

TRABAJO PRÁCTICO  
DIPLOMADO EN SALUD PÚBLICA 2017

INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA SOBRE LA  
ASOCIACIÓN “TRIPLE WHAMMY” Y LA FUNCIÓN  
RENAL EN LA ZONA BÁSICA DE SALUD DE CORIA

JOSÉ CARLOS DOMÍNGUEZ RODRÍGUEZ.

## **1.- RESUMEN.**

Las evidencias disponibles ponen de manifiesto que el consumo simultáneo en pacientes de edad avanzada de Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs), inhibidores del sistema renina-angiotensina (IECA/ARAII) y diuréticos, conocida como la asociación “Triple Whammy” (TW), puede producir un fracaso renal agudo. Bajo esta premisa, se ha llevado a cabo en la Zona Básica de Salud de Coria, un estudio con los pacientes en tratamiento con estos fármacos, determinando su funcionalidad renal por medio de la creatinina plasmática, con la finalidad de realizar una intervención farmacéutica motivada (IF) y su posterior evaluación, constatando el resultado de la medida en el efecto sobre el consumo de los grupos de medicamentos citados, así como sobre el filtrado glomerular de los pacientes seleccionados.

## **2.-INTRODUCCIÓN.**

La asociación “Triple Whammy” (TW) fue un término acuñado en el año 2000<sup>(1)</sup> para denominar el tratamiento simultáneo con Antiinflamatorios no Esteroideos (AINEs), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA-II) y diuréticos, ante el riesgo de fallo renal agudo<sup>(2)</sup>. Por diferentes mecanismos de acción, los fármacos mencionados reducen el filtrado glomerular mediante la inhibición de las prostaglandinas, la reducción de los niveles de angiotensina II y la disminución del volumen plasmático, respectivamente<sup>(3)</sup>, situación que puede conducir, en ciertos casos, al fracaso renal agudo en población anciana y polimedicada, fundamentalmente<sup>(2)</sup>. Un estudio de casos y controles detectó un aumento del 31% de fracaso renal agudo en pacientes tratados con la asociación TW<sup>(1)</sup>. En un estudio observacional sobre interacciones de fármacos<sup>(4)</sup>, se puso de manifiesto que en un 25% de las asociaciones TW, se presentaban reacciones adversas

al medicamento, apareciendo como la más frecuente (92%), las relacionadas con fallo renal agudo.

Desde el punto de vista económico, en otro estudio observacional en el que se estudiaron ingresos hospitalarios por fracaso renal agudo debido a la combinación TW, se estimó un coste medio evitable de 214.604 euros/100.000 hab /año <sup>(1)</sup> .

En las recomendaciones oficiales como la ficha técnica, se recomienda reducir las dosis de los AINEs en disfunción renal leve o moderada y se contraindica su uso en pacientes con insuficiencia renal grave. Los criterios STOPP/START <sup>(7)</sup> establecen que éstos deben evitarse en hipertensión moderada a grave así como en insuficiencia renal crónica ante el riesgo de deterioro de la función renal.

Teniendo en cuenta el uso generalizado de los AINEs en la población general, dado que puede aparecer en los pacientes en tratamiento simultáneo con IECA o ARAII y un diurético, un riesgo potencial de fracaso de la funcionalidad renal, se ha realizado este estudio sobre los pacientes de la Zona Básica de Salud de Coria, con tratamientos activos y dispensaciones efectivas de los fármacos que constituyen la TW.

### **3.- OBJETIVOS.**

El objetivo del estudio se plantea en dos etapas. Una inicial que consiste en evaluar el efecto de una intervención farmacéutica dirigida a los médicos prescriptores de la Zona de Salud de Coria, basada en las recomendaciones existentes en lo referente al uso de AINE en la terapia denominada TW. En una segunda etapa, se constata el efecto de la intervención farmacéutica, determinando variación de la Tasa Estimada de Filtrado Glomerular (FGe) de los pacientes estudiados.

### **4.- MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y transversal llevado a cabo en pacientes ambulatorios de la Zona Básica de Salud de Coria en tratamiento farmacológico con la asociación TW.

