik, Instituto Médico  
Platense, La Plata, pcia. de Buenos  
Aires, Argentina

**Farmacología**

Waldo Belloso, Hospital Italiano,  
CABA, Argentina

**Infectología general (pediatría)**

Analía De Cristóforo, Hospital  
Italiano, CABA, Argentina  
Rosa Bologna, Hospital Garrahan,  
CABA, Argentina

**Ciencias sociales**

Ignacio Maglio, Red Bioética  
UNESCO  
Inés Aristegui, Fundación Huésped,  
CABA, Argentina

**Salud mental**

Norberto Conti, Hospital  
Interdisciplinario Psicoasistencial  
José Tiburcio Borda, CABA,  
Argentina

---

### Staff técnico

Administración de OJS  
**Betiana Cáceres**

Diagramación  
**Valeria Goldsztein**

Corrección de estilo  
**Laura Efrón**

## Nota del editor

Algunas enfermedades crónicas poco frecuentes, como la hemoglobinuria paroxística nocturna, el síndrome urémico hemolítico atípico y la miastenia gravis generalizada, entre otras, son causadas por la activación descontrolada del complemento. Hasta hace pocos años, no se contaba con un tratamiento efectivo para estas afecciones. En los últimos años, se ha desarrollado una estrategia terapéutica consistente en la inhibición del componente 5 (C5) del complemento mediante el uso de anticuerpos monoclonales humanizados (eculizumab y ravulizumab) que se unen al C5.

Dado que el sistema del complemento es fundamental para la inmunidad innata y es responsable de la eliminación de patógenos como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y especies de *Neisseria*, incluyendo *Neisseria meningitidis* (Nm), el empleo de estas drogas se asoció con un incremento en el riesgo de presentar cuadro infecciosos graves.

En esta publicación elaborada por la Comisión de Infecciones en Inmunosuprimidos de la Sociedad Argentina de Infectología se revisan las estrategias más adecuadas para el uso seguro y eficaz de estas importantes herramientas terapéuticas.

### **Lautaro de Vedia**

Editor responsable

Revista Actualizaciones en SIDA e Infectología

# Inhibidores del complemento C5: mecanismos de acción, indicaciones, riesgo de infecciones y estrategias de prevención

Comisión de Infecciones en el Paciente Inmunocomprometido, Sociedad Argentina de Infectología.

## ÍNDICE

Introducción .....	5
Administración .....	5
Riesgo de infecciones .....	6
Prevención de infecciones .....	7
Recomendaciones .....	8
Bibliografía .....	9

## INHIBIDORES DEL COMPLEMENTO C5: MECANISMOS DE ACCIÓN, INDICACIONES, RIESGO DE INFECCIONES Y ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

Andrea Mora<sup>1</sup>, Inés Rocca Rossi<sup>2</sup>, Claudia Salgueira<sup>3</sup>, Patricia E Costantini<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Infectología y Control de Infecciones, FLENI, CABA, Argentina,

<sup>2</sup> Servicio de Infectología HIGA "Gral. San Martín" de La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> Servicio de Infectología y Control de Infecciones, Sanatorio Anchorena Recoleta y Sanatorio Trinidad Mitre, CABA, Argentina.

<sup>4</sup> Departamento de Infectología y Control de Infecciones, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina.

**Entidad responsable:** Sociedad Argentina de Infectología, Comisión de infecciones en el paciente inmunocomprometido.

### INTRODUCCIÓN

Los inhibidores del complemento C5, *Eculizumab* y *Ravulizumab*, son dos anticuerpos monoclonales que se utilizan para el tratamiento de miastenia gravis (MG), trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD, por sus siglas en inglés), síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa), microangiopatía trombótica asociada (TMA) y hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

Estos anticuerpos monoclonales están dirigidos a partes específicas del sistema inmune, por lo que se las llama terapias target. Su función es bloquear la porción C5 del complemento, impidiendo su clivaje en C5a y C5b. La porción C5a tiene efecto inflamatorio y protrombótico; la porción C5b forma el complejo de ataque terminal de membrana: MAC (C5b-C9) (1, 2). De esta manera, se frena la inflamación que causa el daño tanto en el nervio óptico, médula espinal y tronco encefálico en la NMOSD, se impide la destrucción de la membrana postsináptica en pacientes con MG y se logra controlar la hemólisis en HPN y la microangiopatía trombótica en el SUHa.

### ADMINISTRACIÓN

Ambos anticuerpos monoclonales se administran por vía endovenosa. El esquema terapéutico comienza con una dosis de carga que permite un bloqueo rápido del componente C5 del complemento, con la consiguiente reducción de la inflamación mediada por el sistema inmune. Posteriormente, se continúan dosis de mantenimiento destinadas a sostener de manera prolongada la inhibición del C5. Ravulizumab posibilita intervalos de dosificación más prolongados en comparación con eculizumab, lo que se explica por su mayor vida media y las diferencias en el *clearance* entre ambos agentes biológicos (3).

