

Efecto de la combinación "Triple Whammy" en la hospitalización por fallo renal agudo: revisión sistemática y estudio caso-control

Dulce Maria Calvo Barbado

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Tesis doctoral

Efecto de la combinación "Triple Whammy" en la hospitalización por fallo renal agudo: revisión sistemática y estudio caso-control

Autora:	Dulce Maria Calvo Barbado
Directores:	Dr. Luis Carlos Saiz Fernández Dra. Leire Leache Alegría Dra. María Concepción Celaya Lecea
Tutor:	Gerard Urrútia Cuchí

**Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y
Medicina Preventiva y Salud Pública**

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, 2026

Agradecimientos

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento a mi familia, en especial a quienes ya no están, por enseñarme siempre el camino y transmitirme la perseverancia para alcanzar mis objetivos.

A mis directores en general, por su guía constante, su orientación académica y científica, así como por la generosidad de su tiempo y las valiosas sugerencias que enriquecieron este trabajo.

A Natalia Alzueta, Amaya Echeverría, Javier Garjón, Carmen Fontela, Lorea Sanz, Maria Teresa Acín, Maria Loreto Fernández y Nerea Gómez, co-autores del primer estudio caso control, pertenecientes al Servicio Navarro de Salud.

Al Programa de Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), por la formación recibida y el entorno académico que hicieron posible el desarrollo de esta tesis. Asimismo, agradezco al Programa de Acceso Abierto de la UAB por facilitar la difusión y visibilidad de los resultados, y al Servicio de Bibliotecas de la UAB por su apoyo en el acceso a recursos bibliográficos y en la gestión de las publicaciones en acceso abierto.

A mis amigos, por acompañarme en este camino, brindándome ánimo, escucha y comprensión en los momentos más exigentes.

A todos los profesionales sanitarios que contribuyeron con la base de datos BIFAP y a sus gestores, cuyo esfuerzo y compromiso fueron imprescindibles para la realización de esta investigación.

Finalmente, agradezco de manera especial a las gestoras responsables de las búsquedas bibliográficas M^a del Mar Úbeda y Eukene Ansuategui, por su ayuda fundamental en la revisión de la literatura y en la localización de fuentes clave para el desarrollo de este estudio.

Financiación

Esta investigación ha sido cofinanciada al 50% por el Gobierno de Navarra (España) y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) a través del Programa Operativo FEDER 2014-2020 de Navarra (Resolución 1021/2019, proyecto n.º 24).

Resumen

El riesgo de nefrotoxicidad de algunos fármacos está bien documentado y, en poblaciones vulnerables, la combinación de estos medicamentos puede incrementarlo. Un ejemplo es la denominada *triple whammy* (TW), que combina diuréticos, inhibidores del sistema renina-angiotensina (IECA/ARA-II) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Sin embargo, la evidencia disponible sobre sus riesgos clínicos sigue siendo limitada. Esta tesis, presentada en formato de compendio de tres artículos, tuvo como objetivo analizar el impacto de la TW sobre la función renal y en la morbilidad asociada, a través de diferentes enfoques metodológicos.

Un primer artículo consistió en una revisión sistemática y metanálisis de cinco estudios observacionales, que mostró que la exposición a la TW duplicaba el riesgo de hospitalización por fallo renal agudo (FRA) (OR 2,01; IC95% 1,30–3,10), sin evidenciar un aumento en la mortalidad por todas las causas (certeza muy baja).

El segundo artículo consistió en un estudio de casos y controles anidado en una cohorte poblacional para evaluar hospitalización por FRA, mortalidad y necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR) en los pacientes expuestos a TW en comparación con los no expuestos a la combinación. Los resultados encontrados fueron un incremento del 36% en el riesgo de hospitalización por FRA en pacientes expuestos a TW (ORa 1,36; IC95% 1,32–1,40), con mayor riesgo en exposiciones actuales (ORa 1,60; IC 95% 1,52–1,69) y prolongadas (ORa 1,65; IC95% 1,55–1,75). No se demostró una asociación con la necesidad de TRR, y la mortalidad hospitalaria resultó paradójicamente menor en los expuestos a TW (ORa 0,81; IC95% 0,71–0,93).

El tercer artículo consistió en otro estudio de casos y controles anidado, comparando el riesgo de FRA y otros desenlaces al combinar diuréticos + IECA/ARA-II con metamizol frente a diuréticos + IECA/ARA-II con AINE. De forma inesperada, la combinación con AINE mostró menor riesgo de hospitalización por FRA (ORa 0,81; IC95% 0,74–0,87) y de mortalidad (ORa 0,64; IC95% 0,49–0,82) respecto a la combinación con metamizol, sin diferencias en parámetros de función renal (creatinina sérica, TFGe).

Estos tres estudios permiten concluir que la exposición a la TW se asocia con un mayor riesgo de FRA, incrementándose este riesgo cuanto más cerca nos situamos temporalmente de la interacción y cuando su duración es más prolongada. Asimismo, los datos mostraron que el metamizol, cuando forma parte de la combinación TW, no presenta un perfil de seguridad más

favorable a los AINEs. Sus resultados establecen la necesidad de tomar medidas en la práctica clínica y de continuar investigando el impacto diferencial de las distintas combinaciones farmacológicas.

Abstract

The risk of nephrotoxicity associated with certain drugs is well documented, and in vulnerable populations, the combination of these medications may increase that risk. One example is the so-called triple whammy (TW), which combines diuretics, renin–angiotensin system inhibitors (ACE inhibitors/ARBs), and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). However, the available evidence on its clinical risks remains limited. This thesis, presented as a compendium of three articles, aimed to analyze the impact of TW on renal function and associated morbidity through different methodological approaches.

The first article consisted of a systematic review and meta-analysis of five observational studies, showing that exposure to TW doubled the risk of hospitalization due to acute kidney injury (AKI) (OR 2.01; 95% CI 1.30–3.10), without evidence of an increase in all-cause mortality (very low certainty).

The second article was a nested case–control study within a population-based cohort designed to assess hospitalization due to AKI, mortality, and the need for renal replacement therapy (RRT) in patients exposed to TW compared with those not exposed to the combination. The findings showed a 36% increase in the risk of hospitalization for AKI among patients exposed to TW (adjusted OR 1.36; 95% CI 1.32–1.40), with a higher risk in current exposures (adjusted OR 1.60; 95% CI 1.52–1.69) and prolonged exposures (adjusted OR 1.65; 95% CI 1.55–1.75). No association was found with the need for RRT, and hospital mortality was paradoxically lower among those exposed to TW (adjusted OR 0.81; 95% CI 0.71–0.93).

The third article consisted of another nested case–control study, comparing the risk of AKI and other outcomes when combining diuretics + ACE inhibitors/ARBs with metamizole versus diuretics + ACE inhibitors/ARBs with NSAIDs. Unexpectedly, the combination with NSAIDs showed a lower risk of hospitalization due to AKI (adjusted OR 0.81; 95% CI 0.74–0.87) and mortality (adjusted OR 0.64; 95% CI 0.49–0.82) compared with the combination with metamizole, with no differences in renal function parameters (serum creatinine, eGFR).

These three studies indicate that exposure to TW is associated with an increased risk of AKI, with the risk being higher the closer in time the interaction occurs and the longer its duration. Moreover, the data showed that metamizole, when part of the TW combination, does not exhibit a more favorable safety profile than NSAIDs. The findings highlight the need to implement

measures in clinical practice and to continue investigating the differential impact of distinct pharmacological combinations.

Abreviaturas

a	Abreviatur	Significado
	ACEI	Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors
	ADQI	Adequate Dialysis Quality Initiative
	Angiotensina II	Angiotensina II
	AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
	AKI	Acute Kidney Injury
	AKIN	Acute Kidney Injury Network
	ARA II	Antagonistas de los receptores de angiotensina II
	AT1	Angiotensina 1
	BIFAP	Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en el Ámbito Público
	CKD	Chronic Kidney Disease
	CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos
	COX	Ciclooxigenasa
	CrS	Creatinina sérica
	DE	Desviación estándar
	DDD	Dosis diaria definida
	DHD	DDD por 1000 habitantes y día
	ENCePP	EU post-authorization study Registry
	ERC	Enfermedad Renal Crónica
	ERT	Enfermedad Renal Terminal
	eGFR	Estimated glomerular filtration rate
	FRA	Fallo Renal Agudo
	FRAMI	Fracaso Renal Agudo en Medicina Intensiva
	GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
	HR	Hazard ratio
	IC	Intervalo de confianza
	IECA	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
	IRA	Insuficiencia Renal Aguda
	ISRAA	Inhibidores del Sistema Renina Angiotensina-Aldosterona
	KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
	MICE	Multiple Imputation by Chained Equations
	NGAL	Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
	NTA	Necrosis Tubular Aguda
	OMS	Organización Mundial de la Salud
	ORa	Odds Ratio ajustada
	PAG	Porción ascendente gruesa del Asa de Henle
	PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and

	Meta-Analyses
PG	Prostaglandinas
RAASI	Renin–angiotensin aldosterone system inhibitors
RAE-CMBD	Registro de Actividad de Atención Especializada– Conjunto Mínimo Básico de Datos
REec	Registro español de estudios clínicos
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease
RoB	Risk of bias
ROBINS-I	Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions
RRT	Renal replacement therapy
SAEs	Serious adverse events
SCr	Serum creatinine
TCD	Túbulo contorneado distal
TFG	Tasa de Filtrado Glomerular
TFGe	Tasa de Filtrado Glomerular Estimada
TRR	Terapia de Reemplazo Renal
TW	Triple Whammy
UCI	Unidad de Cuidados intensivos

