

Journal Pre-proof

RAVULIZUMAB COMO ALTERNATIVA EN LA MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA INDUCIDA POR GEMCITABINA: REPORTE DE UN CASO CLÍNICO

Cristina Riaza Ortiz Marta Calvo Arévalo Marta Álvarez Nadal
Antonio Casado Ana I Sánchez-Fructuoso Clara García-Carro



PII: S0211-6995(25)00066-9

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.nefro.2025.501356>

Reference: NEFRO 501356

To appear in: *NEFROLOGÍA*

Received Date: 8 April 2025

Accepted Date: 17 May 2025

Please cite this article as: Ortiz CR, Arévalo MC, Nadal M, Casado A, Sánchez-Fructuoso AI, García-Carro C, RAVULIZUMAB COMO ALTERNATIVA EN LA MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA INDUCIDA POR GEMCITABINA: REPORTE DE UN CASO CLÍNICO, *NEFROLOGÍA* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2025.501356>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología.

¹RAVULIZUMAB COMO ALTERNATIVA EN LA MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA INDUCIDA

POR GEMCITABINA: REPORTE DE UN CASO CLÍNICO

RAVULIZUMAB AS AN ALTERNATIVE FOR GEMCITABINE RELATED TROMBOTIC

MICROANGIOPATHY: A CASE REPORT

Autores:

1. Cristina Rianza Ortiz ^(a) Correo: cristina.riaza@salud.madrid.org
2. Marta Calvo Arévalo ^(a) Correo: calvoarevalo@gmail.com
3. Marta Álvarez Nadal ^(a) Correo: malvarezn@salud.madrid.org
4. Antonio Casado ^(b) Correo: antonio.casado@salud.madrid.org
5. Ana I Sánchez-Fructuoso ^{(a) (c)} Correo: asfructuoso@salud.madrid.org
6. Clara García-Carro ^{(a) (c)} Correo: cgarro@salud.madrid.org

(a) Servicio de Nefrología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid (España).

C/Profesor Martín Lagos, s/n. 28040, Madrid, España

(b) Servicio de Oncología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid (España).

C/Profesor Martín Lagos, s/n. 28040, Madrid, España

(c) Universidad Complutense de Madrid, Madrid (España).

Plaza de Ramón y Cajal, s/n, Moncloa – Aravaca, 28040, Madrid, España

Correspondencia: Clara García-Carro, cgarro@salud.madrid.org.

¹ ABREVIATURAS: MAT: microangiopatía trombótica, TA: tensión arterial, ERC: enfermedad renal crónica, C A/C: cociente albúmina/creatinina, C P/C: cociente proteína/creatinina

C/Profesor Martín Lagos, s/n. 28040, Madrid, España

RESUMEN:

La microangiopatía trombótica (MAT) se caracteriza por daño endotelial, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño orgánico, especialmente renal. En oncología, la MAT puede ser secundaria al propio cáncer o estar relacionada con los tratamientos oncológicos. La MAT asociada a gemcitabina tiene un pronóstico desfavorable, con alta mortalidad y la activación del complemento tiene un papel central en su fisiopatología. Mientras que eculizumab ha demostrado su eficacia y mejorado el pronóstico en esta patología, la evidencia en cuanto al uso de ravulizumab es escasa. Presentamos el caso de una mujer de 81 años con hipertensión arterial, cáncer de mama izquierda tratada con cirugía y radioterapia y actual angiosarcoma de mama izquierda estadio IV tratado con gemcitabina tras progresión con paclitaxel. Desarrolla una emergencia hipertensiva, anemia (Hb 6.9 g/dL), trombocitopenia (68,000 plaquetas), deterioro de la función renal (creatinina 1.64 mg/dL), y aumento de LDH (1126 U/L). Ante la sospecha de MAT inducida por gemcitabina, se suspendió dicho tratamiento y se inició ravulizumab, presentando rápida respuesta renal y hematológica. Se reintrodujo el tratamiento oncológico con pazopanib, con reaparición de la MAT. Se suspendió dicho tratamiento y se administró otra dosis de ravulizumab, con buena respuesta. La MAT es una causa importante de morbimortalidad en los pacientes con cáncer, contribuyendo a la progresión a enfermedad renal crónica y a la suspensión del tratamiento oncológico. Este caso destaca el papel de ravulizumab en la MAT asociada a gemcitabina, ofreciendo ventajas en

