

## Original

# Fracaso renal agudo secundario a combinación de inhibidores del sistema renina-angiotensina, diuréticos y AINES. “La Triple Whammy”<sup>☆</sup>

Rosa Maria Garcia Camin<sup>a</sup>, Montse Cols<sup>b</sup>, Julio Leonel Chevarria<sup>a</sup>,  
Rosa García Osuna<sup>a</sup>, Marc Carreras<sup>c</sup>, Josep Maria Lisbona<sup>d</sup>, Jordi Coderch<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología. Hospital de Palamós. Palamos, Girona (España)

<sup>b</sup> Servicio de Farmacia, Serveis de Salut Integrats Baix Emporda (SSIBE). Palamós, Girona (España)

<sup>c</sup> Grup de recerca en Serveis Sanitaris i Resultats en Salut (GRESSIRES). Serveis de Salut Integrats Baix Emporda (SSIBE). Palamós, Girona (España)

<sup>d</sup> Unidad de información asistencial. Serveis de Salut Integrats Baix Emporda (SSIBE). Palamós, Girona (España)

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Palabras clave:

Lesión renal aguda  
Agentes antiinflamatorios  
Agentes antihipertensivos  
Diuréticos  
Interacciones farmacológicas

## RESUMEN

**Introducción:** Inhibidores del sistema renina-angiotensina (IECAS/ARA II), diuréticos y AINES, combinación conocida como “Triple Whammy”, pueden producir descenso de filtrado glomerular y fracaso renal agudo (FRA).

**Objetivos:** Describir la incidencia de FRA para cada tipo de fármaco y sus combinaciones. Caracterizar el perfil de paciente que ingresa por FRA extrahospitalario secundario a fármacos de la Triple Whammy (FRAETW), evaluando costes y mortalidad.

**Métodos:** estudio observacional retrospectivo realizado durante 15 meses y desarrollado en tres etapas:

- 1º Etapa transversal de identificación y descripción de los ingresos hospitalarios por FRAETW.
- 2º Etapa de seguimiento de una cohorte ambulatoria consumidora de estos fármacos (15.307 consumidores)
- 3º Etapa de cohortes para evaluar costes y mortalidad, contrastando 62 pacientes ingresados con FRAETW, con 62 pacientes sin FRA, apareados por especialidad médica, sexo, edad y comorbilidad según Clinical Risk Groups.

**Resultados:** 85 ingresos por FRAETW, 78% mayores de 70 años. Incidencia poblacional de FRAETW: 3,40 casos/1.000 consumidores/año (IC95% 2,59-4,45). Por categorías: AINES + diuréticos 8,99(IC95% 3,16-25,3), la “Triple Whammy” 8,82(IC 95% 4,4-17,3), IECA/ARA II + diuréticos 6,87(IC95% 4,81-9,82) y la monoterapia con diuréticos 3,31(IC95% 1,39-7,85). Estancia media 7,6 días (DE 6,4), estimándose coste medio evitable de 214.604 €/100.000 habitantes/año. Mortalidad del 11,3% durante el ingreso y del 38,7% a los 12 meses, sin diferencias significativas con los controles.

<sup>☆</sup> Resultados preliminares de este trabajo fueron presentados como comunicación oral en el XLIII Congreso de la Sociedad Española de Nefrología, octubre 2013.

\* Autor para correspondencia.

Rosa Maria Garcia Camin, Nefrología, Hospital de Palamós, C. Hospital 17-19, 17230, Palamós, Girona, España. Tel.: 972609220.  
Correo electrónico: rmgarcia@ssibe.cat

**Conclusiones:** El tratamiento con IECA, ARA II, diuréticos y/o AINES presenta elevada incidencia de ingreso por FRA, siendo los diuréticos en monoterapia, doble y triple terapia combinada los que ocasionan la mayor incidencia. El FRAETW supone elevados costes sanitarios y muertes evitables.

© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por ELSEVIER ESPAÑA, SLU. Publicado bajo los términos de la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>).

## Acute kidney failure secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NSAIDs. The “Triple Whammy”

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Acute kidney injury  
Anti-inflammatory agents  
Antihypertensive agents  
Diuretics  
Drug interactions

**Introduction:** Renin-angiotensin system inhibitors (ACEIs/ARBs), diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) — a combination also known as the Triple Whammy (TW) — can reduce the glomerular filtration rate (GFR) and lead to acute kidney injury (AKI). **Objective:** To study the incidence of AKI due to any type or combination of drugs. To describe patient profiles admitted for outpatient AKI due to TW drugs (AKI-TW), hospital costs and mortality. **Methods:** This was a 15-month retrospective observational study, developed in 3 stages:  
- First stage: Cross-sectional description of outpatient AKI-TW hospitalisation episodes.  
- Second stage: Outpatient drug consumer cohort follow-up (15,307 individuals).  
- Third stage: Mortality and costs evaluation. It included 62 patients with AKI-TW and 62 without, paired by medical specialty, gender, age and comorbidity according to the Clinical Risk Groups (CRG) system.

**Results:** There were 85 hospitalisation episodes attributed to AKI-TW; 78% of cases were older than 70 years. Incidence of AKI-TW was 3.40 cases/1000 users/year (95% CI: 2.59-4.45). Double therapy with NSAIDs + diuretics was 8.99 (95%CI 3.16-25.3); Triple Whammy was 8.82 (95% CI 4.4-17.3); double therapy with ACEIs/ARBs + diuretics 6.87 (95% CI 4.81-9.82); and diuretics in monotherapy 3.31(95% CI 1.39-7.85). Mean stay for cases was 7.6 days (SD 6.4) and total avoidable costs were €214,604/100,000 inhabitants/year. Mortality during hospital stay and at 12 months was 11.3% and 40.3% respectively, without significant differences between groups.

**Conclusions:** Triple Whammy therapy is associated with a high incidence of hospital admission for AKI. Diuretics in monotherapy, double and combined triple therapy are associated with a high incidence of AKI. AKI-TW involves high hospital costs and avoidable mortality.

© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Published by ELSEVIER ESPAÑA, SLU. Published under the terms of the CC BY-NC-ND Licence(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>).