Como criterio de inclusión único, se seleccionaron a todos los pacientes que estuvieran en tratamiento con la asociación TW. Los listados de pacientes se obtuvieron del aplicativo JARA ASISTENCIAL (noviembre de 2015), mediante la búsqueda de tratamientos activos de los códigos de la clasificación Anatómica Terapéutica y Química (ATC) de los AINEs (M01AB, M01AC, M01AE y M01AH), diuréticos (C03AA, C03BA, C03CA y C03DA), e IECA/ARA II (C09AA, C09AC, C09BA y C09DA). Se obtienen en formato de hoja de cálculo Excel y se procede a la extracción de los listados de los tratamientos activos, seleccionando un total de 198 pacientes en tratamiento de TW.

De los pacientes seleccionados, se recogen variables como edad, sexo y valor de creatinina plasmática. A todos los pacientes se les determinó la tasa estimada de filtrado glomerular (FGe) mediante la fórmula MDRD-IDMS <sup>(6)</sup>, a partir del valor de creatinina plasmática obtenido del aplicativo CORNALVO.

Los pacientes que presentaron un valor de FGe  $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , fueron agrupados por médico prescriptor y se realizó una intervención individualizada por cada profesional. Paralelamente, se impartió una sesión clínica en el centro de salud (mayo 2016), para informar del riesgo existente para los pacientes que estuvieran en tratamiento con TW. Las recomendaciones que se realizaron fueron la finalización del tratamiento del AINE, si la FGe era inferior a  $30 \text{ ml/min/1.73m}^2$  o la valoración de la necesidad del AINE o su sustitución por otro analgésico, en el resto de los casos. De modo general, se recomendó la monitorización de la FGe a partir del valor de la creatinina plasmática. El nivel de aceptación de la intervención farmacéutica, por parte de los prescriptores, se valoró a los tres y a los seis meses.

En una segunda etapa, transcurridos los seis meses, se evaluaron las variables recogidas, anonimizándose los datos. Se determinó la tasa de FGe, a partir del valor de creatinina plasmática en los pacientes en tratamiento TW, comparándola antes y después de la intervención farmacéutica. Se calculó la media y la desviación estándar para las variables cuantitativas (edad y FGe). Todos los datos de los pacientes fueron anonimizados.

El tratamiento estadístico se llevó a cabo con el programa EpiDat (versión 3.1), determinándose, como medida de asociación, Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y su nivel de significación (p), así como Odd Ratio (OR) como medida de efecto.

## **5.- RESULTADOS.**

Se identificaron un total de 198 pacientes en tratamiento con TW, 59 de ellos con una FGe  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> (30%), que se distribuyeron por edad y sexo según se especifica en la **tabla I** y constituyen la muestra de pacientes sobre los que se centró la intervención farmacéutica.

La media de edad de los pacientes en TW fue de 78 años (Desviación estándar (DE) 10.10). Por sexo, cabe destacar que el 69% de los pacientes con una FGe inferior a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> fueron mujeres.

Del total de 59 pacientes, 4 de ellos (7%) presentaron una FGe  $< 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, recomendando al prescriptor en estos casos, la finalización del tratamiento con AINE.

Para determinar el nivel de aceptación de la intervención farmacéutica por parte de los prescriptores (**Figura 1**), se realizaron 2 evaluaciones, transcurridos tres meses tras impartir la sesión clínica al equipo y realizar la intervención farmacéutica (septiembre 2016) y a los seis meses (marzo 2017).

Al cabo de los 6 meses, un 53% de los tratamientos TW habían sido finalizados en JARA, frente al 22% observado a los 3 meses de la intervención, considerando este último dato conjuntamente a los tratamientos suspendidos (7%) y tratamientos terminados (15%). Permanecieron activos el 39% de los tratamientos.

Se determinó la variación de FGe antes y después de realizar la intervención farmacéutica, con la finalidad de determinar la efectividad de la medida recomendada. Para ello, se obtuvieron los datos de creatinina plasmática de los pacientes objeto de la intervención farmacéutica al cabo de los 6 meses, considerando el último parámetro analítico disponible y se compararon, tras calcular la FGe, con los datos obtenidos inicialmente.

De los 59 pacientes estudiados, en 4 de ellos no se consideraron por no disponer de datos de una analítica posterior y 5 pacientes fallecieron durante el transcurso del estudio. En la **Figura II**, se muestran los resultados obtenidos al cabo de los 6 meses de la intervención para todos los pacientes, mostrando la evolución de la FGe en función del nivel de aceptación de la intervención farmacéutica y su desglose por número de pacientes en la **Tabla II**.