Tabla de contenido

1. INTRODUCCIÓN	12
1.1 Funcionalidad renal	12
1.1.1 Excreción de productos metabólicos de desecho, sustancias químicas extrañas, fármacos y metabolitos de hormonas	12
1.1.2 Regulación de la presión arterial	13
1.1.3 Regulación del equilibrio ácido básico	13
1.2 Estructura del riñón	13
1.2.1 Estructura externa	13
1.2.2 Estructura interna	13
1.3 Funcionamiento general de la nefrona	14
1.3.1 Mecanismo general del transporte epitelial renal	14
1.3.2 Secreción de ácidos y bases orgánicas	14
1.3.3 Manejo renal de aniones y cationes específicos	15
1.4 Mecanismos farmacológicos y grupos farmacológicos que intervienen en la funcionalidad renal	15
1.4.1 Principios de la acción diurética	15
1.4.2 Renina	15
1.4.3 Control de la secreción de renina	16
1.4.4 Fármacos que afectan la secreción de renina	16
1.5 Insuficiencia Renal Aguda	17
1.5.1 Fallo Renal Agudo (FRA): definición	19
1.5.2 Epidemiología del FRA	20
1.5.3 Mortalidad y pronóstico en pacientes con FRA	23
1.5.4 Costes asociados al FRA	25
1.6 Medicamentos e insuficiencia renal	27
1.6.1 Nefrotoxicidad de los medicamentos	27
1.6.2 Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	27
1.6.3 Fármacos cardiovasculares	28
1.6.4 Otros fármacos	29
1.7 Concepto de triple whammy. Incidencia de problemas asociados a su empleo	29
2. JUSTIFICACIÓN	32
3. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN	33
4. MÉTODOS	34
4.1 Diseño del estudio y correspondencia con los objetivos	34
4.1.1 Revisión sistemática (objetivo 1)	34
4.1.2 Estudio analítico observacional de caso-control (objetivos 2-6)	35
5. RESULTADOS	38
5.1 Resultados sobre la evidencia publicada del impacto de la exposición a la combinación TW y la no exposición en el riesgo de FRA y otros resultados de morbilidad y mortalidad	38
5.2 Resultados sobre el impacto de la exposición a la combinación TW en el riesgo de hospitalización por FRA y otras de variables de morbilidad y mortalidad	50
5.3 Resultados del impacto de la combinación de TW que incluye metformina frente a la TW que incluye AINE en la hospitalización por FRA, parámetros renales y otras variables de morbilidad y mortalidad	63
6. DISCUSIÓN	77
6.1 Discusión de los resultados sobre la evidencia publicada del impacto de la exposición a la combinación TW y la no exposición en el riesgo de FRA y otros resultados de morbilidad y mortalidad.	77

6.2	Discusión de los resultados sobre el impacto de la exposición a la combinación TW en el riesgo de hospitalización por FRA y otras de variables de morbilidad	80
6.3	Discusión de los resultados del impacto de la combinación de TW que incluye metamizol frente a la TW que incluye AINE en la hospitalización por FRA, parámetros renales y otras variables de morbilidad	84
7.	DISCUSIÓN GLOBAL	86
7.1	La combinación <i>triple whammy</i> y el riesgo de FRA	86
7.2	El rol del metamizol: ¿más seguro o más riesgoso?	87
7.3	Riesgo dependiente del momento y la duración de la exposición	89
7.4	Resultados en mortalidad intrahospitalaria: un hallazgo inesperado	90
7.5	Resultados no concluyentes sobre la necesidad de TRR	91
7.6	Evidencias disponibles sobre FRA y otros desenlaces adversos	92
7.7	Fortalezas y limitaciones	96
7.7.1	Fortalezas	96
7.7.2	Limitaciones	97
7.8	Implicaciones prácticas	98
7.9	Líneas de investigación futuras	99
8.	CONCLUSIONES	101
9.	BIBLIOGRAFÍA	103
ANEXO 1.		114
ANEXO 2.		126

1. Introducción

1.1 Funcionalidad renal

Los riñones juegan un rol fundamental en la preservación del medio interno. A través de los procesos de reabsorción y secreción que ocurren en la nefrona, los riñones facilitan la eliminación de residuos y mantienen el volumen y las propiedades fisicoquímicas del fluido extracelular (e indirectamente del compartimento intracelular).

Estas funciones se llevan a cabo a través de tres procesos: filtrado del plasma, reabsorción y secreción tubular (1–3).

Los riñones ejercen numerosas funciones homeostáticas, entre ellas la excreción de productos metabólicos de desecho y sustancias químicas extrañas, la regulación de los equilibrios hídrico y electrolítico, y de la osmolaridad del líquido corporal (4). Además, contribuye a la regulación de la presión arterial, el equilibrio ácido básico, la secreción de hormonas y procesos como la glucogenia.

1.1.1 Excreción de productos metabólicos de desecho, sustancias químicas extrañas, fármacos y metabolitos de hormonas

Los riñones son los principales medios de eliminación de los productos de desecho del metabolismo no necesarios para el organismo. Estos productos son la urea, la creatinina, el ácido úrico, los productos finales del metabolismo de la hemoglobina, los metabolitos de varias hormonas y toxinas o sustancias extrañas producidas o ingeridas por el organismo. Para ello, a través del filtrado glomerular, el líquido pasa de los capilares glomerulares a la cápsula de Bowman debido a la existencia de un gradiente de presión, capilares glomerulares con un número mayor de poros y el diámetro menor de la arteriola eferente que la aferente que aumenta la presión hidrostática glomerular (1-4). Luego se produce el ultrafiltrado glomerular, que es modificado en los túbulos renales por la reabsorción y la secreción tubular. Con ello se produce la formación de orina y se mantiene estable la composición del medio interno. De esta forma, entre el 97-99% del agua y una parte importante de los solutos filtrados en el glomérulo volverán a la sangre y no formarán parte de la orina (2).

En este proceso se produce recuperación de solutos como el sodio, cloruro, potasio, calcio, magnesio y fósforo por medio de los diferentes tipos de transportes: ósmosis, transportes activos o pasivos, y el uso de cotransportadores a lo largo de la estructura tubular.

1.1.2 Regulación de la presión arterial

Los riñones desempeñan una función dominante en la regulación a largo plazo de la presión arterial, al excretar cantidades variables de sodio y agua. Los riñones también contribuyen a la regulación a corto plazo de la presión arterial mediante la secreción de hormonas y factores o sustancias vasoactivas, como la renina, que dan lugar a la formación de productos vasoactivos como la angiotensina I, y II. La angiotensina II aumenta la presión arterial que genera vasoconstricción y estimula la secreción de la aldosterona, la cual favorece retención de sodio y agua en el túbulo colector (1,5). También aumenta la presión arterial por medio de la vasopresina liberada en el túbulo colector renal que produce depleción del volumen intravascular.

1.1.3 Regulación del equilibrio ácido básico

Los riñones contribuyen a la regulación ácido básica, junto a los pulmones y los amortiguadores del líquido corporal, mediante la excreción de ácidos y la regulación de los depósitos de amortiguadores en el líquido corporal. Se eliminan ácidos como el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico, además se filtra el bicarbonato y se excretan hidrogeniones como parte de ese mecanismo regulador (1,4–6).

El riñón participa, además, en funciones endocrinas al sintetizar dos hormonas: la eritropoyetina y el calcitriol o vitamina D activa.

1.2 Estructura del riñón

1.2.1 Estructura externa

Los riñones son unos órganos ubicados en la pared posterior del abdomen, con la forma de un puño. En su cara media contiene el hilio con la arteria y vena renales, los vasos linfáticos, la inervación y el uréter, que transporta la orina final desde el riñón hasta la vejiga, donde se almacena hasta que se vacía. El riñón está rodeado de una cápsula fibrosa y tensa que protege sus estructuras internas delicadas.

Poseen una corteza externa y la médula, además de otras estructuras, como las papilas y la pelvis renal, los cálices mayores y menores que participan en el proceso de recolección de la orina, conducción de la orina a uréteres y vejiga hasta que se realiza la micción.

1.2.2 Estructura interna

La unidad estructural y funcional del riñón, la nefrona, se compone del corpúsculo renal o de Malpighi con el glomérulo, la cápsula de Bowman o glomerular, aparato yuxtaglomerular, y el

túbulo con sus segmentos túbulo contorneado proximal, asa de Henle, túbulo contorneado distal y túbulo colector.

1.3 Funcionamiento general de la nefrona

En el glomérulo de cada nefrona se filtran grandes cantidades de líquido desde la sangre, y en el túbulo renal, este líquido filtrado se convierte en orina en su trayecto hacia la pelvis renal. El líquido filtrado desde los capilares glomerulares circula hacia la cápsula de Bowman y después al túbulo proximal. Desde el túbulo proximal, el líquido filtrado discurre hacia el asa de Henle, que desciende hasta la médula renal, con sus ramas descendente y ascendente. A continuación del asa de Henle, el líquido llega al túbulo distal que se localiza en la corteza renal (1,3,4).

1.3.1 Mecanismo general del transporte epitelial renal

Existen múltiples mecanismos por los cuales los solutos pueden cruzar las membranas celulares. Los tipos de transporte en un segmento de nefrona dependen principalmente de qué transportadores están presentes y si están insertados en la membrana luminal y basolateral (1,7).

El principal catión, el sodio, utiliza varios medios de transporte como la $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPasa}$ (bomba de sodio) en la membrana basolateral, que se encarga de transportar sodio a los espacios intercelulares e intersticiales y potasio dentro de la célula, lo cual determina un gradiente electroquímico para el sodio a través de la membrana celular hacia adentro. También se produce su difusión a favor del gradiente a través de los canales de sodio y mediante simportadores de membrana que utilizan la energía almacenada en el gradiente de sodio para transportar solutos desde el lumen tubular a la célula (p. ej., Na^+ -glucosa, Na^+ - H_2PO_4^- , y Na^+ -aminoácido) y antiportadores (p. ej., Na^+ - H^+) (1,4).