## Introducción

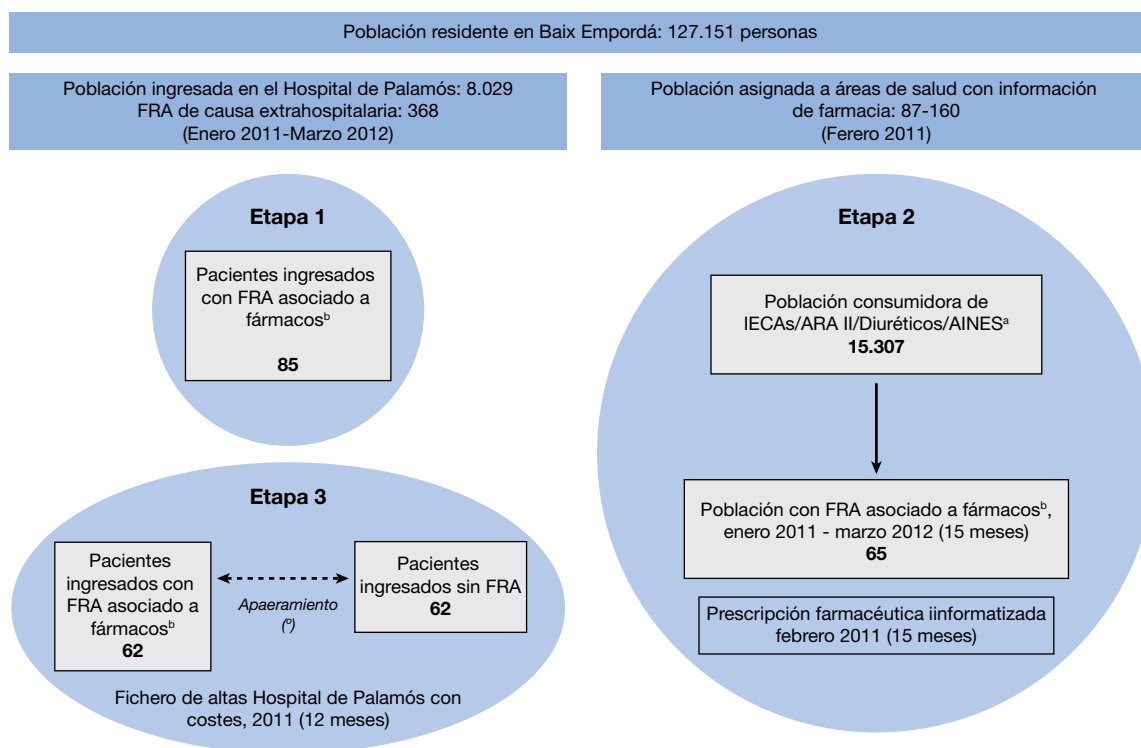
Las combinaciones de fármacos hipotensores inhibidores del sistema renina angiotensina (IECAS o ARA II) con diuréticos, frecuentemente asociados sobre todo en pacientes de edad avanzada, a tratamientos analgésicos con antiinflamatorios no esteroideos (AINES), puede producir fracaso renal agudo (FRA). Estas interacciones medicamentosas han sido poco estudiadas en la literatura<sup>1-4</sup>.

La incidencia de FRA en España, según un estudio de Liaño et al., realizado en la Comunidad de Madrid en 1996, era de 209 casos/millón de población adulta/año<sup>5</sup>. El estudio realizado por Lou et al. en 2002<sup>6</sup>, en un hospital comarcal español de características similares al nuestro, señaló que el 79% de los ingresos por FRA, eran de origen extrahospitalario, siendo la causa de este la depleción de volumen en el 34,2% de los casos,

destacando la elevada incidencia como factor coadyuvante del FRA el tratamiento antihipertensivo (principalmente inhibidores del sistema renina-angiotensina) y/o diuréticos.

Sin embargo, el estudio del fracaso renal agudo extrahospitalario (FRAE) ha recibido escasa atención en la bibliografía, desconociéndose lo que ello supone a nivel de aumento de mortalidad, días de estancia hospitalaria y costes. En el año 2000, Thomas MC<sup>7</sup> acuña por primera vez el término “Triple Whammy” (TW) para hacer referencia a los efectos adversos de la combinación de IECAS o ARA II, diuréticos y AINES, sobre todo en personas ancianas. Chertow et al.<sup>8</sup> observaron que pequeños incrementos de creatinina de 0,3 o 0,4 mg/dl se asociaban con un aumento en la mortalidad, días de estancia media y suponían elevados costes económicos.

Los objetivos de nuestro estudio fueron describir la prevalencia poblacional de consumo y la incidencia de FRA extra-



**Figura 1 – Esquema del estudio.** <sup>a</sup>Fármacos según clasificación ATC (AINES no incluye AAS 100-300 mg, ni paracetamol ni metamizol). <sup>b</sup>FRA asociado a consumo de IECAs/ARA II/Diuréticos/AINES. <sup>c</sup>Muestra aleatoria de controles, apareada por especialidad, sexo, edad y comorbilidad según Clinical Risk Groups (CRG). FRA: Fracaso renal agudo; IECAS: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: Antagonista de los receptores de la angiotensina II; AINES: Antiinflamatorio no esteroideo.

hospitalario secundario a fármacos de la Triple Whammy (FRAETW): IECAS, ARA II, diuréticos y AINES, para cada tipo de fármaco y sus combinaciones, caracterizando el perfil de paciente que ingresó, analizando días de estancia media, costes hospitalarios y mortalidad.

## Métodos

Estudio observacional retrospectivo realizado en tres etapas, con un diseño mixto, llevado a cabo en el Hospital de Palamós (hospital comarcal del Baix Empordà), con 130 camas, de referencia para 127.151 habitantes (fig. 1).

El proyecto del estudio respetó los principios de la Declaración de Helsinki de la World Medical Association, y fue aprobado por el Comité de Investigación Clínica de Serveis de Salut Integrats Baix Empordà (SSIBE). Dada la metodología del estudio, basado en revisión retrospectiva de registros clínico-administrativos, no se solicitó consentimiento informado. La extracción de datos fue efectuada por un profesional de SSIBE autorizado y su manejo se efectuó de forma anónima.

