



## Alerta Farmacovigilancia

### Riesgo de daño renal con anticoagulantes orales.

Dres. Javier Jara, Stefano Fabbiani.

El 01 de junio de 2023 la *Therapeutic Goods Administration* (TGA), agencia reguladora de medicamentos Australiana, emitió una alerta de seguridad al respecto del agregado de una advertencia en las fichas técnicas de anticoagulantes orales sobre el riesgo de nefropatía inducida por estos fármacos. Se trata de un efecto adverso raro que resulta de un sangrado glomerular profuso, que puede ser grave, irreversible y fatal. A pesar de ser un efecto raro, el amplio uso de estos fármacos en la práctica clínica determinó que se incorporara la advertencia.<sup>1,2</sup>

Los anticoagulantes orales involucrados en la alerta son warfarina y los anticoagulantes orales directos apixabán, dabigatrán y rivaroxabán.

#### Anticoagulantes orales

Warfarina, cuyo código ATC es B01AA03, es el prototipo de los anticoagulantes dicumarínicos y actúa mediante el antagonismo de la vitamina K, impidiendo la síntesis hepática de factores de la coagulación dependientes de vitamina K. En las fichas técnicas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) se describe como reacción adversa la nefropatía, con una frecuencia no conocida.<sup>3</sup>

Apixaban, código ATC B01AF02 y rivaroxabán, cuyo código ATC es B01AF0, son anticoagulantes directos que inhiben reversiblemente y de forma selectiva el factor Xa; mientras que dabigatrán, código ATC B01AE07, inhibe directamente el factor IIa. Según de qué fármaco se trate, en sus fichas técnicas de AEMPS o *Food and Drug Administration* (FDA), se describe la nefropatía por anticoagulante para dabigatrán y rivaroxaban. No se describe en fichas técnicas de apixabán.<sup>4-6</sup>

La nefropatía asociada a anticoagulantes consiste en una injuria renal aguda severa con hematuria en pacientes que están bajo tratamiento con anticoagulantes orales. Es una entidad conocida, cuya patogenia se atribuye a una hematuria glomerular que causaría formación de cilindros hemáticos y necrosis tubular. A pesar de que esta entidad ha sido ampliamente difundida, son muy pocos los casos publicados con un estudio histológico renal completo. El objetivo del estudio fue recoger una serie amplia de casos con biopsias renales para determinar la patología renal subyacente en el fallo renal agudo asociado a anticoagulación.<sup>7</sup>

No se encontraron alertas previas en AEMPS ni FDA.



Al consultar la base de datos global de Farmacovigilancia de la OMS Vigiaccess (Centro Monitorización de Uppsala, UMC por sus siglas en inglés), se notificaron hasta la fecha un 0.03% de nefropatía relacionada a anticoagulantes para warfarina, apixabán y dabigatrán y 0.02% para rivaroxabán. La información en esta base de datos, describe posibles eventos adversos que se han observado con el uso de un medicamento, mediante notificaciones espontáneas. No confirma ni establece causalidad entre el evento adverso observado y el uso del medicamento, así como tampoco determina su frecuencia.<sup>8</sup>

La alerta surge a partir de un metaanálisis de reportes de casos, casos y controles y estudios de cohortes que describen la prevalencia de nefropatía asociada a anticoagulantes. La prevalencia de nefropatía se estimó en 31% (IC 95%: 22.0–42.0). La mayoría de los estudios analizados incluían pacientes con INR supratrapéutico mayor a 3.<sup>9</sup>

En nuestro medio no se encuentran alertas ni publicaciones al respecto.

## Conclusiones

La nefropatía relacionada a anticoagulantes es una entidad conocida y probablemente subdiagnosticada, que debe sospecharse ante todo paciente con tratamiento crónico con anticoagulantes orales frente a la aparición de nefropatía, como diagnóstico diferencial entre las posibles etiologías. Con frecuencia se presenta en pacientes que no tienen enfermedad renal preexistente. Es recomendable notificar a las autoridades competentes todas las sospechas de nefropatía por anticoagulantes, independientemente de si se realiza biopsia renal o no y de su manejo terapéutico.

*En caso de aparición de una reacción adversa medicamentosa, recordar notificar al MSP a través del siguiente enlace:*

<https://www.gub.uy/tramites/notificacion-reacciones-adversas-medicamentos>

## Bibliografía

1. Oral anticoagulants can cause serious kidney damage in rare circumstances. Medicines Safety Update. Therapeutics Goods Administration. 2023. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/oral-anticoagulants-can-cause-serious-kidney-damage-rare-circumstances>
2. Risk of kidney damage with oral anticoagulants. Safety advisory. Therapeutics Goods Administration. 2023. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/news/safety-alerts/risk-kidney-damage-oral-anticoagulants>
3. Ficha técnica Aldocumar. AEMPS. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63062/FT\\_63062.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63062/FT_63062.html)
4. Ficha técnica Xarelto. FDA. 2023. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/022406s041lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022406s041lbl.pdf)



5. Ficha técnica Pradaxa. AEMPS. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08442005/FT\\_08442005.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08442005/FT_08442005.html)
6. Ficha técnica Eliquis. AEMPS. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11691002/FT\\_11691002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11691002/FT_11691002.html)
7. Sandino J et al. Nefropatía IgA y fracaso renal agudo asociado a anticoagulantes. 2020, 6-9 de noviembre. 50 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. Virtual, España.
8. World Health Organisation. VigiAccess. Disponible en:<https://www.vigiaccess.org/>
9. de Aquino Moura, K. B., Behrens, P. M. P., Pirolli, R., Sauer, A., Melamed, D., Veronese, F. V., & da Silva, A. L. F. A. (2019). Anticoagulant-related nephropathy: systematic review and meta-analysis. *Clinical kidney journal*, 12(3), 400–407. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy133>