## RIESGO DE INFECCIONES

Los inhibidores del complemento incrementan el riesgo de infecciones severas por *Neisseria meningitidis*, causando sepsis y/o meningitis y otras formas invasivas que son potencialmente letales. Este incremento del riesgo es 1000 a 2000 veces mayor que en la población que no recibe este tipo de medicación (4). Esto se explica porque el componente terminal del complemento (C5b-C9) es el responsable de la eliminación extracelular (bacteriolisis) y provoca la lisis de *Neisseria meningitidis* (1, 2). De los diferentes serogrupos de esta bacteria, seis tienen poder patogénico en el ser humano: A, B, C, X, W e Y. Si bien la prevalencia de los serogrupos meningocócicos es variable en la Argentina, los de mayor frecuencia corresponden a los serogrupos W y B. Asimismo, se han reportado infecciones graves causadas por especies de *Neisseria* distintas de *N. meningitidis*. En particular, las infecciones diseminadas por *Neisseria gonorrhoeae* se observan con mayor frecuencia en pacientes tratados con inhibidores del complemento que en la población general (5, 6), manifestándose clínicamente como artritis séptica o como una forma bacteriémica caracterizada por fiebre, poliartalgias, tenosinovitis y exantema (5, 6). También se han descrito otras infecciones bacterianas severas e infecciones fúngicas invasivas como *Cryptococcus* spp. (7, 8). Las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* son poco frecuentes en estos pacientes, probablemente debido a la preservación de la efectividad de la función del complemento C1-C4 y la función de opsonización (1). Aparte de las infecciones bacterianas y fúngicas, en estudios de farmacovigilancia una proporción importante de las infecciones reportadas son virales, particularmente influenza, herpes zoster y gastroenteritis (9).

Los datos globales de seguridad, provenientes tanto de ensayos clínicos como de la práctica real, sobre el uso de eculizumab (2457 pacientes) y ravulizumab (3287 pacientes) evaluaron las infecciones atribuidas a *Neisseria meningitidis*, con tasas de notificación calculadas de manera acumulada por cada 100 años-paciente (PY). En los ensayos clínicos, la tasa acumulada de infección meningocócica fue de 0,28 por 100 PY para eculizumab y de 0,18 por 100 PY para ravulizumab. En estudios recientes del mundo real, las tasas acumuladas de infección meningocócica en pacientes tratados con eculizumab han mostrado una disminución sostenida desde 2007, alcanzando 0,25 por 100 PY en 2024. En los pacientes tratados con ravulizumab, la tasa acumulada de infección meningocócica en la práctica real se mantiene baja, con un valor de 0,10 por 100 PY en 2024 (10). A pesar del incremento progresivo de la exposición acumulada a ambos inhibidores del complemento a lo largo del tiempo y en múltiples indicaciones, incluidas indicaciones neurológicas poco frecuentes, las tasas de notificación de infección y mortalidad asociadas a meningococo se han mantenido estables (10).

La principal contraindicación para el uso de inhibidores del complemento es la presencia de infecciones graves (11). Se recomienda además realizar un *screening* inicial para descartar infecciones crónicas previo al inicio de esta u otras terapias target (12). Para disminuir el riesgo de infecciones severas por meningococo contamos con dos tipos de vacunas: a) vacuna conjugada contra los serogrupos ACWY y b) vacuna recombinante contra el serogrupo B (1, 13, 14). Esta última vacuna contra el serogrupo B tiene impacto nulo sobre la portación nasofaríngea. Ambas vacunas están disponibles en el calendario nacional de vacunación para la población pediátrica desde 2017. En los pacientes adultos con condiciones de riesgo deben ser indicadas específicamente. Estas vacunas antimeningocócicas están indicadas en los pacientes que reciben inhibidores de complemento y en pacientes con asplenia anatómica o funcional, déficit de complemento y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (14).