## Diseño y pacientes

Primera etapa del estudio: Se realizó un análisis transversal de los 8.029 ingresos hospitalarios en el período del estudio (enero de 2011 a marzo de 2012), con la finalidad de identificar casos de FRAE secundario a IECA/ARA II, diuréticos y/o AINES, describir las características clínicas de los pacientes que ingresaban y su consumo previo de fármacos. Se definió como fracaso renal agudo extrahospitalario secundario al consumo de alguno de los fármacos que componen “la Triple Whammy” (FRAETW), como cualquier ingreso hospitalario con código al alta de FRA (CIE-9-MC 584.9) que estando previamente al ingreso en tratamiento con alguno de estos fármacos, tras auditoría de historia clínica por nefrólogo, se atribuye como causa posible del FRA, el consumo previo de IECA/ARA II, diuréticos y/o AINES, solos o combinados (pudiendo estar asociada una situación prerrenal por la presencia de fiebre, vómitos o diarrea) y cuya creatinina basal (al menos 1 mes previo al ingreso) era menor o igual a 1,3 mg/dl y en el momento del ingreso era mayor de 1,4 mg/dl.

Se excluyeron los casos de FRA intrahospitalario (considerado este como el paciente que ingresa con creatinina menor

a 1,3 mg/dl y en el transcurso de su ingreso asciende esta cifra por encima de 1,4 mg/dl), FRA obstructivo, glomerulonefritis, síndrome hepatorenal, insuficiencia cardíaca descompensada, fallo multiorgánico, infección, isquemia, intoxicaciones, situación oncológica terminal, exposición a radiocontrastes o fármacos nefrotóxicos conocidos y multifactorial.

Segunda etapa del estudio: Partiendo de los 87.160 pacientes, pertenecientes a cuatro áreas básicas de salud (ABS) que comparten sistema de información con el hospital y de los que disponíamos de datos de consumo farmacéutico informatizado, se siguió una cohorte ambulatoria de pacientes que en febrero de 2011 tenían prescrito uno o más de estos fármacos (IECAS/ARA II, Diuréticos y AINES), 15.307 consumidores, con la finalidad de analizar la prevalencia de consumo e incidencia poblacional del FRA asociado a ellos, para cada tipo de fármaco y sus combinaciones. Los datos de esta cohorte se cruzaron con los de casos de ingresos por FRAETW, identificados en la primera etapa. De los 85 casos de FRAETW detectados en la etapa 1 (15 meses de seguimiento), se seleccionaron los 65 que pertenecían a la población de esas cuatro ABS de las cuales se disponía de historia clínica informatizada y compartida y con datos de consumo farmacéutico.

Tercera etapa del estudio: Se efectuó un estudio analítico de cohortes para evaluar el impacto del FRAETW en estancias hospitalarias, costes y mortalidad. La población del estudio se delimitó a los ingresos del año 2011 (12 meses), de personas residentes en las cuatro ABS de los que se disponía de información de costes y de farmacia. Se consideraron casos todas las hospitalizaciones por FRAETW pertenecientes a estas 4 ABS mencionadas (62 pacientes) y como controles se seleccionaron aleatoriamente 62 hospitalizaciones sin FRA de ninguna causa, apareados por especialidad médica, sexo, edad y comorbilidad según Clinical Risk Groups<sup>9,10</sup> (CRG).

#### *Variables y fuentes de datos*

Los datos para la selección y análisis de hospitalizaciones se obtuvieron del fichero informatizado de hospitalizaciones del Hospital de Palamós y se completaron mediante revisión exhaustiva de las historias clínicas (HC) efectuada por un nefrólogo, obteniendo información detallada sobre sus características y evolución. Las variables recogidas en los ingresos por FRAETW fueron: edad, sexo, consumo farmacéutico previo al ingreso de IECAS/ARA II, diuréticos y AINES excepto AAS 100-300mg (fármaco, dosis media diaria y duración de tratamiento en semanas), antecedentes de hipertensión arterial (HTA) (considerando esta si el paciente se encontraba consumiendo algún tipo de fármaco hipotensor), insuficiencia renal crónica previa al ingreso (IRC) (considerada como cualquier paciente que ingresa con código ICD-9: 585), insuficiencia cardíaca crónica (ICC) (considerada como cualquier paciente que ingresa con código ICD-9: 428), enfermedad reumática previa (si el paciente tenía diagnosticada alguna enfermedad reumatológica, con seguimiento por reumatología), causa prerrenal asociada (entendida como depleción de volumen por fiebre, vómitos o diarrea), signos de deshidratación (se han considerado si el médico que ingresa al paciente en el

informe de urgencias así lo hacía constar o bien ingresó con hipotensión y en la exploración se apreciaba sequedad de piel o mucosas) edema, dolor y causa del dolor, necesidad de diálisis, IRC como secuela postdiálisis (considerada como pacientes que sin tener IRC previa al ingreso, posteriormente tienen código ICD-9: 585), creatinina (basal, pico al ingreso, al alta y a los 6 meses postingreso); albuminemia al ingreso, K al ingreso, días de estancia, exitus (fecha). Para la medida de función renal se utilizó la creatinina analizada según método de Jaffe, picrato alcalino, lectura cinética; se garantizó la trazabilidad con método IDMS. El filtrado glomerular (FG) se calculó con MDRD4 IDMS.

Se consideró IRC agudizada cuando un paciente previamente diagnosticado de IRC presentaba una creatinina mayor de 0,3 mg/dl respecto a la creatinina basal, siendo esta el valor de creatinina de al menos 1 mes previo al ingreso.

Los datos poblacionales de farmacia se obtuvieron del fichero de prescripción informatizada de los servicios de atención primaria. Los fármacos de interés se clasificaron por grupos, según códigos ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system of world health organization): IECA, ARA II, diuréticos y AINES (no incluye ácido acetil-salicílico 100-300 mg, paracetamol ni metamizol). Los grupos IECA y ARA II, debido a su similitud en mecanismo de acción, se consideraron como un único tipo de fármaco. Se consideraron de forma separada la utilización de 1, 2 o 3 fármacos diuréticos y AINES. Los fármacos prescritos durante el ingreso no fueron considerados.

