

TRIPLE WHAMMY

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas derivadas de la utilización de medicamentos (RAM) son una causa importante de ingresos hospitalarios. La insuficiencia renal aguda (IRA) es una de estas RAM. La tasa de incidencia de ingresos hospitalarios relacionados con IRA en España en 2011 fue de 5 por cada 10.000 habitantes¹. Una publicación nacional reciente sitúa la incidencia de IRA durante la hospitalización en 9,6 casos por cada 1.000 pacientes de un hospital de tercer nivel, estando relacionados con medicamentos un 54,1% de los casos², sobre todo con diuréticos y fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA) y, con mayor frecuencia en pacientes mayores, hipertensos y/o con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC).

Hay evidencias que apuntan a un aumento del riesgo de sufrir un episodio de IRA por medicamentos en pacientes susceptibles tratados simultáneamente con diuréticos, inhibidores del sistema renina-angiotensina (IECA o ARA II) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) incluyendo los inhibidores de la COX-2^{3,4}, constituyendo una triada peligrosa. Esta triple combinación, y los efectos adversos que produce, se ha denominado en la literatura como Triple Whammy (TW), "triple golpe o sacudida"⁵.

En esta publicación se revisa cómo y bajo qué circunstancias desencadenantes se produce el daño renal con esta combinación de fármacos y se proponen medidas de adecuación terapéutica con el objetivo de minimizar riesgos.

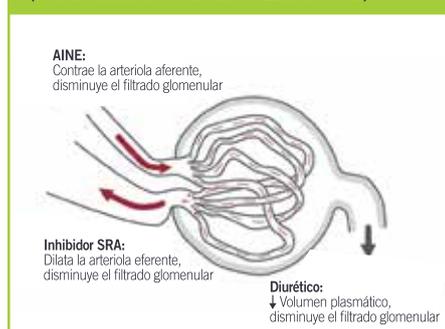
TRIPLE WHAMMY Y FUNCIÓN RENAL

Es frecuente la indicación de IECA o ARA II combinado con diuréticos en pacientes con hipertensión o patología cardiaca de base, que ante dolores moderados o severos utilizan AINE. Esta triple asociación de fármacos puede pasar fácilmente desapercibida, sobre todo si la combinación de IECA o ARA II con diurético se presenta en un mismo medicamento y no están identificados por principio activo.

La TW puede alterar los mecanismos de compensación que tiene el organismo para garantizar el flujo plasmático renal incluso en condiciones de hipovolemia o hipotensión producidas por deshidratación, hemorragias severas, etc. (Figura 1). En estas circunstancias la presión de filtración glomerular se mantiene gracias a:

- El aumento de la secreción de prostaglandinas que produce una dilatación en la arteriola aferente. Este mecanismo de compensación es bloqueado por el **AINE**.

Figura 1. Fisiopatología de la Triple Whammy (modificado de Nurdan Ozkan. HPS)



- El aumento de la secreción de renina que activa la angiotensina con vasoconstricción en la arteriola eferente. Este sistema es inhibido por el **IECA o ARA II**, que además inhibe la reabsorción de sodio y el reflejo de la sed.

- La homeostasis del volumen plasmático. Esta compensación es contrarrestada por el efecto del **DIURÉTICO**.

Con la TW el incremento del riesgo de IRA puede llegar hasta un 30% (RR 1,31; IC 1,12-1,53). Este aumento de riesgo es aún mayor (82%) en los primeros 30 días del inicio del triple tratamiento (RR 1,82; IC 1,35-2,46)⁴. Aunque esta IRA secundaria puede revertir al suspender alguno de los tres fármacos implicados, si se mantiene la triple terapia indefinidamente puede producir daño renal irreversible.

CONDICIONES DE MAYOR RIESGO

Todos los pacientes son susceptibles de verse afectados por las posibles consecuencias de la TW, pero hay condiciones y situaciones clínicas que comportan un mayor riesgo, por lo que habría que estar alerta:

- Si una enfermedad intercurrente provoca hipovolemia.
- En pacientes con patología renal, cardiaca o hepática grave de base.
- En pacientes de edad avanzada, ya que son más vulnerables a esta IRA inducida por su menor reserva funcional renal (incluso con concentración normal de creatinina en suero), están más propensos a la deshidratación y a la exacerbación de la hipotensión inducida por diuréticos, y tienen una ingesta de líquidos a menudo insuficiente.

ADECUACIÓN TERAPÉUTICA

- **Evitar la triple combinación: IECA o ARA II + Diurético + AINE**
Cada uno de estos medicamentos puede afectar la función renal directa o indirectamente incluso estando pautados a dosis terapéuticas bajas⁷ (Tabla 1).

- **AINE.** Con frecuencia será el primer fármaco a ajustar o no prescribir. En muchos casos la prescripción del AINE marca el inicio de la utilización de la triple terapia de riesgo. Un AINE por sí solo puede empeorar la función renal hasta un 30% en los pacientes con enfermedad o deterioro renal. Esto es aún más importante en pacientes con IC, estenosis de la arteria renal, enfermedad renal crónica y/o cirrosis hepática.