El valor medio de la FGe en los pacientes estudiados, mejoró tras la intervención farmacéutica en un 4% al cabo de los 6 meses, pasando de 46 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (DE: 9.8) a 48 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (DE: 17).

Se realizó un análisis estadístico para determinar la Odd ratio (OR), con la finalidad de conocer la probabilidad de ocurrencia del empeoramiento de la FGe en los pacientes que siguen en tratamiento TW, obteniéndose un valor de 3.03 (IC 95%: 0.93-9.8) (**Tabla III**).

Igualmente se calculó  $\chi^2$  para conocer el grado de asociación entre la retirada del AINE y la mejoría en la FGe, obteniéndose un valor de 3.56 (p=0.06).

## 6.-DISCUSIÓN.

La intervención farmacéutica dirigida a los médicos del EAP de Coria, presentó una aceptación favorable en su conjunto, siendo de un 15% en la revisión a los 3 meses, que llegó al el 53% al cabo de los 6 meses. El nivel de aceptación fue variable desde el punto de vista del médico prescriptor y teniendo en cuenta la situación patológica del paciente, si bien este último aspecto no fue estudiado. .

La media de edad de los pacientes estudiados ( $78 \pm 10.10$ ), pone de manifiesto que dichas asociaciones se presentan en pacientes de edad avanzada y susceptibles de padecer un fracaso renal agudo. Además, en la mayoría de las ocasiones, al tratarse de personas polimedizadas, con más de 5 medicamentos pautados simultáneamente, conlleva un riesgo adicional de interacciones farmacológicas<sup>(2)</sup>. No obstante en el presente estudio, no se ha hecho ninguna referencia acerca de la polimedización de los pacientes a los médicos prescriptores.

Se considera que dado el riesgo de fracaso renal asociado a la combinación TW y la edad de los pacientes en tratamiento, la intervención farmacéutica realizada, en lo referente a la información a los profesionales médicos, es una estrategia adecuada para intentar minimizar los posibles efectos perjudiciales. De hecho, se observa un incremento de la FGe global en el conjunto de los pacientes estudiados, lo que es concordante con los datos existentes en la bibliografía consultada.

Por tanto, se ha puesto de manifiesto en el presente estudio, que la supresión del AINE en los tratamientos simultáneos en los pacientes con un IECA/ARAII y/o diurético, supone la mejoría en la Tasa de Filtrado Glomerular (mejoría del 4% a los 6 meses). Igualmente, los pacientes que continúan en tratamiento con la asociación TW, tras la intervención farmacéutica, tienen una probabilidad superior de empeorar su FGe respecto de los pacientes a los que se les retira el tratamiento con AINE (OR 3.05; IC

95%: 0.93-9.80). Igualmente existe una relación entre la retirada del AINE y la mejoría de la FGe ( $\chi^2$  3.56, p= 0.06).

No obstante, los resultados obtenidos no son estadísticamente significativos, pudiendo destacar entre las limitaciones del estudio, la escasa muestra de pacientes estudiados, así como que el estudio se ha llevado a cabo sobre pacientes ambulatorios y con datos de prescripción disponibles en JARA ASISTENCIAL, por lo que no se realiza ninguna monitorización ni seguimiento de los mismos.

## **CONCLUSIONES**

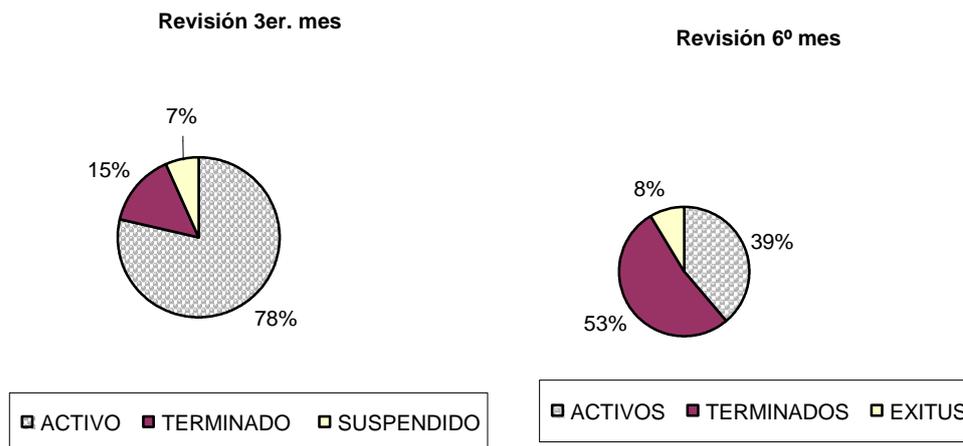
A tenor del resultado obtenido, se pone de manifiesto que la intervención farmacéutica constituye una herramienta que sirve de ayuda a la decisión del médico prescriptor y que puede recabar en el beneficio del paciente.