## PREVENCIÓN DE INFECCIONES

La administración de las vacunas antimeningocócicas debe realizarse al menos dos a cuatro semanas antes del inicio de eculizumab o ravulizumab (1, 14, 15). Se recomienda aplicar dos dosis de la vacuna conjugada contra los serogrupos ACWY, separadas por un intervalo de ocho semanas. Asimismo, se aconseja la administración de la vacuna frente al serogrupo B, también en un esquema de dos dosis con un intervalo de ocho semanas. En pacientes que van a utilizar estos inhibidores de C5 por períodos prolongados, hay que realizar un refuerzo de vacuna conjugada ACWY a los cinco años (14, 16) y a los tres años, refuerzo de vacuna para meningococo B (14). En caso de haber utilizado alguna otra medicación inmunosupresora previamente, es posible que la respuesta de anticuerpos a la vacunación se vea reducida. En estos casos el intervalo entre la última administración de la medicación inmunosupresora y la aplicación de las vacunas es en general de dos a cuatro semanas (12). En caso de inmunosupresión severa, tal como tratamiento previo con anti CD20 o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, evaluar individualmente (12).

Se recomienda además administrar profilaxis antibiótica hasta cuatro semanas después de aplicada la segunda dosis de las vacunas. Los antibióticos de elección son penicilina 250-500 mg cada 12 hs (1) o amoxicilina (500 mg cada 12 hs). La primera dosis del antibiótico debe administrarse al inicio del tratamiento con el inhibidor del complemento C5, y la profilaxis se mantiene hasta cuatro semanas después de la segunda dosis de las vacunas antimeningocócicas, momento en el que se espera haber alcanzado niveles protectores de anticuerpos (1, 18). No obstante, la duración óptima de la profilaxis antibiótica no ha sido establecida. En determinados escenarios clínicos, podría considerarse su extensión durante todo el período de tratamiento y hasta cuatro semanas después de la última dosis de eculizumab, especialmente en pacientes con inmunosupresión previa que pudiera comprometer la respuesta a la vacunación (1, 4, 17). Esta estrategia debe evaluarse de manera individualizada, teniendo en cuenta el riesgo de efectos adversos y el impacto potencial sobre la selección de microorganismos resistentes (1, 4, 19). En pacientes con alergia a penicilina, pueden utilizarse como alternativas azitromicina (500 mg) o ciprofloxacina (500 mg) (1, 13, 14). En el caso de pacientes con MG, el uso de macrólidos y quinolonas debe realizarse con extrema precaución, dado que estas drogas pueden exacerbar la enfermedad de base (20).

Asimismo, se recomienda la administración anual de la vacuna antigripal. También está indicada la vacunación antineumocócica y frente a virus varicela-zóster, y resulta fundamental verificar que el paciente tenga completo y actualizado el esquema de vacunación correspondiente a su grupo etario (12). Las vacunas a microorganismos vivos se encuentran contraindicadas en estos pacientes (11).

En pacientes con riesgo de infecciones de transmisión sexual, se debe realizar *screening* para infección gonocócica y educación sobre prácticas sexuales más seguras y correcta utilización de los preservativos. Esto es especialmente relevante en personas sexualmente activas y sus contactos, en quienes la identificación temprana de infecciones asintomáticas podría disminuir el riesgo de adquisición y/o diseminación (1, 5, 6).