Los datos de costes de hospitalización se obtuvieron del fichero de costes de Serveis de Salut Integrats (SSIBE), que se calculan anualmente mediante el sistema de imputación de costes históricos totales (full-costing). Este sistema sigue la metodología y recomendaciones del grupo de trabajo sobre contabilidad analítica de la Central de Balances del Servei Català de la Salut<sup>11,12</sup> y por la "Red Española de Costes Hospitalarios"<sup>13,14</sup> (RECH). El coste asociado a cada episodio de hospitalización se calculó individualmente utilizando el conjunto de información clínica y de actividad registrada entre el ingreso y el alta. De este modo, el coste de cada episodio se obtuvo a partir del número de días de estancia, minutos de quirófano, sesiones de diálisis, unidosis de farmacia consumidas, determinaciones de laboratorio, imágenes y otras pruebas realizadas entre el ingreso y el alta. En el ejercicio 2011, el coste medio de una estancia en el hospital de Palamós fue de 279,63€, el de un minuto de quirófano de 10,39€ y el de una sesión de diálisis de 146,45€. El coste de la unidosis se imputó directamente al episodio a precio medio ponderado. Finalmente, el coste de las determinaciones de laboratorio, del diagnóstico por imagen y del resto de pruebas se imputó según el coste medio de cada una de las técnicas realizadas a partir del catálogo de cada servicio.

#### *Análisis estadístico*

Para la caracterización de las hospitalizaciones por FRAETW y el consumo de fármacos asociado se efectuó un análisis estadístico univariante, mediante frecuencias, medias y su desviación estándar, según las características de cada variable.

Las combinaciones de fármacos se analizaron como categorías excluyentes. Como medidas de impacto del consumo de fármacos se midió la incidencia poblacional para cada categoría, con su intervalo de confianza del 95%.

Para comparar los grupos en el análisis caso-control se efectuó un análisis estadístico bivalente, mediante T de Student o chi-cuadrado, según las características de la variable, y utilizando el estadístico exacto de Fisher cuando fue aplicable. Se consideró un nivel de significación de 0,05.

Se utilizó el programa IBM SPSS Statistics 20.0.

## Resultados

### 1. Primera etapa del estudio: Identificación y caracterización del FRA asociado a fármacos

De los 8.029 ingresos hospitalarios en el período de estudio, se identificaron 415 casos de FRA, de los cuales 368 fueron FRAE y 85 se atribuyeron directamente al consumo de IECA/ARA II, diuréticos y/o AINES (FRAETW) (fig. 1).

Estos 85 casos, se distribuyeron de forma similar entre ambos sexos y su edad media fue de 78,72 años (DE 11,69). Al analizar por grupos de edad, se apreció una distribución de casos claramente desplazada hacia los intervalos de edad avanzada (tabla 1).

**Tabla 1 – Características clínicas de los ingresos por fracaso renal agudo asociados a IECA, ARA II, diuréticos y/o AINE. Hospital de Palamós, enero 2011-marzo 2012**

	Frecuencia (n = 85)	Porcentaje válido
Causa prerrenal asociada al fármaco	74	87,1%
Sexo varón	46	54,1%
Edad (años)		
40-49	3	3,5%
50-59	4	4,7%
60-69	12	14,1%
70-79	15	17,6%
80-89	38	44,7%
90 o más	13	15,3%
IRC previa al ingreso	39	45,9%
ICC previa al ingreso	38	44,7%
Hipertensión arterial previa al ingreso	49	57,6%
Enfermedad reumatológica previa	9	10,6%
Enfermedad intercurrente (fiebre o vómitos o diarreas)	57	67,1%
Edemas	15	18,0%
Dolor	17	20,0%
Hiperpotasemia ( $K > 5,5$ mEq/l)	29	34,1%
Hipoalbuminemia (albúmina $< 2,9$ g/dl)	35	51,5%
Necesidad de diálisis	1	1,2%
IRC como secuela post ingreso	9	10,6%

IRC: insuficiencia renal crónica; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; K: potasio; IECA: inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina; ARA II: antagonistas del receptor de angiotensina II; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Prácticamente la mitad de los casos presentaban antecedentes de IRC o ICC previa al ingreso. En 2/3 de los casos existió una causa prerrenal asociada a IECA/ARA II, diuréticos y/o AINES (por antecedentes los días previos al ingreso de fiebre, vómitos o diarreas). En cuatro de cada cinco casos no constaba en la HC una causa de dolor que justificase el uso crónico de AINES y en el 59% de los que sí constaba se trataba de dolores articulares crónicos.

La media de creatinina basal previa al ingreso fue de 1,32 mg/dl (DE 0,50), y la media del aumento de creatinina al ingreso respecto de la basal fue de 1,77 mg/dl (DE 1,51). En el 34% de los pacientes la creatinina pico dobló a la creatinina basal. A los 6 meses tras el alta, la media de creatinina presentó un ascenso del 13,89% respecto a la creatinina basal preingreso. El FG basal medio era de 57,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y a los 6 meses fue de 52,77 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, suponiendo un descenso del 4,6%.

Más de la mitad de los pacientes presentaba hipoalbuminemia, siendo grave ( $< 2,5$  g/dl) en el 19% de los casos. Una tercera parte ingresó con hiperpotasemia, siendo tres casos suficientemente graves como para provocar la muerte al ingreso. Un paciente precisó diálisis y en más del 10% quedó como secuela una IRC a los 6 meses del ingreso.

Respecto a los fármacos que consumían los pacientes previamente al ingreso, se identificó prescripción de IECAS en la mitad de casos, tres cuartas partes de los cuales llevaban más de 4 semanas de tratamiento, siendo el más utilizado enalapril, presente en tres de cada cuatro consumidores de IECAS. Consumían ARA II la tercera parte de casos, la gran mayoría de los cuales llevaban más de 4 semanas de tratamiento, el más utilizado fue losartan, presente en un tercio de los consumidores de ARA II. Los diuréticos estaban prescritos en cerca de nueve de cada diez casos, el motivo para utilizarlos fue HTA en el 55,4% de ellos, ICC en 33,8%, y edemas en 6%. Cerca de tres cuartas partes llevaban más de 4 semanas de tratamiento y casi una cuarta parte tenía prescrito más de un tipo de diurético, el más utilizado fue furosemida, seguido de hidroclorotiazida. Los AINES estaban prescritos en poco más de una quinta parte de los casos; dos tercios de ellos llevaban más de 4 semanas de tratamiento, el más utilizado fue ibuprofeno (tabla 2).

El 88,2% de los pacientes que ingresaron, llevaban doble o triple terapia: 54% doble terapia, correspondiendo el 39% a la combinación IECAS/ARA II + diuréticos y un 34% la Triple Whammy.