En cuanto a la asociación “Triple Whammy”, los tratamientos activos de dicha naturaleza que concurren en pacientes, preferentemente polimedicados y de edad avanzada, deberían revisarse periódicamente, constatando la tasa estimada de filtrado glomerular, por medio del valor de la creatinina plasmática, para tener conocimiento de la funcionalidad renal del paciente y realizar las modificaciones oportunas en los tratamientos.

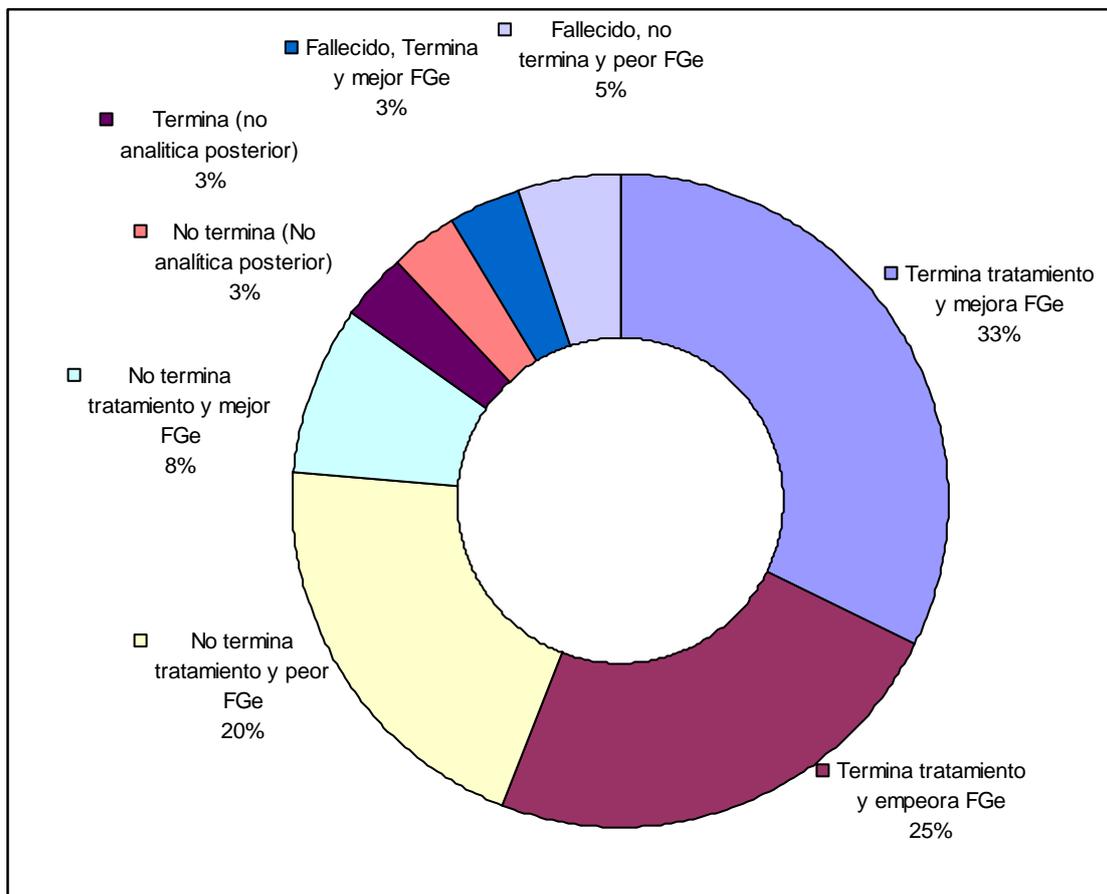
## ANEXOS

<b>Total pacientes en TW</b>	<b>198</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
FGe > 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	141	71
<b>FGe &lt; 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup></b>	<b>59</b>	<b>30</b>
<b>Por sexo</b>	<b>n= 59</b>	
Hombres	18	31
Mujeres	41	69
<b>Distribución por edad</b>	<b>n=59</b>	
<b>&lt; 80 años</b>	<b>n= 28</b>	<b>47</b>
Hombres	11	39
Mujeres	17	61
<b>&gt; 80 años</b>	<b>n= 31</b>	<b>53</b>
Hombres	7	23
Mujeres	24	77

