BOLETÍN INFORMATIVO

Centro de Información de Medicamentos - CIM

Área Farmacia Asistencial
Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas.
Universidad Nacional de Rosario - Argentina

Año 44 - Nº 285 Septiembre - Octubre 2026

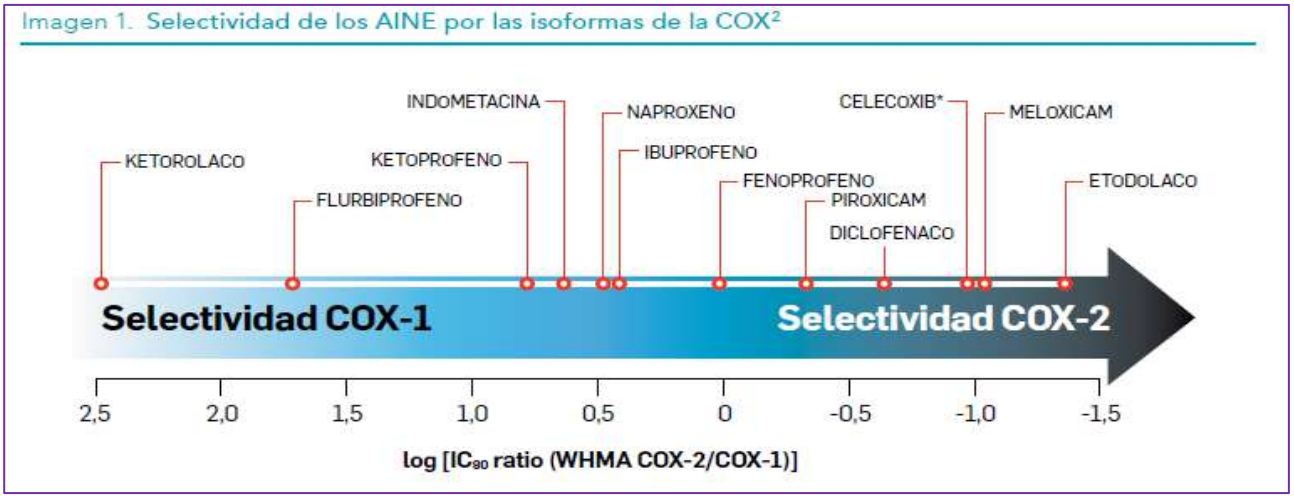
Disponible en: https://rephip.unr.edu.ar/collections/f1956b22-5b13-47ea-8829-12e95d178092/search
Miembro de la International Society of Drug Bulletins (ISDB) https://isdbweb.org/

Seguridad de los AINE: riesgo cardiovascular y renal - Triple whammy

Los **AINE (antiinflamatorios no esteroides)** actúan inhibiendo la transformación de ácido araquidónico en prostaglandinas, mediante la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COX). La inhibición de estas enzimas afecta a funciones fisiológicas **gastrointestinales, cardiovasculares y renales**, de forma que los mismos mecanismos de acción que producen los efectos beneficiosos también explican sus principales efectos adversos.

Existen dos isoformas principales de COX: la **COX-1**, presente en la mayoría de los tejidos, regula procesos celulares como la citoprotección gástrica, la homeostasis vascular, la agregación plaquetaria y la función renal; y la **COX-2**, inducida en tejidos como el endotelio vascular o las articulaciones durante la inflamación. El grado de inhibición sobre una u otra isoforma varía entre los diferentes AINE y en función de esto, se los ha clasificado en AINE "tradicionales" (AINE-t) los cuales inhiben las dos isoformas de la COX (COX-1 y la COX-2) y en inhibidores "selectivos de la COX-2" o *Coxib*.

Imagen 1. Selectividad de los AINE por las isoformas de la COX²



Fuente: INFAC 2021

Los factores de riesgo para la aparición de **efectos adversos** dependen del AINE utilizado, así como de la dosis y de la duración del tratamiento, las condiciones del paciente (edad, comorbilidades) y las interacciones con otros medicamentos. Los adultos mayores son especialmente susceptibles a la toxicidad de estos fármacos.

Los **efectos adversos más importantes y conocidos de los AINE** son los **gastrointestinales** (úlcera péptica, hemorragia digestiva…), **cardiovasculares** (infarto agudo de miocardio (IAM), ictus, empeoramiento de la hipertensión arterial (HTA), insuficiencia cardiaca (IC) y **renales** (insuficiencia renal aguda, desequilibrios electrolíticos, edemas…), aunque también pueden producir otros efectos a nivel hepático, pulmonar, hematológico o dermatológico.