### 2. Segunda etapa del estudio: Consumo poblacional de IECA/ARA II, diuréticos y AINES y FRA asociado

De una población de 87.160 personas, un total de 15.307 consumían los fármacos problema, lo que representaba 175,62 consumidores/1.000 habitantes (fig. 1).

En la figura 2 se muestra la prevalencia poblacional de consumo de cada tipo de fármacos, solos y de las diversas combinaciones posibles entre ellos. Se observa que lo más común en la población es la monoterapia, que representa más de la mitad de estos consumidores, la más frecuente es la de IECA/ARA II y la menos la de diuréticos. Más de un tercio de estos consumidores seguían una doble terapia, siendo la más fre-

**Tabla 2 – Fármacos asociados a fracaso renal agudo extrahospitalario: tipos, dosis y tiempo de exposición. Hospital de Palamós. Enero 2011- marzo 2012**

Tipo de fármaco	Frecuencia (n = 85)	% válido <sup>a</sup>	Dosis media (mg/día)	Desviación típica
<b>IECA</b>	<b>43 (50,6%)</b>			
Captopril	1	2,3%	50,0	0,0
Enalapril	33	76,7%	17,4	6,7
Fosinopril	1	2,3%	20,0	0,0
Lisinopril	2	4,7%	40,0	28,3
Perindopril	2	4,7%	5,0	0,0
Ramipril	4	9,3%	5,0	1,5
<b>Semanas con IECA</b>				
< 1	1	2,3%		
1-4	1	2,3%		
> 4	33	76,7%		
Desconocido	8	18,6%		
<b>ARA II</b>	<b>28 (34,1%)</b>			
Candesartan	4	14,3%	10,7	4,6
Irbesartan	2	7,1%	225,0	106,0
Losartan	9	32,1%	77,8	26,3
Olmesartan	3	10,7%	40,0	0,0
Telmisartan	3	10,7%	53,3	23,1
Valsartan	7	25,0%	182,9	60,4
<b>Semanas con ARA II</b>				
> 4	25	89,3%		
Desconocido	3	10,7%		
<b>Diuréticos<sup>b</sup></b>	<b>74 (87,1%)</b>			
Espironolactona	13	17,6%	51,9	34,5
Furosemida	38	51,4%	53,2	24,8
Hidroclorotiazida	29	39,2%	21,4	14,4
Indapamida	2	2,7%	1,5	10,7
Torasemida	8	10,8%	7,5	2,6
Otros	2	2,7%		
<b>Número de diuréticos combinados</b>				
1	57	77,0%		
2	16	21,6%		
3	1	1,4%		
<b>Semanas con diuréticos</b>				
< 1	3	4,1%		
1-4	4	5,4%		
> 4	54	73,0%		
Desconocido	13	17,6%		
<b>AINE<sup>b</sup></b>	<b>18 (21,2%)</b>			
Diclofenaco	4	22,2%	137,5	25,0
Ibuprofeno	7	38,9%	1375,0	570,0
Indometacina	3	16,7%	75,0	50,0
Ketoprofeno	4	22,2%	50,0	28,8
Naproxeno	2	11,1%	1100,0	0,0
<b>Número de AINE combinados</b>				
1	16	88,9%		
2	2	11,1%		
<b>Semanas con AINE</b>				
< 1	1	5,6%		
1-4	2	11,1%		
> 4	12	66,7%		
Desconocido	3	16,7%		

IECA: inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina; ARA II: antagonistas del receptor de angiotensina II; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

<sup>a</sup> Casos con el tipo de fármaco, respecto a total de casos con algún fármaco del mismo grupo farmacológico.

<sup>b</sup> Hubo pacientes con más de un fármaco de estos grupos farmacológicos.



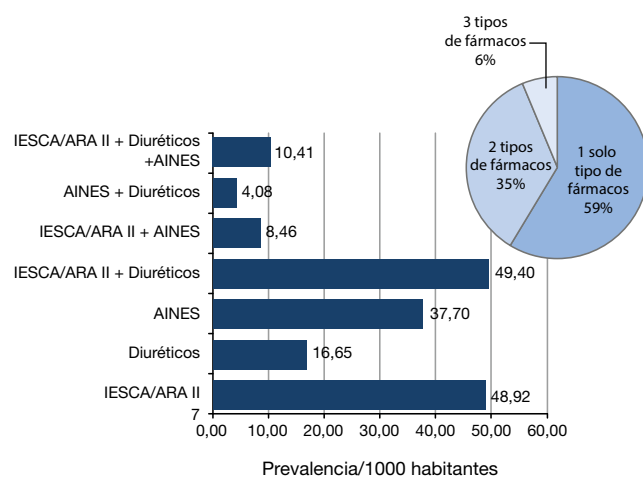
**Tabla 3 – Consumo de IECA/ARA II, diuréticos y AINES en población general y fracaso renal agudo asociado. Baix Empordà, enero 2011-marzo 2012**

Tipo de fármacos consumidos en población general (categorías excluyentes)	Consumidores <sup>a</sup>	Casos de FRA, 15 meses <sup>a</sup>	Casos de FRA/año (estimación)	% casos de FRA	Incidencia de FRA/1.000 consumidores/año	IC 95%
IECAS/ARA II	4.264	4	3,2	6,20	0,75	0,26-2,14
Diuréticos	1.451	6	4,8	9,20	3,31	1,39-7,85
AINES <sup>b</sup>	3.286	1	0,8	1,50	0,24	0,04-1,62
IECAS/ARA II + diuréticos	4.306	37	29,6	56,90	6,87	4,81-9,82
IECAS/ARA II + AINES <sup>b</sup>	737	3	2,4	4,60	3,26	0,99-10,68
AINES <sup>b</sup> + Diuréticos	356	4	3,2	6,20	8,99	3,16-25,30
IECAS/ARA II + Diuréticos + AINES <sup>b</sup>	907	10	8,0	15,40	8,82	4,48-17,31
Total	15.307	65	52,0	100,00	3,40	2,59-4,45

FRA: fracaso renal agudo; IECAS: inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina; ARA II: antagonistas del receptor de angiotensina II; AINES: antiinflamatorios no esteroideos.  
<sup>a</sup> En la población de las áreas con información de farmacia.  
<sup>b</sup> Grupo ATC de AINE no incluye AAS 100-300 mg, ni metamizol ni paracetamol.

cuenta IECA/ARA II + diuréticos. Poco más de una persona de cada 100 habitantes tenía prescrita la “Triple Whammy”.