pacientes frágiles dada su alargada vida media, menor frecuencia de administración y buenos resultados.

Palabras clave: gemcitabina, ravulizumab, fracaso renal, microangiopatía trombótica

ABSTRACT:

Thrombotic microangiopathy (TMA) is characterized by endotelial damage, microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and organ damage, particularly renal. In Oncology, TMA can be secondary to the cancer itself or related to oncological treatments. TMA associated with gemcitabine has a poor prognosis, with high mortality and complement activation plays a central role in its pathophysiology. While eculizumab has shown efficacy and improved outcomes in this condition, evidence regarding the use of ravulizumab remains scarce. We present the case of an 81-year-old woman with arterial hypertension and a history of left breast cancer treated with surgery and radiotherapy, currently diagnosed with stage IV left breast angiosarcoma treated with gemcitabine after progression on paclitaxel. She developed a hypertensive emergency, anemia (Hb 6.9 g/dL), thrombocytopenia (68,000 platelets), impaired renal function (creatinine 1.64 mg/dL) and elevated LDH (1126 U/L). Suspecting gemcitabine-induced TMA, the treatment was discontinued and ravulizumab was initiated, resulting in rapid renal and hematological response. Oncological treatment with pazopanib was reintroduced, leading to recurrence of TMA. That treatment was suspended and another dose of ravulizumab was administered, with good response. TMA is a significant cause of morbidity and mortality in cancer patients, contributing to progression to chronic kidney disease and the discontinuation of oncological treatment. This case highlights the role of ravulizumab in gemcitabine-associated TMA, offering advantages in frail patients due to its longer half-life, reduced administration frequency and favorable outcomes.

Keywords: gemcitabine, ravulizumab, renal failure, thrombotic microangiopathy

INTRODUCCIÓN:

La microangiopatía trombótica (MAT) se caracteriza por daño endotelial y oclusión vascular por trombos, dando lugar a anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia por consumo y lesión de órgano diana, afectando típicamente a los riñones y sistema nervioso central. ⁽¹⁾

En oncología, la MAT puede ser secundaria al propio cáncer o estar relacionada con los tratamientos oncológicos. ⁽²⁾ La MAT inducida por fármacos tiene una incidencia de > 15% y se clasifica en: tipo I (asociada a quimioterapia), y tipo II (asociada a tratamientos anti-VEGF o inhibidores de tirosina kinasa). ⁽³⁾ Característicamente la tipo I tiene lugar durante los primeros 6-12 meses de tratamiento, es dosis-dependiente y generalmente es reversible. Sus manifestaciones son principalmente hematológicas, con altas tasas de recurrencia y elevado riesgo de enfermedad renal crónica (ERC) y mortalidad. La MAT asociada a gemcitabina, al ser una MAT tipo I, tiene un pronóstico desfavorable, con fracaso renal y/o mortalidad en el 70-75% de los casos. ⁽⁴⁾

La desregulación e hiperactivación del complemento juegan un papel fundamental en la MAT secundaria, actuando como un “segundo evento” que amplifica el daño endotelial desencadenado por un factor inicial, perpetuando la MAT. Los inhibidores del complemento como eculizumab, se han usado en MAT secundarias con buenos resultados. ⁽⁵⁾ Recientemente, una serie de casos ha demostrado el beneficio de eculizumab en la recuperación del daño renal en pacientes con MAT por gemcitabina. ⁽⁶⁾

Ravulizumab, un nuevo fármaco derivado del eculizumab, puede considerarse como una alternativa. Ofrece ventajas en cuanto a su mayor vida media (aproximadamente 52 días vs. ~11 días) y por ello, permite espaciar las administraciones (ocho semanas vs. 2 semanas). Sin embargo, actualmente no hay estudios que evalúen el uso de ravulizumab en MAT por gemcitabina.