La bomba de sodio también se encarga de su salida de la membrana basolateral en los espacios intercelulares e intersticiales. También existen transportadores e intercambiadores de solutos que determinan el proceso osmótico de arrastre de solutos con agua (1). Por este proceso de difusión y transporte, algunos solutos que no pueden atravesar la membrana permanecen en la luz tubular y son excretados en la orina. El agua y los solutos acumulados en el espacio intercelular aumentan la presión hidrostática proporcionando así una fuerza motriz para el flujo abundante de agua.

1.3.2 Secreción de ácidos y bases orgánicas

Estas sustancias pueden llegar a los túbulos renales por medio de la filtración glomerular, secreción activa o de forma directa. Existe un sistema de transporte para ácidos y bases orgánicas

en el túbulo proximal. La bomba de sodio en la membrana basolateral condiciona un transporte activo que, además, puede producir una difusión facilitada (1,3,7).

1.3.3 Manejo renal de aniones y cationes específicos

La reabsorción de cloruro generalmente sigue a la reabsorción de sodio. En segmentos del túbulo con uniones estrechas de baja resistencia, como el túbulo proximal y la porción ascendente gruesa (PAG), la reabsorción se produce de forma paracelular. El cloruro cruza la membrana luminal a través de antiporte de oxalatos, simporte de sodio- potasio en túbulo proximal y conducto de colectores. La membrana basolateral contiene también canales del cloruro en el túbulo proximal, PAG y contorneado distal (1).

Del 80% al 90% del potasio filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal (difusión y arrastre del solvente) y PAG (difusión), principalmente por medio de la vía paracelular. El sistema de conductos colectores y el túbulo contorneado distal (TCD) liberan volúmenes variables de potasio a través de un canal, regulado por la aldosterona (1).

El túbulo proximal reabsorbe la mayor parte del calcio y del fósforo, filtrado a través de una difusión pasiva y otros mecanismos transportadores (1). Los túbulos renales reabsorben HCO_3^- y secretan protones (acidificación tubular), participando así en el equilibrio ácido-base.

1.4 Mecanismos farmacológicos y grupos farmacológicos que intervienen en la funcionalidad renal

1.4.1 Principios de la acción diurética

Los diuréticos son medicamentos que potencian el flujo urinario; los diuréticos que resultan clínicamente beneficiosos también incrementan la tasa de eliminación de sodio (natriuresis) y de un anión adicional, usualmente cloruro. La mayor parte de los usos clínicos de los diuréticos buscan disminuir el volumen de líquido extracelular mediante la reducción del contenido de cloruro de sodio en todo el organismo (1).

Los diuréticos en sus acciones farmacológicas modifican la excreción renal de otros cationes (p. ej., K^+ , H^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+}), aniones (p. ej., Cl^- , HCO_3^- y H_2PO_4^-) y ácido úrico. Además, los diuréticos pueden alterar la hemodinámica renal indirectamente (1).

Otro mecanismo que interviene en la función renal es el mediado por la renina.

1.4.2 Renina

La renina es el factor clave en la síntesis de angiotensina II y su liberación está controlada por diversos mecanismos. La renina es sintetizada, almacenada y liberada a través de exocitosis

en la arteria renal, a través de las células yuxtaglomerulares. La renina es una proteasa que separa el enlace entre los residuos 10 y 11 en el extremo amino del angiotensinógeno para generar Angiotensina I (1,3,4).

1.4.3 Control de la secreción de renina

La renina es secretada por las células granulares dentro del aparato yuxtaglomerular y está regulada por la vía de la mácula densa, barorreceptor intrarrenal y por el receptor adrenérgico β_1 , cuyos estímulos pueden ser la concentración de cloruro de sodio, las modificaciones de la presión arterial y la liberación de noradrenalina a partir de los nervios simpáticos posganglionares; además de la activación de los receptores β_1 .

La liberación de renina está sujeta a la regulación de retroalimentación. El aumento de la secreción de renina incrementa la formación de angiotensina II, la cual estimula los receptores en las células yuxtaglomerulares, que inhiben la liberación de renina. La inhibición de la liberación de renina, a causa del aumento de la presión sanguínea dependiente de angiotensina II, es otro mecanismo de regulación. La angiotensina II aumenta la presión arterial a través de los receptores AT1. Este efecto inhibe la liberación de renina de la siguiente manera por activación de barorreceptores de alta presión, reduciendo así el tono simpático renal, el aumento de la presión en los vasos preglomerulares y, por último, la reducción de la reabsorción de cloruro de sodio en el túbulo proximal (natriuresis por presión), lo que aumenta el suministro tubular de cloruro de sodio a la mácula densa (1, 2, 8).

1.4.4 Fármacos que afectan la secreción de renina

La producción de renina se ve afectada por factores como la presión arterial, la ingesta de sal en la alimentación y los medicamentos. Los diuréticos de asa promueven la producción de renina y elevan la presión central, reduciendo la tensión arterial e impidiendo la reabsorción del cloruro de sodio en la mácula densa. Los AINE bloquean la producción de prostaglandinas, como PGE_2 y PGI_2 que estimulan la liberación de renina en el aparato yuxtaglomerular del riñón. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) y los inhibidores de la renina perturban los mecanismos de retroalimentación negativa y, en consecuencia, incrementan la liberación de renina y la presión central. Los medicamentos de acción central simpaticolítica, junto con los antagonistas del receptor adrenérgico β_1 , disminuyen la secreción de renina al reducir la activación de los receptores adrenérgicos β_1 en las células yuxtaglomerulares (1).

1.5 Insuficiencia Renal Aguda

La Insuficiencia Renal Aguda (IRA) es un síndrome o estado clínico que produce una disminución abrupta de la función renal. Agrupa a varias condiciones que afectan a la estructura y la función de los riñones como, por ejemplo, la nefritis intersticial aguda, enfermedades renales glomerulares y vasculíticas agudas, lesiones tóxicas, así como causas extrarrenales tales como una nefropatía obstructiva aguda, entre otras (8–10).

De forma general se produce una incapacidad para eliminar productos nitrogenados de desecho, y también una alteración en el balance hidroeléctrico. La diuresis deficiente puede ser la primera señal. Se puede presentar un deterioro brusco (en horas o días) y sostenido de la tasa de filtración glomerular (TFG) que produce un aumento en los niveles plasmáticos de urea y creatinina, con o sin oliguria.

Su definición y estadios, así como los criterios diagnósticos, no han sido uniformes. Dos definiciones similares basadas en los niveles de creatinina sérica y la orina excretada están recogidas en los consensos de la Adequate Dialysis Quality Initiative (ADQI) en el año 2002 (Tabla 1):

- Definición aportada por el Acrónimo RIFLE, correspondiente a las palabras inglesas riesgo (Risk), daño (Injury), fallo (Failure), pérdida prolongada de la función renal (Loss) y fin irreversible de la función renal (End stage);
- Definición aportada por el grupo Acute Kidney Injury Network (AKIN) en 2007. En este no se considera la reducción del filtrado glomerular y sólo se mantienen la elevación de la creatinina y la disminución en la diuresis (9,11–14).

Tabla 1. Criterios diagnósticos y diferencias fundamentales entre la clasificación RIFLE y AKIN (15).

Estadios	Cambios en la creatinina	Diuresis
RIFLE (R)	↑ 1.5–2 veces en una semana	<0.5 mL/kg/h >6 h
RIFLE (I)	↑ 2–3 veces	<0.5 mL/kg/h >12 h
RIFLE (F)	↑ >3 veces o ↑ 0.5 mg/dL agudo cuando CrS >4 mg/dL	<0.3 mL/kg/h >24 h o anuria >12 h
RIFLE (L)	Pérdida completa >4 semanas	-
RIFLE (E)	Pérdida completa >2 meses	‘
AKIN I	Cambios en 48 horas ↑ 0.3 mg/dL o ↑ 1.5–2 veces	<0.5 mL/kg/h >6 h
AKIN II	↑ 2–3 veces	<0.5 mL/kg/h >12 h
AKIN III	↑ >3 veces o ↑ 0.5 mg/dL agudo cuando CrS >4 mg/dL (o TRR para-AKIN)	<0.3 mL/kg/h >24 h o anuria >12 h

Abreviaturas: AKIN: Acute Kidney Injury Network; RIFLE: risk (R), injury (I), failure (F), pérdida prolongada de la función renal (L) y fin irreversible de la función renal (E); CrS: creatinina sérica; TRR: Terapia de Reemplazo Renal.

Finalmente, en 2012 la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) en su guía de práctica clínica de la IRA, provee de una nueva definición de IRA. Es en la actualidad la más utilizada y vigente, que toma en consideración el aumento de la creatinina sérica en el tiempo o el volumen de diuresis. Establece tres niveles de gravedad y regresa al concepto de síndrome (16–18).

Según las guías KDIGO (Tabla 2), IRA se define como cualquiera de las siguientes situaciones: aumento de la CrS $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$) en 48 horas; o aumento de la CrS $\geq 1,5$ veces del valor basal, que se sabe o se presume que se ha producido en los 7 días anteriores; o volumen urinario menor que 0,5 ml/kg/h durante 6 horas (17,18).

Tabla 2. Clasificación de la gravedad de la lesión renal aguda según el KDIGO 2012

Estadio	Nivel de creatinina sérica	Diuresis
1	Elevación de 1,5-1,9 veces respecto a la concentración basal o en $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l)	$< 0,5$ ml/kg/h durante 6-12 h
2	Elevación de 2,0-2,9 veces respecto a la concentración basal	$< 0,5$ ml/kg/h durante ≥ 12 h
3	Elevación de 3 veces respecto a la concentración basal o creatininemia $\geq 4,0$ mg/dl ($\geq 353,6$ μ mol/l) o inicio de tratamiento renal sustitutivo	$< 0,3$ ml/kg/h durante ≥ 24 h o anuria durante ≥ 12 h

En la actualidad se considera que existe una adecuada concordancia entre ellos para establecer el diagnóstico, la estratificación e incluso el pronóstico (19–21).