La tabla 3 muestra la incidencia de FRA asociado a IECA/ARA II, diuréticos y/o AINES, en población consumidora de dichos fármacos. Se observa que en conjunto fue de 3,40 casos/año/1.000 consumidores, y que en general aumentaba con el número de fármacos combinados. En monoterapia apareció incidencia relevante para el grupo de diuréticos, y fue mayor cuando estos se combinaban en biterapia con IECA/ARA II o con AINES. En cambio, la incidencia de FRA asociado a IECA/ARA II y a AINES, solos o combinados entre ellos, fue menor. En los usuarios de la “Triple Whammy”, la incidencia de FRA asociado fue similar a la de los consumidores de biterapias que incluían diuréticos.



**Figura 2 – Prevalencia de consumo de IECAS/ARA II, diuréticos y AINES en el Baix Empordà, febrero 2011. IECAS: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; AINES: antiinflamatorio no esteroideo.**

### 3. Tercera etapa del estudio: Impacto del FRA asociado a IECA/ARA II, diuréticos y/o AINES

Respecto al contraste de casos de FRAETW con controles apareados sin FRA, para estancia media, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos: 7,6 días (DE 6,4) para casos y 5,8 (DE 4,5) para controles ( $p = 0,07$ ). El número total de estancias hospitalarias generadas en un año por FRA secundario a los fármacos problema fue de 473 días, para 87.160 habitantes, por lo que se estima que supone 543 días de estancia evitables/100.000 habitantes/año.

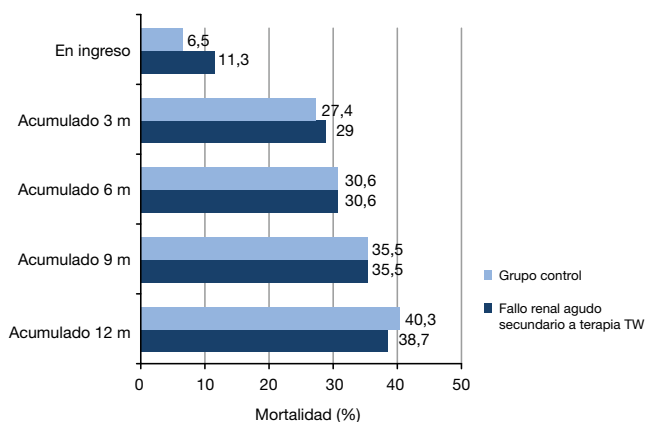
Respecto a costes, la media para los casos fue de 3.016€ (DE 2.468) y para los controles 2.663 € (DE 2.876), sin diferencias significativas entre ellos ( $p = 0,43$ ). Considerando que el coste total en un año fue de 187.049€, para 87.160 habitantes, se estima que supone 214.604 € evitables/100.000 habitantes/año.

En cuanto a mortalidad, durante el ingreso fue del 11,3% para casos y 6,5% para controles y a los 12 meses de seguimiento posterior alcanzó el 40,3% y el 38,7%, respectivamente. Ni en esos momentos, ni en el seguimiento a los 3, 6 y 9 meses se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (fig. 3).

## Discusión

Nuestros resultados sugieren que los consumidores de estos fármacos presentan elevada incidencia de FRA. La mayor incidencia fue para los diuréticos, tanto en monoterapia como en doble y triple terapia, siendo la más elevada para la biterapia de diuréticos + AINES. Los usuarios de la “Triple Whammy” (IECAS/ARA II + diuréticos + AINES), presentan una incidencia de FRA similar a la de los consumidores de biterapias que incluían diuréticos. La principal causa para utilizar diuréticos entre nuestros pacientes, fue la hipertensión arterial.

El 87% de los pacientes que ingresaron por FRAETW consumían diuréticos, el 84,6% IECAS/ARA II y el 38,5% AINES. El



**Figura 3 – Mortalidad por fracaso renal agudo secundario a IECAS/ARA II, diuréticos y AINES, comparada con ingresos sin fracaso renal agudo. Hospital de Palamós, 2011. (a) Grupo control: Hospitalizaciones sin fracaso renal agudo, apareadas por género, edad y comorbilidad según categorías de los Clinical Risk Groups (CRG). Todas las comparaciones no significativas ( $p > 0,05$ , según el test exacto de Fischer). TW: Triple Whammy.**

7,2% de la población general consumidora de alguno de estos fármacos, consumía doble y triple terapia.

De forma similar a Katarzyna Loboz et al.<sup>2</sup>, observamos que el 54% de nuestros ingresos, llevaban doble terapia, de los cuales casi un 40% correspondían a la combinación de IECAS/ARA II + diuréticos. Katarzyna Loboz et al.<sup>2</sup> observaron que el aumento en la dosis de diuréticos se relacionaba con el descenso de GFR y para el resto de fármacos, el riesgo aparecía incluso para dosis bajas de fármaco, de igual modo, en nuestro caso, la dosis de fármacos que tomaban los pacientes, tanto de diuréticos como del resto de grupos, eran dosis terapéuticas, incluso bajas. Lo cual lleva a pensar que pequeñas dosis de estos fármacos, combinadas, no reduce el riesgo de FRA. Lou LM y cols<sup>6</sup> y Huerta y cols<sup>15</sup> también observaron aumento de incidencia de FRA con las combinaciones de IECAS y diuréticos.

La asociación de IECAS/ARA II + AINES presentó incidencia elevada pero con intervalo de confianza muy amplio, probablemente por el reducido número de casos.

Huerta y cols<sup>15</sup> no encontraron aumento de riesgo para la combinación de AINES con inhibidores del sistema renina angiotensina.

Nuestros datos difieren de los encontrados por Lapi y cols<sup>16</sup>, ellos únicamente encuentran riesgo de FRA para la Triple Whammy y no encuentran riesgo para la doble terapia con diuréticos o IECAS/ARA II + AINES, apreciando el riesgo sobre todo en los primeros 30 días de tratamiento. En nuestro estudio, hemos visto que los pacientes que ingresaban llevaban más de 4 semanas de tratamiento para todos los grupos de fármacos y el factor desencadenante del FRA había sido una enfermedad intercurrente que provocaba hipovolemia.