La **toxicidad cardiovascular (CV)** de los AINE ha sido motivo de controversia desde la comercialización de los *Coxib*. Tras la retirada a nivel mundial del rofecoxib en 2004 al constatarse que provocaba un aumento del riesgo de IAM, diversos estudios han mostrado que los AINEs (todos), **incrementan el riesgo de eventos CV graves**, incluyendo infarto, ictus, IC. El riesgo CV es superior a dosis altas, con el uso prolongado y en pacientes con enfermedad CV establecida.

Los AINE, elevan la presión sanguínea, empeoran el control de la HTA, aumentan el riesgo de descompensación en pacientes con un episodio de IC previa, y pueden producir un exceso de riesgo de fibrilación auricular.

El efecto de los AINE a nivel renal, se produce por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, que genera una vasoconstricción de las arteriolas aferentes y una disminución del filtrado glomerular. En consecuencia, el riesgo de **insuficiencia renal aguda** aumenta casi el doble con el uso de cualquier AINE. Este riesgo es mayor en pacientes con insuficiencia renal crónica, depleción de volumen (diuresis agresiva, vómitos, diarrea), IC, síndrome nefrótico, cirrosis o hipercalcemia grave. Si no es posible evitar su uso, se deben vigilar estrechamente los niveles de creatinina.

Los AINE deben usarse con precaución, a la dosis eficaz más baja y durante el menor tiempo posible. No deben utilizarse (o se debería evitar su uso), en ciertas circunstancias, ya que pueden resultar perjudiciales. Precauciones de uso:

- ✓ Problemas gástricos actuales o previos, como úlceras o hemorragias: Pueden irritar la mucosa digestiva y provocar acidez, náuseas, úlceras o sangrado estomacal.
- ✓ Embarazo (aumenta el riesgo de aborto espontáneo si se utiliza primer y segundo trimestre)
- ✓ IC o dolor en el pecho (angina de pecho)
- ✓ Antecedente de ACV o un ataque cardíaco
- ✓ Enfermedad renal crónica
- ✓ Asma (pueden desencadenar o empeorar broncoespasmos y dificultad para respirar).
- ✓ Reacción alérgica (urticaria o dificultad para respirar) al ibuprofeno, la aspirina u otros medicamentos similares.
- ✓ Tratamiento con anticoagulantes, como warfarina, dabigatrán y rivaroxabán
- ✓ Uso de otros medicamentos antiinflamatorios, por ejemplo, diclofenac, naproxeno, etoricoxib o celecoxib
- ✓ **Tratamiento con medicamentos para la HTA: como IECA, ARA II y/o diuréticos —-> alto riesgo de provocar Triple Whammy (TW).**

TW hace referencia al **fallo renal agudo (FRA)** asociado al tratamiento concomitante con **inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II**

(ARA-II), con diuréticos y sumando antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Este término, **TW**, se podría traducir como **«triple golpe»** y fue utilizado por primera vez en el año 2000 por el médico M.C Thomas para representar la acción combinada de estos 3 grupos de fármacos **a nivel renal**.

El riñón regula su presión de filtrado en condiciones normales, de manera tal, que el glomérulo renal actúa como una unidad de filtración que requiere una presión hidráulica constante para funcionar. Esta presión depende directamente del flujo de entrada a través de la arteriola aferente y de la resistencia de salida en la arteriola eferente. Cuando un paciente recibe simultáneamente estos tres tipos específicos de medicamentos, se bloquean los mecanismos compensatorios que el riñón utiliza para mantener una presión de filtrado glomerular adecuada, pues cada uno ataca un mecanismo regulador diferente, como:

-**Diuréticos**: Reducen el volumen plasmático circulante provocando una situación de relativa hipovolemia. Esto disminuye la cantidad total de sangre que llega al riñón y hay una disminución de filtrado glomerular. Ejemplos: **furosemida, hidroclorotiazida, bendroflumetiazida, clortalidona, indapamida.**

-**IECA o ARA-II**: Bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Al inhibir la acción de la angiotensina II (un potente vasoconstrictor eferente), producen una vasodilatación de la arteriola eferente. Esto provoca que la sangre salga del glomérulo sin generar suficiente presión de filtración. Ejemplos de IECA: **captopril, cilazapril, enalapril, lisinopril, perindopril y quinapril.** Ejemplos de ARA II: **losartán, valsartán, candesartán.**

-**AINE**: Inhiben las enzimas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2), bloqueando la síntesis de prostaglandinas renales vasodilatadoras. Al perder este estímulo protector, la arteriola aferente se contrae, reduciendo drásticamente la entrada de sangre al glomérulo. Ejemplos: **ibuprofeno, naproxeno, diclofenac, coxib**