1.5.1 Fallo Renal Agudo (FRA): definición

El concepto de Fallo Renal Agudo (FRA) ha sido objeto de un nuevo análisis en los últimos años. Se ha acumulado evidencia que sugiere que las lesiones renales agudas, incluso aquellas de carácter relativamente leve, así como el deterioro de la función renal, que se manifiestan a través de alteraciones en la diuresis y en la bioquímica sanguínea, pueden tener repercusiones clínicas significativas. Anteriormente, la atención se centraba únicamente en los estadios finales o más graves del fallo renal. Actualmente, se reconoce la relevancia de las etapas iniciales de este síndrome (20,22).

Este cambio en la perspectiva también implica que la deficiencia renal se considera un proceso progresivo y potencialmente reversible, originado por factores hemodinámicos o tóxicos. El proceso abarca desde la aparición de lesiones subletales en las células renales, que pueden ser identificadas mediante biomarcadores (fase de lesión renal aguda), hasta el daño estructural que resulta en necrosis y muerte celular en los túbulos, conocido como necrosis tubular aguda (NTA), lo cual se traduce en un aumento de la CrS y una disminución de la TFG. Como consecuencia, se produce una retención de agua y de productos nitrogenados, como la urea y la creatinina, que normalmente son eliminados por el riñón (14,20,21). Se ha sugerido el término "lesión/deficiencia renal aguda" para cubrir toda la gama del síndrome, desde alteraciones menores en los indicadores de función renal hasta la necesidad de terapia de remplazo renal (TRR). Por lo tanto, la definición de FRA, tal como lo establecen las nuevas guías, genera un nuevo paradigma. El FRA no representa una NTA ni una enfermedad renal. En cambio, abarca ambas e incluye también otras condiciones menos graves. En realidad, como síndrome, abarca a pacientes que no sufren un daño

renal auténtico, pero que experimentan un deterioro funcional en comparación con la necesidad fisiológica. Es beneficioso incluir a estos pacientes en la clasificación del FRA, ya que son precisamente ellos los principales beneficiados de una intervención temprana. No obstante, el FRA incluye tanto la lesión como el deterioro (8,9,20).

Es una entidad común, perjudicial pero tratable y reversible. Su incidencia aumenta en pacientes con oliguria o que requieren diálisis, y en adultos mayores que presentan una pérdida progresiva de la función renal producida por el envejecimiento, patologías asociadas (insuficiencia cardíaca, renal o hepática, hipertensión arterial) y que reciben con frecuencia fármacos nefrotóxicos (7,9,22).

- El FRA puede ser por causa prerrenal, debiéndose a un deterioro repentino de la perfusión renal por disminución súbita del volumen intravascular. Es la causa más frecuente con más de un 40%.
- En el FRA renal o parenquimatosa, la lesión isquémica derivada de hipoxia o tóxicos puede causar disfunción celular con degradación y necrosis celular.
- El FRA de origen postrenal se debe a una obstrucción a la salida de la orina (6,8,20).

1.5.2 Epidemiología del FRA

Las distintas definiciones y metodologías utilizadas para su caracterización han influido en la diversidad de los datos epidemiológicos. Actualmente, se dispone de información proveniente de extensos registros y bases de datos gubernamentales. Es fundamental también establecer si la aparición de esta condición se produce a nivel comunitario o durante la hospitalización de los pacientes, así como en su permanencia en unidades de cuidados intensivos. Un metanálisis que incluyó 312 estudios estimó, según la definición de KDIGO, que 1 de cada 5 adultos (21,6%) y 1 de cada 3 niños (33,7%) recibieron diagnóstico de FRA a nivel global, reportando una mortalidad de 23,9 % en adultos (23,24), con tasas más elevadas en contextos de cuidados intensivos y después de cirugías cardíacas. El FRA adquirido a nivel hospitalario, en particular entre los pacientes críticos, tiene un mayor número de publicaciones en la literatura, en contraste con el FRA adquirido en la comunidad. Un 20% de pacientes hospitalizados que desarrolla un fallo renal, generalmente están relacionados con un contexto de procesos de isquemia, sepsis, uso de fármacos y medios de contraste yodados (8). La incidencia de FRA adquirida en el hospital oscila entre el 5 y el 15% o 30-45 casos/1000 ingresos hospitalarios/año, pero se evidencia una tendencia creciente a medida que los pacientes hospitalizados son de mayor edad y están sometidos a más técnicas

intervencionistas de diagnóstico y tratamiento, y expuestos a los efectos de fármacos nefrotóxicos (25–27).

También en la actualidad se reconoce un predominio de fallo renal adquirido en la comunidad en países con ingresos medios o bajos (28,29). Se manifiestan en el marco de una enfermedad aguda, generalmente. La hipovolemia y la sepsis son factores que contribuyen a su aparición en la comunidad, como ocurre en casos de diarrea y malaria. Sin embargo, esta condición en la comunidad a menudo pasa desapercibida (24).

1.5.2.1 Incidencia de FRA en España

Hasta el alcance de la revisión realizada existen pocos datos de epidemiología del FRA en España. En 1996, Liaño y colaboradores, pertenecientes al Grupo de Estudio del FRA de Madrid, llevaron a cabo un estudio prospectivo que analizó la incidencia, la etiología y las características clínicas del FRA en pacientes mayores de 14 años que fueron ingresados durante un periodo de 9 meses en cualquiera de los 13 hospitales de atención terciaria de Madrid, con una población aproximada de cuatro millones de habitantes. En esta investigación, se registró una incidencia de FRA de 209 casos por millón de habitantes, desglosándose en NTA con 88 casos por millón, insuficiencia prerrenal con 46 casos por millón, FRA asociado a patología renal crónica con 29 casos por millón, y obstructiva con 23 casos por millón, entre otros (30).

Un estudio posterior llevado a cabo en un hospital terciario de Madrid encontró en un periodo de 2 años que el 12,3% (6.629/54.095) sufrieron de FRA adquirida en la comunidad (FRA-AC), y la incidencia de FRA hospitalario fue de 5,2% (23.481) en 2015 y 4,9% (1168/ 23.985) en 2016. La incidencia identificada en otro estudio realizado en dos hospitales en Barcelona del 2011 al 2017, obtuvo datos inferiores, que se situaron entre el 5,9% (11.546/192.435) y el 6,3% (3298/49.971) para FRA–AC en el Hospital de Vall d’Hebron y Hospital Arnau de Vilanova de Lleida (31, 32).

El Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) español muestra un progresivo aumento exponencial en el número de hospitalizaciones con diagnóstico de FRA. La cifra de hospitalizaciones por FRA en el año 1997 fue de 15.885, alcanzando la cifra de 207.287 hospitalizaciones por FRA en el año 2015 (33). Los datos del periodo 2016 al 2023 también muestran un incremento de 195.630 a 297.776 del número de hospitalizaciones con diagnósticos de FRA (33).

Las tasas ajustadas por edad de hospitalización por FRA, según el Registro de Actividad de Atención especializada (Tabla 3), son las siguientes (33).

Tabla 3. Tasa ajustada por edad de incidencia de hospitalización por FRA

	Tasa Ajustada (10.000 hab.)	Nº Contactos
2016	4,49	21.563
2017	4,69	22.902
2018	4,69	23.246
2019	4,70	23.711
2020	4,19	21.479
2021	4,61	23.939
2022	5,23	27.666
2023	4,96	26.559

Fuente: Ministerio de Sanidad. Subdirección General de Información Sanitaria. Registro de Actividad de Atención Especializada – RAE-CMBD. Dirección de la web:

<https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/PUBLICOSNS>. Accedido el 1 julio 2025

En el contexto de pacientes críticos, se llevó a cabo un estudio denominado FRAMI (Fracaso Renal Agudo en Medicina Intensiva), el cual se enfocó en la epidemiología del FRA en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) de España. Se trató de un estudio prospectivo que incluyó a adultos ingresados durante un periodo de ocho meses en 43 UCI españolas, definiendo el FRA como un nivel de CrS igual o superior a 2 mg/dl y una diuresis de ≤ 400 ml en 24 horas. Se reportó una incidencia del 5,7% entre el 1 de marzo y el 31 de octubre de 1999. El 55% de los FRA se presentaron en el momento del ingreso y siendo predominantemente de origen prerrenal. La aparición de FRA en el entorno hospitalario se asoció con intervenciones quirúrgicas abdominales y cardiovasculares, así como con condiciones como hemiplejía o paraplejía y admisiones urgentes. De los 901 episodios del total de ingresos en UCI (15.714), el 38% requirió TRR, con una edad promedio de 60,7 años. La tasa de mortalidad en pacientes ingresados en UCI con FRA fue significativamente mayor (46,8%) en comparación con aquellos sin FRA (14,2%), lo que sugiere un pronóstico desfavorable para este tipo de pacientes en la UCI (21).

En cuanto a las causas de FRA intrahospitalaria, Iavecchia et al. hallaron que un 54,1% de los casos estaban relacionados con medicamentos, siendo los fármacos más frecuentemente implicados los diuréticos y los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (34).

Incidencia en población de edad avanzada

En personas mayores, oscila entre 52 y 254 casos por cada millón de habitantes (9). En el estudio epidemiológico realizado en la Comunidad Autónoma de Madrid en 1995, se calcularon

valores aproximados de 209 casos por millón de habitantes, cifra que se quintuplica en individuos que superan los 80 años (35). Se ha observado que hasta el 8% de los adultos mayores de 60 años hospitalizados por enfermedades respiratorias agudas presentan un FRA.

Los datos provenientes del Registro de actividad de atención especializada en mayores de 65 años se reflejan en la Tabla 4 (33).