PRESENTACIÓN DEL CASO:

Mujer de 81 años, con antecedentes de: hipertensión arterial, hipotiroidismo autoimmune, cáncer de mama izquierda tratada con cirugía y radioterapia en 2007 y angiosarcoma de mama izquierda estadio IV con afectación ósea diagnosticada en diciembre 2021. Comenzó tratamiento con paclitaxel, cambiando a gemcitabina tras dos meses de tratamiento por progresión ósea, presentando respuesta parcial.

Durante el tratamiento con gemcitabina, acude al Servicio de Urgencias con una emergencia hipertensiva (TA 200/110 mmHg), anemia (Hb 6.9 g/dL), trombocitopenia (68,000 plaquetas), deterioro de la función renal (creatinina 1.42 mg/dL, pico 1.64 mg/dL), y aumento de LDH (1126 U/L). En el urianálisis presentaba proteinuria (600 mg/dL por tira reactiva), un cociente albúmina/creatinina (C A/C) de 2038 mg/g, un cociente proteína/creatinina (C P/C) de 3767 mg/g, piuria (>100 leucocitos/campo) y microhematuria (5–10 hematíes/campo).

Dada la presentación clínica y analítica, se sospechó MAT inducida por gemcitabina. Los análisis revelaron un valor de haptoglobina indetectable, actividad de ADAMTS-13 normal y frecuentes esquistocitos en el frotis de sangre periférica (FSP). Se consideró la realización de una biopsia renal, no pudiendo llevarse a cabo por limitación funcional de la paciente. Dada la sospecha clínica, se suspendió la gemcitabina y se inició ravulizumab basándose en la fragilidad de la paciente, dificultades logísticas y la experiencia de nuestro centro con dicho fármaco. Se administraron las vacunas obligatorias antes del tratamiento.

Dos días tras la administración del fármaco, mejoraron tanto la situación clínica como los datos de laboratorio. Fue dada de alta al sexto día, con Hb 8.2 g/dL, 129,000 plaquetas, creatinina 1.31 mg/dL, LDH 803 U/L, proteinuria 100 mg/dL (por tira reactiva), y microhematuria (1–5 hematíes/campo).

Se administró una segunda dosis de ravulizumab a los 13 días como se recomienda, y la función renal permaneció estable (creatinina 1.3 mg/dL, FGe 40 mL/min), Hb 9.1g/dL, 158,000 plaquetas, LDH 495 U/L.

Un mes tras la última administración del fármaco, los oncólogos decidieron reiniciar el tratamiento oncológico con pazopanib. Tras nueve semanas de tratamiento, reapareció la anemia (Hb 9.6 g/dl), con disminución de haptoglobina y moderada elevación de LDH (427 U/L). Es conocido que los inhibidores de tirosina kinasa se relacionan con MAT tipo II por lo que, sospechando una recurrencia de la MAT, se suspendió pazopanib y se administró otra dosis de ravulizumab. La función renal se mantuvo estable (creatinina 1.2–1.4 mg/dL), sin signos de hemólisis (Figura 1). Se inició ciclofosfamida posteriormente y la paciente se ha mantenido estable durante los siguientes cinco meses.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

La ERC estadios 3-5 afecta al 12–25% de los pacientes con cáncer ⁽⁷⁾ y aumenta significativamente la mortalidad relacionada con el cáncer así como la mortalidad por todas las causas. Los tratamientos oncológicos son una causa importante de nefrotoxicidad, resaltando la importancia de entender los mecanismos de daño renal y de llevar a cabo un tratamiento multidisciplinar.