## RECOMENDACIONES

En síntesis, las recomendaciones para pacientes que iniciarán inhibidores de C5 incluyen asegurar la vacunación contra *Neisseria meningitidis* al menos dos a cuatro semanas antes del inicio del tratamiento; la profilaxis antibiótica hasta transcurridas cuatro semanas posteriores a completar la vacunación, e individualizada en caso de inmunosupresión previa y brindar pautas de alarma sobre signos y síntomas de infección meningocócica. Aun en pacientes vacunados y/o que reciben profilaxis antibiótica se han reportado casos de infecciones causadas por *Neisseria* spp.; incluso en el grupo que recibió profilaxis los aislamientos mostraron sensibilidad reducida a la penicilina (19, 21). La concientización sobre el riesgo infeccioso, junto con las estrategias de mitigación implementadas y la disponibilidad de vacunas, han permitido reducir de manera efectiva el riesgo de infecciones meningocócicas en pacientes tratados con inhibidores del complemento C5, lo que resalta la importancia de la adecuada adherencia a dichas medidas preventivas (10).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wintrop, KL, Mariette X, Silva JT, Benamiel, E, Calabrese LH, Dimusc, A, Smolen JS, M, Aguado JM, Fernández Ruiz M. Narrative review ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts ( ESGICH ) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies : an infectious diseases perspective *Clinical Microbiology and Infection*. 2018; 24:S21-S40.
2. Halacova, N., Brndiarova, M., Slenker, B., Ruzinak Bobcakova, A., Schniederova, M., Markocsy, A. et al. Complement Inhibitors and the Risk of (Breakthrough) Infections—Critical Analysis and Preventive Strategies. *Biologics*, (2026), 6 (1), 3.
3. Vu T, Wiendl H, Katsuno M, Reddel SW, Jr JFH. Ravulizumab in Myasthenia Gravis : A Review of the Current Evidence. 2023;(December):2639–55.
4. Mcnamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, Macneil JR. High risk for invasive Meningococcal Disease among patients receiving Eculizumab ( Soliris ) despite receipt of Meningococcal Vaccine. 2017;66(27):734–7.
5. Nishida Y, Ono D, Kawamura M, Kawamura T, Mimura K, Fukaura H et al. Disseminated gonococcal infection developing two days after initial eculizumab administration in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder: A case report and literature review. *J Infect Chemother*. 2025 Sep; 31(9):102782.
6. Crew PE, Abara WE, McCulley L, Waldron PE, Robert D, Weston EJ, et al. Disseminated Gonococcal Infections in Patients Receiving Eculizumab: A Case Series. 2020;69(4):596–600.
7. Socie G, Caby-Tosi MP, Marantz J, Cole A, Bedrosian C, Gasteyer C, Mujeebuddin A, Hillmen P, Walle J, Haller H. Eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome: 10 Year pharmacovigilance analysis. *British Journal of Hematology*, 2019, 185 , 297-310
8. Jiang A, Liu Y, Wei C, Xiao G. Incidence of infection associated with eculizumab : a meta-analysis of 9 randomized controlled trials. 2025;4(April):1–9.
9. Zhong, J.; Chen, C.; Xu, Y.; He, Y.; Tan, J.; Xiong, D. Viral infections and related fatal adverse events associated with complement inhibitors for PNH: A real-world pharmacovigilance analysis in FAERS. *Front. Pharmacol*. 2025, 16, 1639685.
10. Infante CC, Mujeebuddin A. Eculizumab and ravulizumab clinical trial and real-world pharmacovigilance of meningococcal infections across indications. 2025; *Plos One*, 2007:1–8.
11. White LM, Clay FJ, Forbes AM, Keh RYS, Lilleker JB, Spillane J et al. Complement inhibitors for myasthenia gravis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025 Jul 8;7(7):CD016098. doi: 10.1002/14651858.CD016098. PMID: 40626411; PMCID: PMC12235703.
12. Winkelmann, A., Loebermann, M., Barnett, M., Hartung, H. P., & Zettl, U. K. Vaccination and immunotherapies in neuroimmunological diseases. *Nature Reviews Neurology*, 2022, 18(5), 289-306.
13. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, Ortega-Sanchez IR, Briere EZ, Meissner HC, Baker CJ, Messonnier NE; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013 Mar 22;62(RR-2):1-28.
14. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, Rubin LG, Hariri S, Stephens DS, MacNeil JR. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020 Sep 25;69(9):1-41. doi: 10.15585/mmwr.rr6909a1. PMID: 33417592; PMCID: PMC7527029.
15. Benamu E, Montoya JG. Infections associated with the use of eculizumab: recommendations for prevention and prophylaxis. *Curr Opin Infect Dis*. 2016 Aug;29(4):319-29. doi: 10.1097/QCO.0000000000000279.
16. Bozio CH, Isenhour C, McNamara LA. Characteristics of and meningococcal disease prevention strategies for commercially insured persons receiving eculizumab in the United States. *PLoS One*. 2020; 15(11): e0241989. doi: 10.1371/journal.pone.0241989. PMID: 33180804
17. Damasceno A, Marrodan M. Eculizumab or ravulizumab treatment effect in people with neuromyelitis optica spectrum disorder: a plain language summary of three studies. *J Comp Eff Res*. 2025;14(4): e240177. doi: 10.57264/ceer-2024-0177
18. Vu TH, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Meisel A, Nicolle MW, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Ravulizumab in Adults With Anti-Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: Final Results From the Phase 3 CHAMPION MG Open-Label Extension. *Eur J Neurol*. 2025;32(4):1–10.
19. Crew PE, McNamara L, Waldron PE, McCulley L, Christopher Jones S, Bersoff-Matcha SJ. Antibiotic prophylaxis in vaccinated eculizumab recipients who developed meningococcal disease. *J Infect*. 2020; 80(3):350-371. doi: 10.1016/j.jinf.2019.11.015.
20. Narayanaswami, P., Sanders, D. B., Wolfe, G., Benatar, M., Cea, G., Evoli, A. et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. *Neurology* 2021; 96(3), 114-122.
21. Dhanoa, R. K., Selvaraj, R., Shoukrie, S. I., Zahra, A., Malla, J., Selvamani, T. Y et al. Eculizumab's unintentional mayhem: a systematic review. *Cureus*. 2022;14(6): e2 5640. doi: 10.7759/cureus.25640.



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución -No Comercial- Compartir Igual 4.0 Internacional - Permite que los artículos se puedan compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear a partir del material otra obra) siempre que se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y se respeten los mismos términos de esta licencia.