Tabla 4. Distribución de pacientes mayores de 65 años hospitalizados por FRA según año

Años	Nº Diagnósticos
2016	163.800
2017	183.552
2018	192.776
2019	202.189
2020	208.188
2021	222.842
2022	250.706
2023	249.732

Fuente: Ministerio de Sanidad. Subdirección General de Información Sanitaria. Registro de Actividad de Atención Especializada – RAE-CMBD. Dirección de la web:

<https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/PUBLICOSNS>. Accedido el 1 julio 2025.

En los adultos mayores, la deshidratación y el uso de medicamentos son las causas más comunes del FRA prerrenal, especialmente en los casos con ingesta insuficiente de líquidos, y con deterioro funcional debido a enfermedades incapacitantes o problemas cognitivos. También el FRA prerrenal por medicamentos es una de las causas más frecuentes en adultos mayores. Algunos fármacos afectan a la hemodinámica renal, provocando una disminución en el flujo sanguíneo renal y en la tasa de filtrado glomerular. Los medicamentos más asociados a esta condición son los IECAS y los AINEs. El riesgo de daño renal de estos fármacos es menor en su uso como monoterapia, pero este riesgo aumenta al usarse de forma combinada.

1.5.3 Mortalidad y pronóstico en pacientes con FRA

El FRA constituye un trastorno frecuente que se asocia con un elevado riesgo de mortalidad, así como con el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) y otras disfunciones orgánicas. Diversos estudios han evidenciado que, aunque la evolución del FRA puede variar

según el contexto en el que se presente, la gravedad y la duración de la lesión renal son factores determinantes en los resultados clínicos, la necesidad de diálisis, la recuperación de la función renal y la supervivencia del paciente. Además, el FRA no solo afecta al individuo, sino que también genera una carga social significativa debido a sus consecuencias a largo plazo, incluyendo el desarrollo de ERC y enfermedad renal terminal (ERT), que a menudo requieren intervenciones como diálisis o trasplante (23,24,36).

La tasa de mortalidad presenta una gran variabilidad, fluctuando entre el 15% en el FRA de la comunidad y más del 50% en aquellos que requieren tratamiento sustitutivo en la UCI (9). En los casos en que el paciente logra sobrevivir, es habitual que recupere total o parcialmente la función renal. No obstante, un porcentaje de los pacientes con FRA grave, que oscila entre el 10% y el 20%, seguirá necesitando TRR en el momento del alta. De este grupo, algunos podrán recuperar la función renal y dejar la diálisis, aunque es común que, con el tiempo, estos pacientes evolucionen hacia una ERC terminal (22,37,38).

Los datos recientes indican que una proporción significativa de los pacientes que experimentan FRA no logra recuperar una función renal normal. Morgera y colaboradores realizaron un seguimiento de 979 pacientes en estado crítico que se recuperaron de una FRA y requirieron TRR continuo. En esta cohorte, la mortalidad en el hospital fue del 69% de los pacientes, y en un seguimiento posterior la probabilidad de supervivencia global estimada (dentro y fuera del hospital) fue del 19% al año, del 16% a los 2 años y del 14% a los 5 años. (39). Por otro lado, Liaño y sus colaboradores llevaron a cabo un seguimiento de 187 pacientes con FRA durante un periodo de 15 años, y encontraron que el 19% de estos pacientes no había recuperado la función renal (40).

Se estima que más de 2 millones de personas mueren anualmente a causa de una lesión renal aguda. Varias revisiones sistemáticas han evidenciado que el FRA se asocia con una peor mortalidad y peor evolución de la ERC, aun cuando no han sido homogéneos los estudios incluidos con relación a las definiciones de FRA y el contexto clínico, además de la heterogeneidad de los diseños. La ERC basal previa a un FRA se ha asociado con el doble de mortalidad y un riesgo entre cuatro y cinco veces mayor de sufrir ERC en comparación con los pacientes sin FRA (41-43). Hasta hace poco, se creía que las posibilidades de recuperación tras un episodio de FRA eran óptimas. Sin embargo, incluso los episodios leves de FRA tienen repercusiones en la mortalidad a largo plazo (22,37).

Un estudio de cohorte de base poblacional escocesa de 56.906 pacientes con FRA adquirida en la comunidad o en el medio hospitalario, con una mediana de seguimiento de 2,1 años, encontró que el 35% de la cohorte inicial había recuperado la creatinina a los siete días y el 49% a los 90 días del diagnóstico de FRA. Entre los factores de riesgo de progresión determinaron el cáncer preexistente, la insuficiencia cardíaca crónica, o el uso reciente de diuréticos de asa. En este estudio la exposición a IECA/ARA se asoció sistemáticamente con la recuperación del FRA en el día 7 y 90 (ORa: 0,85; IC del 95%: 0,81-0,89 y 0,86, IC del 95%: 0,78-0,95, respectivamente). En comparación con la recuperación precoz de la FRA, la progresión determinó un mayor riesgo de mortalidad a 1 año y de ERC de novo (HR:1,20; IC del 95%: 1,13 a 1,26 y HR:2,21; IC del 95%: 1,91 a 2,57, respectivamente) (44).

En el estudio FRAM, en UCIs de 13 hospitales de nivel terciario de Madrid, de los 748 episodios de FRA, el 45% de los pacientes murieron, con un patrón similar entre ambos sexos y según grupos de edad (21). La TRR se realizó en un 38% de los casos y la mortalidad en pacientes con FRA en UCI fue mayor (46,8%) que en los pacientes sin FRA (14,2%), lo que indica que el pronóstico de los pacientes en UCI empeora al tener un FRA asociado (21).

Según el portal estadístico del Ministerio de Sanidad, la tasa ajustada de mortalidad por 100.000 habitantes por FRA en los años 2021, 2022 y 2023 fue de 1,89, 2,12 y 1,86 respectivamente (33).

1.5.4 Costes asociados al FRA

En términos económicos, el coste asociado a FRA supone en torno a un 5% del presupuesto hospitalario y un 1% del gasto sanitario total, que sobre todo se debe a un aumento de la estancia hospitalaria, intensificación en la monitorización y requerimiento de diálisis (45). Por otro lado, ciertos pacientes desarrollarán ERC, de los cuales un porcentaje considerable requerirá TRR, con el consiguiente incremento del coste que ello supone.

Un estudio canadiense, tipo cohorte de base poblacional, de 239.906 sujetos hospitalizados, tuvo como resultado que la mayor gravedad de la FRA se asoció a un aumento de la estancia hospitalaria [2,8; (IC del 95%, 1,4 - 4,3) a (7,4; IC95%, 7,2-7,5 días)] y de los costes [+3.779; (IC del 95%, +3.555 a +4.004 dólares canadienses)] a [+18.291; (IC del 95%, +15.573 a +21.009 dólares canadienses)] desde el ingreso hasta la evaluación de la recuperación (3 meses). En los meses 3 a 12 posteriores al ingreso, en comparación con los sujetos sin FRA, el FRA con recuperación renal y el FRA sin recuperación renal se asoció con costes incrementales de 2.912 a

3.231 dólares canadienses y 6.035 a 8.563 dólares canadienses, respectivamente. El coste incremental estimado de la FRA en Canadá se estima en más de 200 millones de dólares canadienses al año (46).

Otro estudio que evaluó 19.982 adultos ingresados en un centro médico académico urbano, determinó que los cambios modestos en la CrS se asociaron significativamente con la mortalidad, duración de la estancia y los costes, incluso después de ajustar por edad, sexo, diagnóstico, gravedad de la enfermedad y ERC. Un aumento de la CrS $\geq 0,5$ mg/dl se asoció con un aumento de 6,5 veces (IC 95%: 5,0-8,5) el riesgo de mortalidad, un aumento de 3,5 días en la estancia hospitalaria y casi 7.500 dólares en costes hospitalarios. Se evidenció que además la gravedad del FRA determina el incremento en los costes y estancias. Los autores calcularon que los costes hospitalarios totales analizados ascendían a unos 148.150.000 dólares, de los cuales 13.167.000 debían atribuirse directamente a la presencia de FRA, lo que representa aproximadamente el 5% de los costes hospitalarios totales (47).

La ERC es una de las complicaciones derivadas de la progresión del FRA. En sus etapas iniciales muchos pacientes no presentan síntomas, lo que provoca una evolución silenciosa del daño renal y efectos adversos a largo plazo. La progresión de la ERC conlleva una creciente carga clínica y un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, lo que deteriora la calidad de vida de los pacientes y eleva la tasa de mortalidad por diversas causas. En las etapas avanzadas de la enfermedad, los pacientes comienzan TRR, lo que incrementa aún más la carga global de la enfermedad y afecta significativamente su calidad de vida (48).

En cuanto a la carga económica, se estimó que en 2022 el coste proyectado de la ERC en España fue de 4.290 millones de euros, y se prevé que alcance los 4.890 millones de euros en 2027, lo que representa un aumento del 13,8%. Este gasto equivaldría al 4,88% del gasto sanitario público en España en 2022 y al 5,56% en 2027 (48).

Por otro lado, uno de los desenlaces del FRA es la TRR, que representa una creciente carga en el presupuesto sanitario. En este sentido, Manns y sus colegas determinaron el coste de la TRR continua frente a la diálisis intermitente en una cohorte de 261 pacientes que desarrollaron FRA durante su hospitalización en la UCI (49). Los costes de la TRR continua fueron muy variables y oscilaron entre 3.486 y 5.117 dólares canadienses por semana. La TRR fue entre tres y cinco veces más cara que la diálisis intermitente (49).

1.6 Medicamentos e insuficiencia renal

1.6.1 Nefrotoxicidad de los medicamentos

Numerosos medicamentos, incluyendo metabolitos, pueden ocasionar efectos nefrotóxicos que, aunque generalmente son reversibles tras la interrupción de su uso, implican un alto coste debido a la morbilidad asociada y a las numerosas intervenciones y hospitalizaciones requeridas por el paciente. La nefrotoxicidad provocada por fármacos suele ser un fenómeno dependiente de la dosis, el cual puede prevenirse si se tiene conocimiento del riesgo asociado al medicamento administrado, ajustando la dosis según la función renal del paciente, retirándolo cuando sea innecesario, sustituyéndolo por otros fármacos más seguros, y reconociendo tempranamente los síntomas. Sin embargo, esto no siempre es factible, ya que los síntomas pueden confundirse con los de la nefropatía preexistente del paciente. En ocasiones, la nefrotoxicidad puede ser una respuesta inmunológica subyacente o una reacción adversa acumulativa, lo cual es especialmente relevante en el uso prolongado de ciertos medicamentos, en particular de los AINE (7,9,50).