Los AINE pueden reducir los beneficios de los IECA o ARA II y diuréticos, y exacerbar la enfermedad aterosclerótica (EVA) de base y el riesgo cardiovascular (RCV), por lo que están contraindicados tanto en pacientes con IC clase funcional II-IV de la New York Heart Association como en otras EVA, y se recomienda utilizarlos con especial precaución en pacientes con IC clase funcional I con factores de RCV como la HTA^{6,7,8}.

Los AINE aunque no están contraindicados en ancianos, no se recomiendan según criterios STOPP por su riesgo de efectos adversos⁹.

Cuando no sea posible una alternativa terapéutica que comporte un menor riesgo, el AINE se deberá emplear a la dosis más baja y durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas según el objetivo terapéutico establecido, evitando los de vida media larga, la prescripción crónica o "a demanda", así como la automedicación.

- **Diuréticos.** Pueden favorecer la deshidratación, por lo que se debe valorar ajustar su dosis y garantizar el adecuado aporte hídrico, en especial en situaciones de riesgo de deshidratación (síndrome confusional, vómitos, diarrea, sepsis, ola de calor, secreción inadecuada de ADH secundaria a antidepresivos ISRS, opioides, oxcabamacepina, etc.), incluso valorar su suspensión durante este periodo si fuera necesario. En pacientes con HTA se ha de valorar la sustitución del diurético por un antagonista del calcio.

Es recomendable tener especial atención con los diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona y eplerenona), sobre todo por el riesgo

añadido que confieren de IRA, y de hiperpotasemia en pacientes con enfermedad renal crónica, ya que también inhiben el SRA.

- IECA o ARA II. La mayoría de los casos de fallo renal relacionado con estos fármacos ocurren en pacientes con sepsis o con hipotensión que mantienen el fármaco junto con otros tratamientos nefrotóxicos como AINE o aminoglucósidos. Ambos, al bloquear el SRA, en combinación con los fármacos y situaciones mencionadas en los dos puntos anteriores pueden agravar la disminución del flujo plasmático renal. Los pacientes con enfermedad renal crónica moderada (filtrado glomerular entre 30-59 ml/min) o fallo renal (filtrado glomerular <15 ml/min o diálisis) deberían interrumpir temporalmente el IECA o ARA II en situaciones de deshidratación¹⁰.

En los pocos pacientes con balance beneficio-riesgo favorable a mantener AINE y/o diurético, se recomienda cambiar temporal o indefinidamente el IECA o ARA II por otros hipotensores como los calcioantagonistas.

• Si no es posible evitar la Triple Whammy: monitorizar

Se deberían monitorizar signos clínicos y analíticos que ayuden a identificar posibles complicaciones: presión arterial, aumento de peso, edemas, disnea, ortopnea, oliguria, función renal y nivel de potasio sérico. Aunque no están establecidas directrices basadas en evidencias que orienten sobre la frecuencia de los controles analíticos, por el mayor riesgo de aparición de IRA en las primeras semanas, parece adecuado indicarlos durante la primera semana, y según resultados durante el primer mes de tratamiento. Así mismo, cada vez que se instaure un tratamiento nuevo con IECA o ARA II se recomienda controlar la función renal al mes, y suspender el tratamiento en caso de que haya un aumento de más de un 30% de la creatinina plasmática basal.

Es importante comprobar periódicamente la adherencia del paciente a las dosis de fármacos indicadas, reforzando las medidas de hidratación adecuada, y la necesidad de consultar ante situaciones de riesgo de deshidratación.

El seguimiento debe ser más estrecho en mayores de 65 años, y en pacientes con deterioro previo de la función renal.

• Evitar la automedicación

Se debería informar a los pacientes que estén en tratamiento combinado con diurético más IECA o ARA II sobre los riesgos que conlleva la automedicación con AINE y garantizar que el paciente y/o sus cuidadores sepan reconocer y actuar ante situaciones desencadenantes y signos de riesgo.

Tabla 1. Recomendaciones de seguimiento de Triple Whammy¹¹

Medicación	Interacción con AINE	Recomendación
Inhibidores SRA	↓ Efecto hipotensor ↑ Potasio sérico Riesgo de deterioro renal	Supervisar presión arterial, peso y función renal Controlar el potasio sérico
Diuréticos	↓ Efecto diurético ↑ Riesgo de insuficiencia renal ↑ Riesgo de agravar insuficiencia cardíaca	Supervisar presión arterial, peso y función renal
Inhibidores SRA + Diuréticos	↑ Riesgo de insuficiencia renal	Evitar la combinación con AINE