El perfil de paciente en riesgo de FRA con estos fármacos, es el de un paciente de edad avanzada, pluripatológico y poli-medicado. El riesgo existe incluso estando los fármacos pautados a dosis terapéuticas y bajas. Es alarmante la presencia

de hipoalbuminemia  $< 3$  g/dl en el 51% de los ingresos por FRAETW, de los cuales un 19% era severa ( $< 2,5$  g/dl) reflejando el estado de desnutrición de gran parte de la población anciana, a pesar de estar en domicilio. En el 67% de los casos existió un desencadenante del FRA, como fiebre, vómitos o diarreas los días previos. Probablemente una enfermedad intercurrente que provoque depleción de volumen o, simplemente, un aumento del metabolismo basal en un paciente que se encuentra con una presión intraglomerular disminuida por vasodilatación de arteriola eferente secundaria al tratamiento con IECAS o ARA II, combinado con un volumen circulante disminuido por los diuréticos, hacen caer de forma brusca el filtrado glomerular. Es conocido que los pacientes añosos mantienen su FG gracias a un complejo sistema de resistencias intraglomerulares, debido a la rigidez vascular en estos pacientes, el riñón tiene difícil adaptarse a cambios de presión intraglomerular y por tanto, resulta muy sensible a los cambios de volumen. Esto nos parece orientar a que no fue el tratamiento con estos fármacos, sino la aparición de una enfermedad intercurrente, la que provocó el FRA. El 74% de los pacientes que ingresaron llevaban tratamiento diurético crónico (más de 4 semanas) y, en el 21,6%, combinaron 2 diuréticos.

Se trataba de pacientes con FG basal disminuido, en muchos casos con IRC o ICC como antecedente, que se trataban con diuréticos principalmente por hipertensión y presentaron en general leves o moderados FRA, con pequeños aumentos de creatinina, que se solucionaron con hidratación en la mayor parte de los casos. Sin embargo, en un 10% quedó como secuela una IRC y 3 pacientes fallecieron por hiperpotasemia al ingreso. En 4 de cada 5 pacientes, no existían en su historia clínica una causa de dolor que justificase el uso crónico de AINES y en el 59% de los que sí constaba se trataba de dolores articulares crónicos, reflejando este dato que los tratamientos con AINES son iniciados en momentos de dolor agudo y posteriormente no se produce una correcta desprescripción.

Las KDIGO de 2012<sup>17</sup> ya recomiendan iniciar tratamiento con IECAS y ARA II a dosis bajas en pacientes con FG  $< 45$  ml/min y suspender temporalmente en caso de enfermedad intercurrente. En cuanto a los AINES, recomiendan evitar su utilización en pacientes tratados con inhibidores del sistema renina angiotensina y no recomiendan terapias prolongadas si el FG es  $< 60$  ml/min.

Los criterios STOPP/START<sup>18</sup> determinan como inapropiada, en mayores de 65 años, la prescripción de diuréticos para edemas maleolares aislados, ya que no hay evidencia de su eficacia. Tampoco se recomiendan como monoterapia de primera línea en la hipertensión. Los AINES hay que evitarlos en la hipertensión moderada a grave y en la ICC, evitando su utilización más de 3 meses para el alivio del dolor articular leve. Tampoco se recomiendan en caso de IRC.

Aunque los AINES no tienen contraindicación formal para ancianos, son una población de alto riesgo para efectos adversos, sobre todo FRA y su uso debe ser el resultado de una evaluación juiciosa entre riesgo y beneficio.

Solamente el 58% de los médicos observaron en el momento del ingreso signos evidentes de deshidratación. Por tanto, es recomendable que, en caso de enfermedad intercurrente, se suspenda el tratamiento con al menos alguno de los fármacos problema. Esto debe aplicarse principalmente a



los diuréticos, a pesar de que el médico no evidencie signos de deshidratación. En caso de iniciar estas combinaciones, es necesario realizar una monitorización de función renal y creatinina<sup>19</sup>.

Recientemente el grupo de Fournier et al. en Toulouse<sup>20</sup>, han realizado un nuevo análisis sobre la revisión que realizaron en 2012 de su base de farmacovigilancia de efectos farmacológicos adversos, para estudiar si la vida media de los AINE influía en la posibilidad de desarrollar FRA, no encontrando relación con la vida media de los fármacos, pero sí con el número de fármacos asociados, como ya habían observado otras publicaciones y coincidiendo también con nuestros resultados. En nuestro caso, debido a nuestra pequeña muestra, ha resultado imposible analizar la diferencia de incidencias según la vida media de los fármacos.

Un importe de 214.604 euros/100.000 hab./año de gasto por ingresos derivados de la prescripción combinada de estos fármacos supone un importante problema económico y evidentemente, las 3 muertes que sucedieron al ingreso por hiperpotasemia podrían haberse evitado con una correcta prescripción.

Nuestro estudio no se limita a la explotación de grandes bases de datos. Se centra en el FRA extrahospitalario y añade la auditoria de historias clínicas por parte de un nefrólogo, para asegurar que los FRAETW incluidos en el estudio, se deben únicamente al tratamiento en monoterapia o combinación de estos fármacos, sin haber contribuido ningún otro factor excepto las situaciones prerrenales que se han considerado. Esto evita confusión por la elevada mortalidad asociada al FRA de otras causas. La mayor parte de estudios realizados hasta el momento se basan en explotaciones de grandes bases de datos en las que se trata el FRA de forma global. Analizamos las características clínicas de estos pacientes para crear un perfil de paciente en riesgo, cuantificamos daños personales (mortalidad) y económicos del coste de un FRA provocado por una poco acertada combinación de fármacos.

Como limitaciones tenemos el reducido número de casos y no haber incluido el tratamiento con AAS a pequeñas dosis (100 y 300 mg) como efecto AINE sino como antiagregante, como así consta en la codificación farmacéutica, ya que gran parte de los pacientes ingresados (19), se encontraban en tratamiento profiláctico con estas dosis. Paracetamol a dosis mayor de 4 g/d, podría también tener un efecto AINE. Tanto Paracetamol como todos los AINES son de libre dispensación en farmacias (nuestros datos solo incluyen los AINES prescritos por su médico) de modo que el consumo de AINES podría estar infravalorado. Tampoco hemos analizado el impacto de los deterioros de la función renal, que no llegan a precisar ingreso, por lo que la incidencia real del FRAETW puede ser mayor, generando también elevados gastos a nivel de consulta externa.