**Tabla I. Distribución de pacientes en tratamiento TW y distribución por edad y sexo**



**Figura 1. Aceptación de la intervención farmacéutica (3 y 6 meses)**



**Figura II. Evolución FGe a los 6 meses de intervención farmacéutica**

	SÍ (+)	SI (-)	NO (+)	NO (-)	EXITUS	No comparable
MÉDICO 1	3	1		1	1 (*)	
MÉDICO 2	2					
MÉDICO 3	4	2		5	3 (**)	1 (*)
MÉDICO 4		4	1	3		2 (**)
MÉDICO 5	3	3	2			
MÉDICO 6	3			1		
MÉDICO 7		1				
MÉDICO 8	3	2	1	1	1 (*)	
MÉDICO 9	1	1				
MÉDICO 10			1	1		1 (*)
	<b>19</b>	<b>14</b>	<b>5</b>	<b>12</b>	<b>5</b>	<b>4</b>

**Tabla II. Desglose por médicos de la aceptación de la IF y resultado obtenido sobre la FGe.**

SÍ (+): Acepta intervención y mejora FGe; SÍ (-): Acepta intervención y empeora FGe; NO (+): No acepta intervención y mejora FGe; NO (-): No acepta intervención y empeora FGe;  
 (\*): Acepta intervención; (\*\*): No acepta intervención.  
 No comparable: No hay disponibilidad de valor de creatinina post-intervención farmacéutica

	Empeora FGe	Mejora FGe	Pacientes (n)
Continuidad AINE	13	6	<b>19</b>
Fin AINE	15	21	<b>36</b>
Pacientes (n)	<b>28</b>	<b>27</b>	<b>55</b>

**Tabla III. Probabilidad de ocurrencia de empeoramiento de la FGe: Evaluación Post-intervención (incluyendo a fallecidos)**

Odd expuestos:  $13/6 = 2.17$  (IC 95 %: 0.85 a 5.51)  
 Odd no expuestos :  $15/21 = 0.71$  (IC 95%: 0.37 a 1.37)  
 Odd ratio entre expuestos /no expuestos (al AINE)= **3.05 (IC 95%: 0.93 a 9.80)**  
 $\chi^2$  3.56, p= 0.06

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Arrufat-Goterris G, Do Pazo-Oubiña F, Malpartida Flores M, Rodríguez Rincón R. Intervención farmacéutica para reducir el riesgo de yatrogenia asociada a la combinación *triple whammy*. Aten Primaria. 2017; 49(3): 150-155.
- 2.- García Camin R, Cols M, Leonel Chevarría J, García Osuna , Carreras M y cols. Fracaso renal agudo secundario a combinación de inhibidores del sistema renina-angiotensina, diuréticos y AINES. “La Triple Whammy”. Nefrología. 2015; 35(2): 197-206.
- 3.- Insuficiencia Renal inducida por fármacos. La Triple Whammy. [Internet]. 28 de agosto de 2014. [Consultado 5 de abril de 2017]. Disponible en: [www.hemosleido.es](http://www.hemosleido.es)
- 4.- Fournier JP, Sommet A, Durrieu G, Poutrain JP, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. More on the “Triple Whammy”: antihypertensive drugs, non-steroidal agents and acute kidney injury-a case/non case study in the French pharmacovigilance database. Ren Fail. 2014; 36(7): 1166-1168.
- 5.- Lobo K, Shenfield G. Drug combinations and impaired renal function-The “triple whammy”. Br J Clin Pharmacol. 2004 ; 59(2): 239-243
- 6.- Martínez Castela A. Estimación del Filtrado Glomerular. Hipertens Riesgo Vasc. 2012; 29(4). 114-117
- 7.- Delgado Silveira E, Muñoz García M, Montero Errasquin B, Sánchez Castellano C, Gallagher PF, Cruz-Jentoft JC. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2009; 4(5): 273-279