En términos generales se estima que los fármacos son la segunda causa de FRA prerrenal en el anciano. Existen algunos fármacos que afectan hemodinámicamente al riñón produciendo una disminución del flujo sanguíneo renal y en la filtración glomerular. Los fármacos más implicados en esta situación son los IECAs, los AINEs y la ciclosporina (7,9).

Los medicamentos que bloquean la producción de prostaglandinas, como los AINE, así como aquellos que inhiben la síntesis o acción de la angiotensina II, como los IECA (enalapril, entre otros) y los ARA II (valsartán, entre otros), tienen impacto en la hemodinámica renal. Estos fármacos interfieren con la capacidad del riñón para regular la presión intraglomerular y reducen la TFG, lo que puede llevar a un FRA en pacientes que presentan una disminución súbita de volumen o estenosis bilateral de las arterias renales (9).

1.6.2 Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Es ampliamente reconocido que los AINE disminuyen la producción de prostaglandinas, principalmente al inhibir las enzimas ciclooxigenasa (COX) 1 y 2, lo que a su vez impide la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras en los riñones, lo que potencia el efecto vasoconstrictor renal inducido por catecolaminas, angiotensina II y endotelina 1. La consecuencia es una disminución del flujo sanguíneo hacia los riñones y de la tasa de filtración glomerular, lo que puede dar lugar a una insuficiencia renal aguda prerrenal oligúrica y, a largo plazo, a una ERC (7,34,50).

Zhang et al., en un metanálisis de diez estudios que incluían un total de 1.609.163 participantes, evaluó el riesgo de FRA en pacientes con AINE con relación a los que no lo usaban, con una OR ajustada de 1,73 (IC95%: 1,44-2,07) (51).

1.6.3 Fármacos cardiovasculares

1.6.3.1 *Inhibidores del sistema renina-angiotensina (IECA)*

En caso de reducción de la perfusión renal, se activa un proceso de vasodilatación en las arteriolas aferentes, mediado por prostaglandinas, y una vasoconstricción en las arteriolas eferentes, influenciada por la angiotensina II (AII). Este mecanismo tiene como finalidad preservar la perfusión renal y asegurar una TFG adecuada. En pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis en un riñón único, así como en aquellos hipertensos con nefroesclerosis bilateral, la administración de un IECA o de un ARA II provoca una vasodilatación selectiva de la arteriola eferente, lo que resulta en una disminución de la presión capilar glomerular y de la TFG (1,7,9).

Esto puede resultar en una IRA prerrenal reversible, que puede o no estar asociada a oliguria, siendo más común en ancianos, pacientes con insuficiencia renal previa, insuficiencia cardíaca, hipovolemia, hiponatremia o aquellos tratados con ciclosporina o diuréticos (tiazidas o diuréticos de asa). En estos casos, es recomendable iniciar el tratamiento con dosis bajas (8,10,53) de IECA o ARA II, incrementándose gradualmente de acuerdo con la tolerancia renal del paciente (7,9,50).

Otro de los efectos adversos descrito para los IECA a nivel renal son deterioro de la función renal, azotemia, albuminuria, oliguria, polaquiuria, hematuria, síndrome nefrótico, proteinuria, entre otros (1,50).

1.6.3.2 *Diuréticos*

Los diuréticos generalmente necesitan alcanzar la luz tubular para ejercer su función. Se filtran en el glomérulo y son secretados de forma activa en la porción proximal por medio de sistemas de transporte específicos para ácidos (como las tiazidas y los diuréticos de asa) o para bases (como la amilorida y el triamtereno). A dosis elevadas, tanto los diuréticos tiazídicos como los de asa pueden provocar una diuresis y natriuresis excesivas, lo que podría resultar en insuficiencia renal aguda prerrenal a causa de la hipoperfusión renal inducida por deshidratación. Además, pueden ocasionar alcalosis metabólica, hipopotasemia e hipomagnesemia; por otro lado, los diuréticos de asa aumentan la excreción renal de Ca^{2+} , mientras que las tiazidas la reducen (1).

1.6.4 Otros fármacos

Otros fármacos como los antibióticos aminoglucósidos, betalactámicos, vancomicina o fluoroquinolonas, son ejemplos de grupos que originan nefrotoxicidad por diversos mecanismos (1,7,9,50). Así mismo, antifúngicos como la anfotericina, antituberculosos y antiparasitarios como la pentamidina pueden producir una nefritis túbulo-intersticial aguda e insuficiencia suprarrenal aguda (1,7,50).

Los antivirales producen defectos en los transportadores renales, alteraciones en la función mitocondrial y apoptosis. Algunos como el foscarnet, ganciclovir, aciclovir, tenofovir o cidofovir producen nefritis intersticial, necrosis tubular proximal, entre otros daños de la estructura y función renal (7).

También uricosúricos como el alopurinol pueden producir nefritis tubulointersticial aguda e IRA postrenal. Psicofármacos como el litio, inmunosupresores, antineoplásicos e incluso medios de contraste tienen un importante perfil de nefrotoxicidad (7).

1.7 Concepto de *triple whammy*. Incidencia de problemas asociados a su empleo

El término *triple whammy* se define como el empleo simultáneo de diuréticos, IECA o ARA II y AINE. Estos grupos de fármacos afectan a la función renal a través de diferentes mecanismos: la hipovolemia y reducción de la tasa de filtrado glomerular producida por los diuréticos, la acción inhibitoria de los IECA y ARA II sobre la vasoconstricción de la angiotensina II en la arteriola eferente, y la reducción del flujo sanguíneo a nivel glomerular por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas que inducen los AINE (52, 53).

Esta combinación de fármacos se ha correlacionado con un aumento de la incidencia de FRA (52). En este sentido, Lobo et al. encontraron una asociación significativa entre el número de fármacos componentes de la triple terapia y el deterioro de la función renal, establecido como un aumento de la creatinina sérica o reducción del aclaramiento de creatinina (54). En concreto, la triple asociación se ha visto asociada a un incremento de en torno a un 30% en el riesgo de FRA (55,56). Además, en el estudio de casos y controles llevado a cabo por Lapi et al. se concluyó que el riesgo de desarrollar FRA era mayor durante los primeros 30 días de tratamiento con la triple terapia (57).

En España, el estudio desarrollado por García Camín et al. mostró que la incidencia de FRA extrahospitalario debido a fármacos considerados en la asociación *triple whammy* fue de 3,4 casos por cada 1.000 consumidores/año, con una mortalidad de un 11,3% durante el ingreso

hospitalario y de un 38,7% a los 12 meses. Además, se estimó un coste medio evitable de 214.604 € por cada 100.000 habitantes/año (58).

El efecto de la combinación *triple whammy* proveniente de estudios españoles es escaso. En concreto, previo a la publicación de uno de los artículos que forman parte de este proyecto, sólo se habían identificado dos investigaciones llevadas a cabo en España (34, 58) que analizan la incidencia de FRA, mortalidad y costes asociados a *triple whammy*, aunque incluyen datos de un único hospital. Un tercer estudio analiza el efecto de la intervención farmacéutica en la frecuencia de prescripción de la *triple whammy*, pero sin evaluar el impacto de dicha terapia en resultados clínicos de interés, como la incidencia de FRA o la hospitalización debida a esta causa (59).

El metamizol es uno de los analgésicos más prescritos en España, con más del 11% de la población total recibiendo una receta en 2021 (60). Actualmente se comercializa en 18 países de la UE. VigAccess, una base de datos mundial mantenida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha registrado hasta mayo de 2024 un total de 38.773 notificaciones de presuntos efectos secundarios asociados al metamizol (54). De ellas, 728 (1,9%) implican lesiones renales y del sistema urinario, de las cuales 245 corresponden a insuficiencia renal aguda y 187 a diagnósticos relacionados. La mayoría de estas notificaciones se registraron en Europa (46%) (61).

La importancia de la exposición a la combinación TW radica, además de sus posibles consecuencias, en la elevada frecuencia de uso de los fármacos que la componen, y la alta probabilidad de su uso combinado, con un alto impacto sobre la población. En el año 2023, alrededor de 2.280.000 personas en España consumieron algún diurético [DHD (DDD por 1000 habitantes día): (33,49)], aproximadamente 7.400.000 consumieron algún antihipertensivo con acción sobre el sistema renina-angiotensina (DHD: 169,9) y en torno a 15.400.000 tomaron algún AINE (DHD: 46,69) con receta médica (62). Datos nacionales corroboran el incremento en el consumo de diuréticos y de IECA/ARA II en los últimos años (63,64). Por otra parte, algunos AINEs pueden adquirirse sin receta médica en las oficinas de farmacia siendo objeto de automedicación, por lo que el consumo sería mayor a los datos recogidos por recetas, y con un menor control sobre las posibles interacciones. La última Encuesta Nacional de Salud de España (2017) mostró que un 15% de la población admite automedicarse en alguna ocasión, siendo los AINE los fármacos mayormente utilizados de esta forma (65).