Un estudio español demostró que la MAT es el quinto diagnóstico más frecuente en los pacientes con cáncer que se someten a una biopsia renal. ⁽⁸⁾ Dada la importante

morbimortalidad de la MAT, diagnosticarla y tratarla en estadios tempranos es vital para prevenir tanto la mortalidad como la progresión a ERC. Además, recuperar la función renal es crucial para continuar con el tratamiento oncológico, que en última instancia es lo que determina el pronóstico de los pacientes. Por ello, siempre que sea posible, se deben evitar como segunda línea de tratamiento aquellos fármacos oncológicos con evidencia de causar MAT.

En nuestro caso, destacamos los beneficios de ravulizumab en una paciente con MAT inducida por gemcitabina, que presentó una recurrencia tras la administración de pazopanib. Ravulizumab es especialmente beneficiosa en pacientes frágiles y con dificultad para realizar traslados gracias a su esquema terapéutico, ofreciendo ventajas tanto clínicas como en calidad de vida.

A pesar de que la evidencia del uso de ravulizumab en MAT asociada a quimioterapia es escasa y se limita a un único caso clínico publicado en un paciente joven con cáncer de páncreas ⁽⁹⁾, el caso que se presenta refuerza la idea de que puede ser una opción viable y efectiva para estos pacientes.

Todos los autores han leído y aprobado el manuscrito final. Se obtuvo el consentimiento informado para su publicación y el comité de ética aprobó su redacción.

FINANCIACIÓN:

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Clara García Carro ha recibido soporte económico para asistencia a congresos y reuniones científicas por parte de Alexion y ha recibido remuneración económica por colaboraciones en forma de conferencias y redacción de material científico para Alexion.

CONFLICTOS DE INTERÉS:

Los autores de este manuscrito declaran no tener conflictos de interés.

Ética de la publicación

1. ¿Su trabajo ha comportado experimentación en animales?:

No

2. ¿En su trabajo intervienen pacientes o sujetos humanos?:

Sí

Si la respuesta es afirmativa, por favor, mencione el comité ético que aprobó la investigación y el número de registro.:

Comité de Ética para la Asistencia Sanitaria (CEAS) del Hospital Clínico San Carlos. Código:25-013

Si la respuesta es afirmativa, por favor, confirme que los autores han cumplido las normas éticas relevantes para la publicación. :

Sí

Si la respuesta es afirmativa, por favor, confirme que los autores cuentan con el consentimiento informado de los pacientes. :

Sí

3. ¿Su trabajo incluye un ensayo clínico?:

No

4. ¿Todos los datos mostrados en las figuras y tablas incluidas en el manuscrito se recogen en el apartado de resultados y las conclusiones?:

Sí

BIBLIOGRAFÍA

1. Leising J, Brodsky SV, Parikh SV. Clinical Evaluation and Management of Thrombotic Microangiopathy. *Arthritis Rheumatol.* 2024 Feb;76(2):153-165. [https://doi: 10.1002/art.42681](https://doi.org/10.1002/art.42681).
2. Meraz-Munoz A, Langote A, D Jhaveri K, Izzedine H, Gudsoorkar P. Acute Kidney Injury in the Patient with Cancer. *Diagnostics (Basel).* 2021 Mar 29;11(4):611. [https://doi: 10.3390/diagnostics11040611](https://doi.org/10.3390/diagnostics11040611).
3. Izzedine H, Perazella MA. Thrombotic microangiopathy, cancer, and cancer drugs. *Am J Kidney Dis.* 2015 Nov;66(5):857-68. [https://doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.340](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.02.340).
4. Blake-Haskins JA, Lechleider RJ, Kreitman RJ. Thrombotic microangiopathy with targeted cancer agents. *Clin Cancer Res.* 2011 Sep 15;17(18):5858-66. [https://doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0804](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0804).