## Conclusión

Los diuréticos en monoterapia, biterapia y triple terapia combinada (Triple Whammy), presentan elevada incidencia de FRA, presentando igual incidencia de FRA las dobles terapias que incluyen diuréticos que la "Triple Whammy". El perfil de paciente en riesgo es el de un paciente de edad avanzada, con

patología renal o cardíaca de base. El problema no parece ser el fármaco, sino la aparición de una enfermedad intercurrente que provoque hipovolemia. Se aconseja monitorizar función renal y los niveles de potasio al inicio de estos tratamientos y en situaciones de enfermedad intercurrente, siguiendo las recomendaciones de las sociedades científicas (KDIGO y Criterios STOPP-START).

En caso de enfermedad intercurrente, se recomienda suspender temporalmente los fármacos pertenecientes al grupo de la Triple Whammy, con especial atención a los diuréticos. Se debería minimizar el uso de AINES y hacer un seguimiento de los tratamientos diuréticos tras el alta de una hospitalización, adecuando el tratamiento del paciente a la situación de cada momento y con especial atención a las personas mayores de 80 años con enfermedades intercurrentes. El FRA derivado de la combinación de fármacos pertenecientes a la Triple Whammy, presenta un elevado gasto sanitario y muertes evitables. Las autoridades sanitarias deberían ser conscientes de este grave problema y limitar la libre dispensación de AINES en las farmacias.

## Financiación

Este trabajo ha recibido una Publibeca de la Sociedad Española de Nefrología para ayudar a su publicación. Concedida en el XLIII congreso de la Sociedad Española de Nefrología, Octubre 2013.

## Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a la Sociedad Española de Nefrología (SEN) la concesión de una beca para la ayuda a la edición del presente artículo.

Igualmente, queremos agradecer a Lluís Palé Mena y Maritza López Pereira, su colaboración en el trabajo de campo necesario para llevar a cabo este estudio.

También agradecer la ayuda proporcionada por el fondo de investigación de Serveis de Salut Integrats Baix Empordà para la publicación del artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fournier JP, Sommet A, Durrieu G, Poutrain JC, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL; French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a descriptive study using the French Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2014;28:230-5.
2. Lobo KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function – the "Triple Whammy." *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59:239-43.

3. Nitsch D, Tomlinson LA: Safety of coprescribing NSAIDs with multiple antihypertensive agents. triple drug combinations are associated with increased hospital admission for acute kidney injury, but questions remain. *BMJ*. 2013;346:e8713.
4. Adhyanan V, Asghar M, Oke A, White AD, Shah IU. Nephrotoxicity in the elderly due to co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J R Soc Med*. 2001;94:512-4.
5. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int*. 1996;50:811-8.
6. Lou LM, Boned B, Gimeno JA, Beguer P, Cruz A, Telmo S, et al. Epidemiología, aspectos clínicos y manejo del fracaso renal agudo en una población envejecida dependiente de un hospital comarcal. *Nefrología*. 2002;22:547-54.
7. Thomas MC. Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs—the triple whammy. *Med J Austr*. 2000;172:184-5.
8. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3365-70.
9. Hughes JS, Averill RF, Eisenhandler J, Goldfield NI, Muldoon J, Neff JM, et al. Clinical Risk Groups (CRGs): a classification system for risk-adjusted capitation-based payment and health care management. *Med Care*. 2004;42:81-90.
10. Inoriza JM, Coderch J, Carreras M, Vall-Llosera L, García-Goñi M, Lisboa JM, et al. La medida de la morbilidad atendida en una organización sanitaria integrada. *Gac Sanit*. 2009;23:29-37.
11. Carreras M, Ibern P, Coderch J, Inoriza JM. Análisis de costes por paciente en una organización sanitaria integrada. *Fulls econòmics del sistema sanitari 2010*;39:28-37 [Internet; consultado 15 May 2014]. Disponible en: [http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Coneix\\_CatSalut/informacio\\_economica/fulls\\_economics/efulls\\_39.pdf](http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Coneix_CatSalut/informacio_economica/fulls_economics/efulls_39.pdf)
12. Carreras M, Garcia-Goñi M, Ibern P, Coderch J, Vall-Llosera L, Inoriza JM. Estimates of patient cost related with population morbidity: can indirect cost affect the results? *Eur J Health Econ*. 2011;12:289-95.
13. Cots F, Chiarello P, Carreras M, Gonzalez JG, Heras D, de Imaña M, et al. Red Española de Costes Hospitalarios (RECH): bases para una gestión clínica basada en la evidencia. *Gest y Eval Cost Sanit* 2012;13:369-83 [Internet; consultado 15 May 2014]. Disponible en: [http://www.fundacionsigno.com/archivos/publicaciones/003\\_SIGNO\\_13\\_3.pdf](http://www.fundacionsigno.com/archivos/publicaciones/003_SIGNO_13_3.pdf)
14. Red Española de Costes Hospitalarios. Grupo RECH 2010 [Internet; consultado 15 May 2014]. Disponible en: <https://www.rechosp.org/rech/cms/en/vision/1/1>
15. Huerta C, Castellsagué J, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Non steroidal anti-inflammatory drugs and risk of AFR in the general population. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:531-9.
16. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*. 2013;346:e8525 [Internet; consultado 15 May 2014]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e8525>
17. Other complications of CKD: CVD, medication dosage, patient safety, infections, hospitalizations and caveats for investigating complications of CKD. En: KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney Disease.
18. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46:72-83.
19. Fournier JP, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Dupouy J, Poutrain JC, Montastruc JL. Laboratory monitoring of patients treated with antihypertensive drugs and newly exposed to non steroidal anti-inflammatory drugs: a cohort study. *PLoS ONE*. 2012;7:e34187 [consultado 15 May 2014]. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0034187>
20. Fournier JP, Sommet A, Durrieu G, Poutrain JC, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL; French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. More on the "Triple Whammy": antihypertensive drugs, non-steroidal anti-inflammatory agents and acute kidney injury - a case/non-case study in the French pharmacovigilance database. *Ren Fail*. 2014;36:1166-8.