Según esta misma encuesta, en España aproximadamente el 20% de la población de 15 años o más tendría hipertensión arterial (65). Se calcula que, en España, en 2019, el 33% de los

adultos de entre 30 y 79 años (10 millones) eran hipertensos, el 68% estaba diagnosticado y el 57% recibía tratamiento farmacológico (66). Los diuréticos y los IECA/ARA II son fármacos empleados habitualmente para el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardiaca. Las guías de práctica clínica recientes recomiendan como tratamiento inicial de la hipertensión un tratamiento antihipertensivo combinado, estando entre las combinaciones preferidas un IECA/ARA II y un diurético (67). Los IECAs/ARA II y diuréticos también son fármacos recomendados para la insuficiencia cardiaca crónica, condición en la que habitualmente se emplean varios fármacos de forma conjunta (68). De hecho, existen presentaciones de medicamentos de IECAs/ARA II junto con diuréticos para su administración conjunta, y su uso es muy habitual. Según cifras de la Base de Datos de Clínicos de Atención Primaria (BDCAP), en 2023 más de un millón de personas emplearon IECAs en asociación y casi 2,5 millones emplearon ARA II en asociación (62).

Diversos estudios han estimado que la prevalencia del uso del triple whammy, oscila entre el 1% y el 3% en pacientes ambulatorios mayores de 65 años (58, 69).

2. Justificación

Se reconoce cada vez más que el FRA ocurre en diversos contextos y afecta a todas las edades, y que su desarrollo y resultados dependen de la gravedad y la duración del episodio. El impacto del FRA en un paciente específico y la carga social resultante de las secuelas a largo plazo de la enfermedad, que incluyen el desarrollo de ERC y la ERC terminal, son significativos. Así mismo, se han identificado notables variaciones en su tratamiento, atribuibles en gran medida a la falta de directrices para la prevención, el reconocimiento temprano y la intervención.

Los datos disponibles sobre la combinación TW, tan común en la práctica clínica, particularmente en España, son limitados. Aun cuando existe alguna evidencia sobre la asociación de la aparición de FRA y el uso de medicamentos, y siendo conocida la repercusión del FRA en términos de hospitalización, mortalidad y costes, se desconocen las implicaciones de la TW y el riesgo de FRA. Tampoco se dispone de evidencia sobre los efectos de esta combinación cuando en lugar de AINE se emplea metamizol. Es notable la escasez de estudios que evalúen el rol de metamizol en esta combinación, a pesar de su uso como alternativa a los AINE, en el contexto español, por lo que es muy conveniente la realización de este tipo de estudio. Por último, se desconoce el riesgo de requerir TRR y de mortalidad en los pacientes con TW.

3. Objetivos de investigación

General:

Analizar el impacto de la combinación de fármacos diuréticos, IECA/ARA II y AINEs (triple whammy) en los efectos adversos a nivel renal y la multi-morbilidad asociada.

Específicos:

1. Analizar la evidencia publicada del impacto de la exposición a la combinación TW frente a la no exposición de TW en el riesgo de FRA y otros resultados de morbi- mortalidad.
2. Analizar el impacto de la exposición a la combinación TW frente a la no exposición de TW en el riesgo de hospitalización por FRA.
3. Evaluar el riesgo de hospitalización por FRA según el momento y la duración de la exposición a la combinación TW.
4. Evaluar la necesidad de TRR en los expuestos a la combinación TW frente a los no expuestos.
5. Analizar el riesgo de mortalidad en los pacientes expuestos a la combinación TW frente a los no expuestos a dicha combinación.
6. Analizar el impacto de la combinación de TW que incluye metamizol (y no AINE) en comparación con la TW que incluye un AINE (y no metamizol) en términos de riesgo de hospitalización por FRA, parámetros de función renal y otros resultados de morbi- mortalidad.

4. Métodos

4.1 Diseño del estudio y correspondencia con los objetivos

Con el fin de dar respuesta al objetivo general —analizar el impacto de la combinación de diuréticos, IECA/ARA-II y AINEs (triple whammy) en los efectos adversos renales y la multimorbilidad asociada— se desarrolló un diseño metodológico mixto, compuesto por una revisión sistemática con metanálisis y dos estudios observacionales analíticos tipo caso-control anidado en una cohorte poblacional.

La correspondencia entre los componentes metodológicos y los objetivos específicos fue la siguiente:

- La consecución del objetivo 1 se obtuvo por medio de una revisión sistemática con metanálisis
- Los objetivos 2, 3, 4 y 5 se respondieron a partir del Estudio analítico 1, de tipo caso-control anidado en una cohorte.
- Se dio respuesta al objetivo 6 a través del subestudio analítico 2, realizado a partir del estudio de tipo caso-control anidado en una cohorte.

Este abordaje integrado permitió combinar la evidencia internacional con resultados provenientes de una base de datos poblacional amplia (BIFAP), ofreciendo una visión tanto global como contextual en la población española.

4.1.1 Revisión sistemática (objetivo 1)

4.1.1.1 Búsqueda de literatura y fuentes de información

Se realizó una búsqueda sistemática de ensayos clínicos y estudios observacionales analíticos que evaluaran el riesgo de FRA asociado a TW conforme a la declaración PRISMA 2020 y las directrices del Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (70-73).

Las fuentes consultadas incluyeron: MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, Epistemonikos, CINAHL, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) Bireme y Scientific Electronic Library Online (SciELO), además de registros internacionales (ClinicalTrials.gov, EudraCT, REEC, ENCePP, ICTRP).

Se emplearon combinaciones de términos MeSH y términos libres relacionados con TW y desenlaces renales y de morbi-mortalidad, sin restricciones de idioma ni fecha de publicación. La

última actualización de la búsqueda sistemática a partir de las fuentes definidas se realizó en agosto de 2023.

4.1.1.2 Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión: estudios observacionales o ensayos clínicos en adultos (≥ 18 años) con comparación entre exposición a TW y no exposición, y que reportaran desenlaces renales o de morbimortalidad.

Exclusión: población pediátrica, estudios sin comparador o con información insuficiente, series de casos y revisiones narrativas.

4.1.1.3 Selección, extracción y evaluación de la calidad

Dos revisores realizaron el cribado y extracción de datos de forma independiente, resolviendo discrepancias por consenso.

La calidad se valoró mediante ROBINS-I y la certeza de la evidencia se determinó mediante GRADE (74,75).

La variable principal fue el riesgo de FRA en los 12 meses posteriores a la última prescripción de TW y las secundarias fueron hospitalización por FRA, reacciones adversas graves, necesidad de TRR y mortalidad por todas las causas.

4.1.1.4 Síntesis y análisis

Se sintetizó la evidencia y, cuando fue posible, se realizó un metanálisis de efectos aleatorios (varianza inversa) para combinar medidas de efecto (odds ratio [OR] o riesgo relativo [RR] con IC95% (70,71). La heterogeneidad se evaluó mediante el estadístico I^2 , y se realizaron análisis de sensibilidad y de subgrupos por edad (>75 años), presencia de ERC y de comorbilidad cardiovascular.

El software utilizado fue RevMan 5.4.

4.1.2 Estudio analítico observacional de caso-control (objetivos 2-6)

Diseño general

Se desarrollaron un estudio de tipo caso-control anidado en una cohorte poblacional y un subestudio del mismo utilizando la Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en el Ámbito Público (BIFAP), administrada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (76,77).

Esta fuente incluye información clínica y farmacológica anonimizada de más de 20 millones de pacientes del Sistema Nacional de Salud español.

4.1.2.1 *Estudio analítico 1: efecto de la exposición a TW frente a no TW en hospitalización por FRA y mortalidad (77)*

4.1.2.1.1 Población y periodo

Se incluyeron adultos con al menos una prescripción de diurético o inhibidor del sistema renina-angiotensina (IECA, ARA II o aliskirén) entre 2009 y 2018. Se excluyeron pacientes con antecedentes de cáncer (excepto carcinoma basocelular) o con seguimiento <12 meses previo a la entrada a la cohorte.

4.1.2.1.2 Definición de la exposición

Se definió la exposición a TW como la prescripción simultánea de un diurético (de asa o tiazídico), un IECA/ARA II o aliskirén; y un AINE o metamizol.

Además, se clasificaron los participantes según el momento de la exposición en "usuario actual" (expuesto a TW en los 30 días anteriores a la fecha índice. Esta fecha corresponde a la fecha de la primera hospitalización por FRA durante el periodo de seguimiento para los casos, y para los controles, a la fecha de la primera hospitalización por FRA del caso con el que fueron emparejados, "usuario reciente" (expuesto a TW entre 31 días y 3 meses antes de la fecha índice) y "usuario pasado" (expuesto a TW en los 3-12 meses anteriores a la fecha índice).

Se establecieron dos situaciones para evaluar el efecto de la duración de la exposición a la TW. La "duración continua" se definió como el número de días expuestos a la TW de forma continua sin interrupciones, y la "duración acumulada" como el número total de días expuestos a la TW, ya sea de forma continua o no.

4.1.2.1.3 Diseño y emparejamiento

La variable principal fue hospitalización por FRA y como variables secundarias se establecieron la necesidad de TRR y la mortalidad intrahospitalaria.

4.1.2.1.4 Análisis estadístico

Se aplicó regresión logística condicional multivariable, ajustada por comorbilidades y medicamentos nefrotóxicos concomitantes. Se realizó propensity score matching (PSM) 1:1 (caliper 0,01) para equilibrar los grupos.

Los resultados se expresaron como odds ratio ajustadas (ORa) con IC95%. Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad, y estratificación por edad y diagnóstico principal de hospitalización. El análisis se realizó con SAS v9.4.

4.1.2.2 Subestudio analítico 2: comparación entre TW con metamizol y TW con AINEs (78)

4.1.2.2.1 Población

Se incluyeron adultos con prescripciones simultáneas de diurético + IECA/ARA II/aliskirén + metamizol o AINE, entre 2009 y 2018.

Se excluyeron a los pacientes que estuvieron expuestos simultáneamente a metamizol y a un AINE como parte de la combinación terapéutica.

4.1.2.2.2 Variables de estudio

La variable principal fue la hospitalización por FRA y como variables secundarias la mortalidad hospitalaria, necesidad de TRR y cambios en los valores de creatinina y TFG_e en los 12 meses tras el inicio de la exposición.