*SRA: sistema renina angiotensina

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. Regional Office for Europe. European Hospital Morbidity Database (HMDB) [Internet]. <http://data.euro.who.int/hmdb/index.php>
- Lavecchia L, Cereza García G, Sabaté Gallego M, Vidal Guitart X, Ramos Terrades N, de la Torre J, et al. Insuficiencia renal aguda relacionada con medicamentos en pacientes hospitalizados. Nefrología [Internet]. Octubre de 2015. <http://www.revistanefrologia.com/es-articulo-prepublicacion-insuficiencia-renal-aguda-relacionada-con-medicamentos-pacientes-hospitalizados-S0211699515001460>
- Loboz KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function- 'the triple whammy'. Br J Clin Pharmacol 2005;59:239-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1884747/>
- Lapi, Francesco et al. 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: British Medical Journal 346 (2013).
- Thomas MC. Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs-the triple whammy. Med J Austr. 2000;172:184-5
- Riesgo cardiovascular de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno: recomendaciones de uso. Nota informativa Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, MUH (FV), 4/2015

SITUACIÓN EN CANARIAS

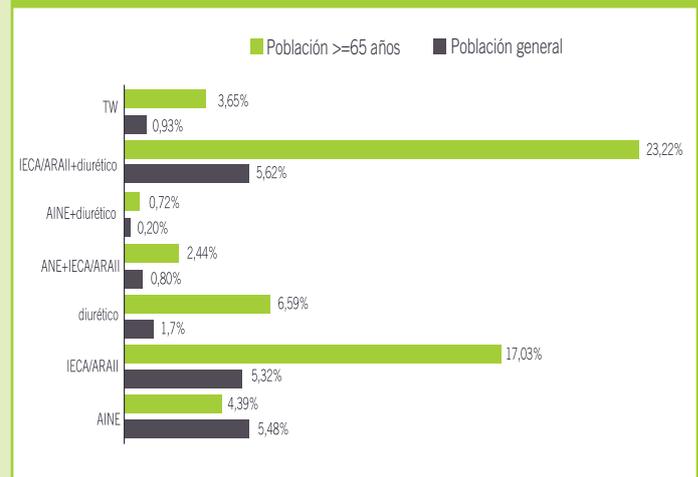
Los datos de facturación del Servicio Canario de la Salud correspondientes al período septiembre-octubre de 2015 indican que el 20% de la población tiene prescrito uno o más medicamentos que pueden estar implicados en la TW. En la población de edad avanzada este valor alcanza el 58% (Tabla 2). El análisis de los datos de cada una de las posibles combinaciones (Gráfico 1) pone de manifiesto el gran número de pacientes que actualmente están en biterapia con cualquiera de las posibles combinaciones.

Tabla 2. Envases dispensados de IECA o ARA II, diuréticos y AINE.

Pacientes en tratamiento con:	% Población general	% Población >=65 años
Monoterapia AINE o diurético o IECA/ARA II	12.17%	28.01%
Biterapia AINE + IECA/ARA II AINE + diurético IECA/ARAII + diurético	6.61%	26.38%
Triterapia AINE+ diurético + IECA/ARA II	0.93%	3.65%

Fuente: FarmaCanarias. Dispensación septiembre-octubre 2015.

GRÁFICO 1. Envases dispensados de IECA o ARA II, diuréticos y AINE.



Fuente: FarmaCanarias. Dispensación septiembre-octubre 2015.

AUTORES: Castellano Cabrera JL (Médico de Familia, DGPPAA), Pérez Mendoza JM (Médico de Familia, DGPPAA), Plasencia Núñez M (Farmacéutica, DGPPAA), Bañón Morón N (Farmacéutica, DGPPAA), Montes Gómez E (Médico de Familia, DGPPAA), de la Nuez Viera F (Farmacéutica, DGPPAA)

Agradecemos a la Dra. Elena Oliva Dámaso (Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín), Dr. José Carlos Rodríguez Pérez (Jefe de Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín), Dr. Nicanor Vega Díaz (Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín) la revisión del texto así como sus acertados comentarios y sugerencias.

Edita: Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD. **ISSN:** 1889-0989. **Depósito Legal:** GC 1103-2008 Pueden solicitar el envío del boletín remitiendo un correo a jperment@gobiernodecanarias.org. Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud: <http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/>

- Aceclofenaco y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso. Nota informativa Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, MUH (FV), 15/2014
- Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso. Nota informativa Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, MUH (FV), 16/2013
- O'Mahony, O'Sullivan, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age and Ageing 2015; 44:213-218 <http://ageing.oxfordjournals.org/content/44/2/213.full.pdf+html>
- The patient, the drug and the kidney. DTB Vol 44 n°12 Diciembre de 2006 11 Waitemata District Health Board. The triple whammy - safe prescribing - a dangerous trio. September 1, 2014. Safer Use of High Risk Medicines. <http://www.saferx.co.nz/full/triplewhammy.pdf>
- Waitemata District Health Board. The triple whammy - safe prescribing - a dangerous trio. September 1, 2014. Safer Use of High Risk Medicines. <http://www.saferx.co.nz/full/triplewhammy.pdf>