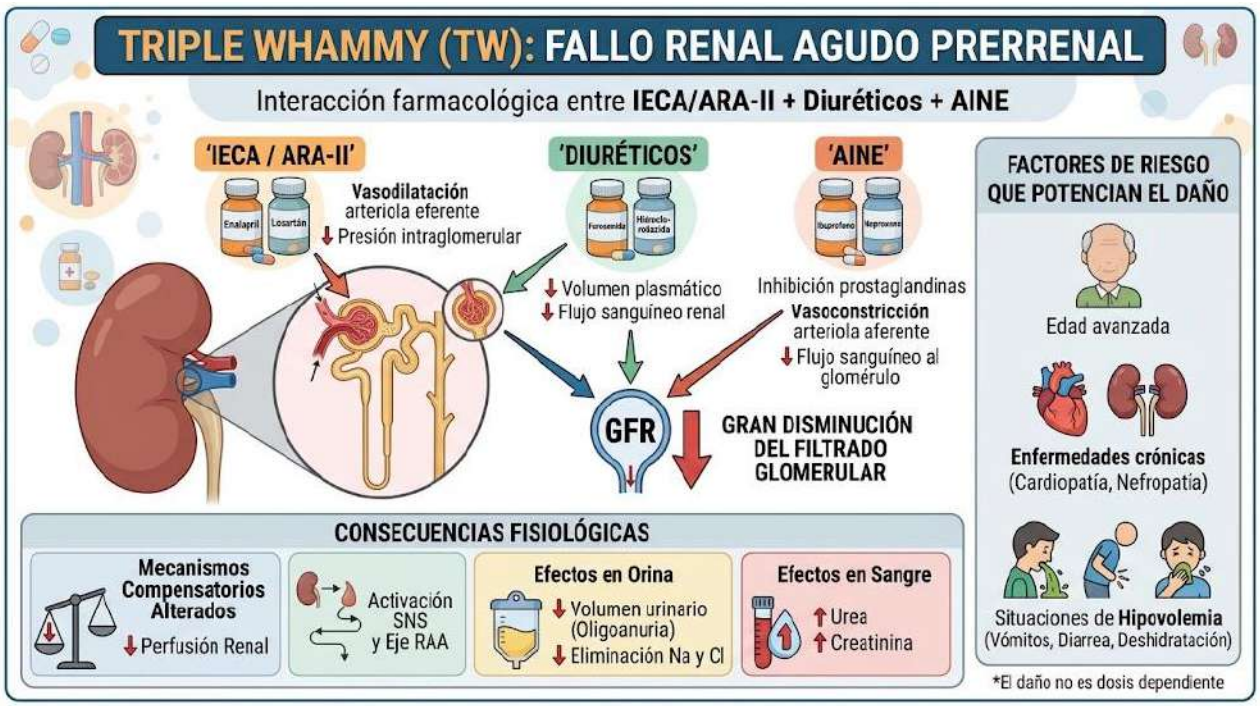
El daño renal se origina debido a alteraciones hemodinámicas y en el eje renina-angiotensina-aldosterona, sin producirse daño tubular o glomerular; se trata, por tanto, de un **FRA** de origen prerrenal. Este daño, condiciona una disminución del filtrado glomerular, con oligoanuria y elevación de la urea y creatinina.

Clínicamente, los pacientes en fase aguda pueden presentar **síntomas** de deshidratación e hipoperfusión como sed intensa, letargia, taquicardia, hipotensión ortostática, mucosas secas y signo del pliegue cutáneo positivo.
El TW, muestra una alta incidencia de hospitalizaciones por insuficiencia renal, con pérdida de función renal y además, conlleva altos costos sanitarios y mortalidad evitable.

Factores de Riesgo: Estos tres grupos de fármacos, son de uso extendido y el daño inducido por éstos **no es dosis dependiente.** Se ve potenciado por: edad avanzada (mayores a 65 años), enfermedad renal preexistente, enfermedades crónicas (IC, diabetes mellitus, cirrosis hepática o HTA severa) y patologías agudas que crean una situación de hipovolemia (diarreas, vómitos, deshidratación…).

Es importante destacar que esta triple asociación puede pasar fácilmente desapercibida, sobre todo si la combinación de IECA o ARA II con el diurético ("doble whammy") se presenta en un mismo medicamento. A esto se suma el uso de **AINE de venta libre (OTC)**.

Una razón adicional para evitar la combinación de un IECA o un ARA II, un diurético y un AINE es que los medicamentos antihipertensivos y los diuréticos pueden ser menos eficaces si se prescriben simultáneamente con un AINE. Cuando se toman AINE junto con un IECA, disminuye el efecto hipotensor de este último. Cuando se toma AINE con un diurético, se reduce el efecto del diurético y puede agravar una insuficiencia cardíaca preexistente.