5. Cavero T, Rabasco C, López A et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Mar 1;32(3):466-474. [https://doi: 10.1093/ndt/gfw453](https://doi.org/10.1093/ndt/gfw453).
6. Grall M, Daviet F, Chiche NJ et al. Eculizumab in gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: experience of the French thrombotic microangiopathies reference centre. *BMC Nephrol*. 2021 Jul 21;22(1):267. [https://doi: 10.1186/s12882-021-02470-3](https://doi.org/10.1186/s12882-021-02470-3).
7. Yabroff KR, Zheng Z, Han X. Cancer Survivorship. *N Engl J Med*. 2019 Apr 4;380(14):1380-1381. [https://doi: 10.1056/NEJMc1900709](https://doi.org/10.1056/NEJMc1900709).
8. Bolufer M, García-Carro C, Blasco M et al. Kidney Biopsy in Patients with Cancer along the Last Decade: A Multicenter Study. *J Clin Med*. 2022 May 21;11(10):2915. [https://doi: 10.3390/jcm11102915](https://doi.org/10.3390/jcm11102915).
9. MacDougall KN, Schwartz B, Harewood J, Bukhari Z, Neculiseanu E. A Case of Gemcitabine-Induced Thrombotic Microangiopathy Treated With Ravulizumab in a Patient With Stage IV Pancreatic Cancer. *Cureus*. 2021 Jan 31;13(1):e13031. doi: 10.7759/cureus.13031.

Figura 1. Evolución clínica y analítica

Hb (hemoglobina, g/dl), C A/C (cociente albúmina/creatinina, mg/g), C P/C (cociente proteína/creatinina, mg/g), LDH (lactato deshidrogenasa, U/L)

- Dicha figura requiere impresión a color

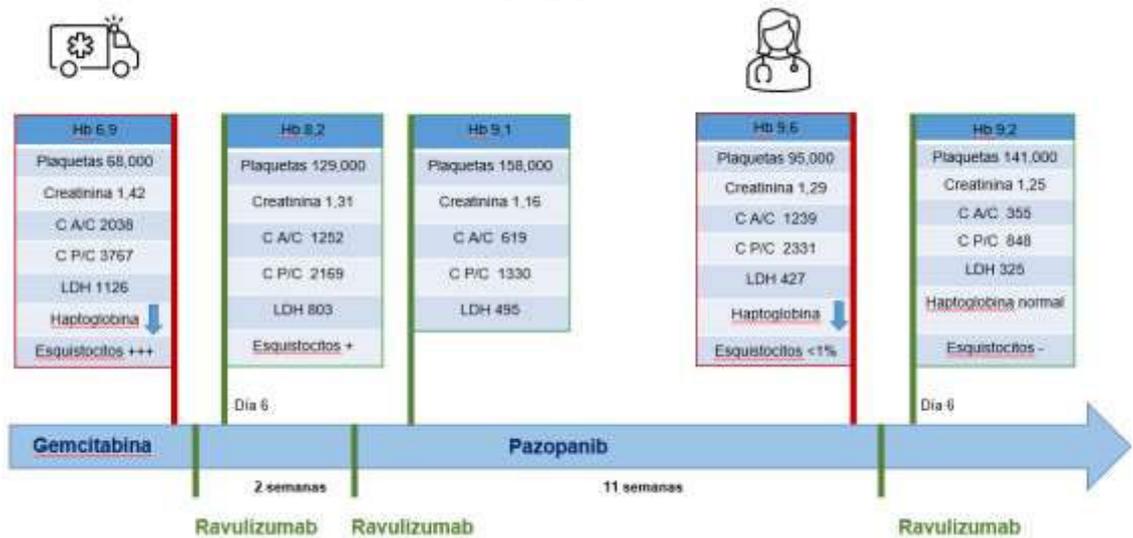
FIGURA 1:

Figura1.pptx