<u>Estrategias de Prevención y Manejo Clínico de TW</u>:

Para evitar la TW se requiere **educación al paciente, monitoreo activo e intervención farmacéutica**.

1. Evitar el uso innecesario de AINE:

Para el manejo del dolor crónico o agudo, se deben considerar alternativas de menor riesgo:

- Primera línea para osteoartrosis: Paracetamol y/o analgesia tópica (geles de diclofenac o ibuprofeno: menor riesgo, a pesar de posibilidad de absorción, sobre todo con un uso extensivo).
- Dolor persistente o severo: Opioides débiles (codeína, tramadol).
- Brotes de gota: Corticoides sistémicos o colchicina como alternativa preferible a los AINE.
- El ejercicio y la actividad física también pueden contribuir a reducir la necesidad de medicación en casos de artrosis u otros dolores articulares.

2. Protocolizar si la combinación es estrictamente necesaria:

Si no existe una alternativa terapéutica y debe usarse un AINE en un paciente con "doble whammy":

- Utilizar la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible (preferiblemente menos de 7 días).
- Realizar un **análisis basal** de creatinina sérica, electrolitos, control de presión arterial y peso.

- Acordar un **"plan para días de enfermedad":** Instruir al paciente a suspender inmediatamente el AINE y buscar atención médica si presenta fiebre, vómitos, diarrea o signos de deshidratación.

3. Manejo inmediato ante el desarrollo de un FRA:

Si un paciente presenta signos clínicos o analíticos de daño renal inducido por la TW, los objetivos prioritarios son restablecer la perfusión renal y retirar los agentes nocivos; el médico evaluará:

- Suspender fármacos nefrotóxicos: Retirar de inmediato el AINE y reevaluar la necesidad de pausar temporalmente los IECA/ARA-II y diuréticos.
- Ajustar otros medicamentos: Suspender o reajustar fármacos de eliminación renal que puedan acumularse y causar toxicidad (p. ej., metformina, gabapentin, atenolol).
- Restaurar la volemia: Iniciar la rehidratación lo antes posible. Si se requiere vía intravenosa, se prefieren los cristaloides equilibrados o el suero salino fisiológico al 0.9% frente a los coloides.
- Derivación hospitalaria.

La intervención profesional farmacéutica, es importante en la identificación del consumo concomitante de medicamentos pertenecientes a estos tres grupos de fármacos; desaconsejar su uso simultáneo; así como detectar tempranamente algún síntoma y derivar al médico.

Referencias bibliográficas

- BPAC (Best Practice Advocacy Centre New Zealand). Avoiding the "triple whammy" in primary care: ACE inhibitor/ARB + diuretic + NSAID [Internet]. 2018. Disponible en: https://bpac.org.nz/2018/triple-whammy.aspx
- García González D, Martín-Suárez A, Salvador Sánchez JJ, Sánchez Serrano JÁ, Calvo Hernández MV. Efectos adversos de la interacción triple whammy detectados en un servicio de urgencias hospitalario. Emergencias. 2023;35(5):394-6. Disponible en: https://revistaemergencias.org/wp-content/uploads/2023/12/394-396.pdf
- García-Camín RM, Cols M, Chevarria JL, García-Osuna R, Carreras M, Lisbona JM. Fracaso renal agudo secundario a combinación de inhibidores del sistema renina-angiotensina, diuréticos y AINES (La triple Whammy). *Nefrologia*. 2015;35(2):197-206. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211699515000351
- Healthify. Non-steroidal anti-inflammatories (NSAIDs) [Internet].2025. Disponible en: https://healthify.nz/medicines-a-z/n/non-steroidal-anti-inflammatories-nsaids
- INFAC (Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco). Aspectos de seguridad de los AINE. Riesgo cardiovascular y renal – triple whammy. *Información Farmacoterapéutica de la Comarca* [Internet]. 2021; 29(4):32-8. Disponible en: https://www.euskadi.eus
- Pérez Moreno B. Daño renal por combinación de fármacos de uso frecuente: "la triple whammy". *Revista Sanitaria de Investigación* [Internet]. 2024. Disponible en: https://revistasanitariadeinvestigacion.com/dano-renal-por-combinacion-de-farmacos-de-uso-frecuente-la-triple-whammy/
- Prieto García L, Pericacho M, Sancho-Martínez SM, Sánchez Á, Martínez-Salgado C, López Novoa JM, et al. Mechanisms of triple whammy acute kidney injury. *Pharmacol Ther*. 2016;167:132-45. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27490717/