4.1.2.2.3 Análisis estadístico

Se empleó regresión logística condicional multivariable ajustada por edad, sexo, comorbilidades (diabetes, enfermedad renal o cardiovascular), índice de masa corporal y uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos.

Se aplicó un emparejamiento por puntuación de propensión para controlar los factores de confusión medidos (propensity score matching, siglas en inglés PSM) con una razón 1:1 (caliper 0,01), con el fin de equilibrar las características basales entre los grupos de exposición (TW con metamizol vs TW con AINEs).

Asimismo, se realizaron análisis de sensibilidad mediante imputación múltiple de datos faltantes (MICE, siglas en inglés), restringiendo el análisis a los casos y controles con datos basales de TFG_e o creatinina, además de aquellos donde el FRA se registró como diagnóstico principal de hospitalización. Otro análisis fue la exclusión de aquellos casos con exposiciones secuenciales a metamizol y AINE.

Se realizaron análisis de subgrupos en mayores de 75 años y pacientes con TFG_e <60 mL/min/1,73 m².

Los resultados se expresaron como OR ajustado con IC95%, y las comparaciones se realizaron mediante pruebas de chi-cuadrado y t de Student.

5. Resultados

5.1 Resultados sobre la evidencia publicada del impacto de la exposición a la combinación TW y la no exposición en el riesgo de FRA y otros resultados de morbimortalidad

Artículo 1. Calvo DM, Saiz LC, Leache L, Celaya MC, Gutiérrez-Valencia M et al. Acute kidney injury associated with the 'triple whammy' combination: a systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2025;1-11. DOI: 10.1002/bcp.70263.

META-ANALYSIS



Acute kidney injury and morbi-mortality associated with “triple whammy” combination: Systematic review and meta-analysis

Dulce María Calvo¹ | Luis Carlos Saiz^{2,3} | Leire Leache^{3,4} |
 Maria Concepción Celaya^{3,4} | Marta Gutiérrez-Valencia^{2,3}

¹Autonomous University of Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

²Innovation and Organization Unit, Navarre Health Service, Pamplona, Spain

³Navarra Institute for Health Research (IdiSNA), Pamplona, Spain

⁴Pharmacy and Services Sub-Directorate, Navarre Health Service, Pamplona, Spain

Correspondence

Dulce María Calvo Barbado, Plaza Cívica Bellaterra, Barcelona, Spain 08193.
 Email: 1594637@uab.cat

Funding information

This research was 50% co-funded by the Government of Navarre (Spain) and the European Regional Development Fund (ERDF) through the 2014–2020 ERDF Operational Programme of Navarre (Resolution 1021/2019, project no. 24). Funders had no role in the design, preparation, review or approval of the manuscript, or in the decision to submit the manuscript for publication.

Aims: “Triple whammy” (TW) refers to the concomitant use of diuretics, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASI) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The aim of this article is to analyse the association between TW exposure and acute kidney injury (AKI), among other morbi-mortality outcomes.

Methods: We included studies published up to August 2023 in the Cochrane Library, Medline or EMBASE, among others. The risk of AKI within 12 months after TW vs. not exposed to TW was the main outcome.

Results: We included five case-control studies, involving 410 130 participants. The risk of AKI was significantly higher among those exposed to TW vs. not exposed (odds ratio [OR] 2.01, 95% confidence interval [CI] 1.30–3.10; four studies; I^2 : 90%; low certainty of evidence). Three studies provided data on all-cause mortality, not showing a significantly higher risk with TW exposure (very low certainty of evidence).

Conclusion: The available evidence reveals that TW may lead to a significantly higher risk of AKI and related hospitalizations, with no detrimental effect on mortality.

KEYWORDS

acute kidney injury, drug safety, nephrotoxicity, systematic review

1 | INTRODUCTION

The term “triple whammy” (TW) corresponds to the concurrent use of diuretics, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASI) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).¹ These therapeutic classes have an impact on kidney function in various ways, such as by causing hypovolaemia and decreasing glomerular perfusion and thus filtration rate.² In some contexts, metamizole (dipyrone) is occasionally employed as an alternative to NSAIDs for patients at risk of kidney injury or with pre-existing renal disease, owing to its perceived lower nephrotoxicity due to its different mechanism of action, although there is controversy on whether it is less nephrotoxic.^{3,4} Therefore, some studies also include metamizole together with NSAIDs in the TW combination.

The TW combination of drugs has been linked to an elevated risk of acute kidney injury (AKI).² AKI is a common and potentially serious clinical condition, particularly among hospitalized patients and those with chronic illnesses. It is characterized by a sudden deterioration in renal function, often resulting in the accumulation of metabolic waste products, fluid imbalances and electrolyte disturbances. AKI is not only associated with increased hospital stay and healthcare costs, but also contributes significantly to patient morbidity and mortality. Early recognition and prevention of modifiable risk factors remain essential components of effective management.^{5,6}

One notable preventable cause of AKI is drug-induced nephrotoxicity, particularly through the concurrent use of certain medications like TW combination. This interaction compromises

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](#) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2025 The Author(s). *British Journal of Clinical Pharmacology* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of British Pharmacological Society.

renal autoregulation, particularly in patients with underlying risk factors such as dehydration, heart failure or pre-existing kidney disease. In this regard, Lobo *et al.* discovered a strong relationship between the number of TW drugs and the worsening of kidney function.⁷ In particular, the TW combination has been linked to a 30% increased risk of AKI in some studies.^{8,9} Furthermore, the probability of developing AKI seems to be higher during the first 30 days of TW exposure.¹⁰

AKI has significant social and economic implications, with an estimated mortality prevalence of up to 60% worldwide.¹¹ However, these data are highly variable according to the country, setting, patient demographics and AKI diagnostic criteria and definitions used, among other factors.¹¹ The economic impact of AKI amounts to some 5% of the hospital budget and 1% of total health expenditure, which is at least partly due to an increase in hospital stay, monitoring and need for dialysis.^{12,13}

The number of hospitalizations for AKI has exponentially increased over time, from 15 885 in 1997 to 207 287 in 2015.¹⁴ Iavecchia *et al.* discovered that diuretics and RAASIs were responsible for 54.1% of inpatient AKI.¹⁵ According to García Camín *et al.*, the incidence of outpatient AKI attributable to TW drugs was 3.4 per 1000 users/year, with a mortality of 11.3% during hospital stay and 40.3% at 12 months.¹⁶

Despite awareness of these risks, TW combination remains frequently prescribed, underscoring the need for greater vigilance. Understanding the clinical implications of triple therapy-induced AKI is crucial to guide more effective prescribing practices. Research examining patient characteristics, comorbidities and pharmacological profiles associated with AKI in this context could contribute to a clearer risk–benefit assessment. This knowledge can support improved therapeutic decisions and the implementation of preventive measures in clinical settings, especially in primary care and outpatient management where these drug combinations are commonly initiated. The risk of AKI with the TW combination has been assessed in studies with different designs, contexts and populations, but they have not been reviewed together and the magnitude of the effect has not been quantified in an aggregate form. In addition, there is limited evidence about the effect of the combination on other relevant clinical outcomes such as hospitalization due to AKI, need for renal replacement therapy (RRT) or mortality. To our knowledge, this is the first systematic review to study the detrimental effect of TW on AKI and other relevant clinical outcomes. The review aims at analysing the evidence on the impact of TW exposure on the risk of AKI and other morbidity–mortality outcomes.

2 | METHOD

The protocol of the systematic review was registered in PROSPERO (CRD42020213680) and published elsewhere.¹⁷ The review was conducted following the Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions¹⁸ and the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement.¹⁹

2.1 | Study eligibility criteria

Clinical trials and analytical observational studies comparing the exposure to TW combination vs. non-exposure to TW in adults (≥ 18 years) were eligible. There were no restrictions regarding the publication date, setting or language. Animal studies were excluded.

2.2 | Exposure

The TW combination corresponds to the simultaneous use of at least (1) a loop diuretic, thiazide or other diuretics; (2) a renin–angiotensin aldosterone system inhibitors (RAASI), including angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI e.g., enalapril, lisinopril), angiotensin receptor blockers (ARB; e.g., losartan, valsartan) and/or direct renin inhibitors (e.g., aliskiren); and (3) an NSAID or metazole. The non-exposure to TW comprises the use of none or less than three of the mentioned drug classes.

2.3 | Outcome variables

AKI was the main outcome. The following secondary outcomes were also analysed: (1) hospitalization due to AKI; (2) serious adverse events (SAEs); (3) requirement of RRT; and (4) all-cause mortality. Primary and secondary events occurring within 12 months after the last prescription of the TW combination were considered. Studies must provide data for at least a primary or a secondary outcome to be eligible for inclusion.

The definitions of AKI used within the different studies were considered acceptable. In the case of studies that did not provide a specific AKI definition, the criteria established by the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) and the guideline of the National Institute for Health and Excellence (NICE) were adopted.^{20,21} According to KDIGO, AKI is defined as an increase in serum creatinine ≥ 26 $\mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dL) within 48 h, a $\geq 50\%$ increase in serum creatinine known or suspected to have occurred in the last 7 days, or a drop in urine output to <0.5 mL/kg/h for more than 6 h plus 25% of the estimated glomerular filtration rate in the last 7 days.^{20,21}

An SAE was considered as any event that led to death, was life-threatening, resulted in permanent or substantial disability, required hospitalization or prolongation of existing hospitalization, or was a congenital anomaly or birth defect,²² occurring with any of the three drug classes of the TW combination. SAEs were considered independently of the AKI event.

2.4 | Sources of information and search strategy

Literature searches were conducted in the following sources: Cochrane Library, Medline, Epistemonikos, EMBASE, Scopus, Web of Science, Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature

(CINAHL), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), Bireme, and Scientific Electronic Library Online (SciELO).

ClinicalTrials.gov, Spanish Clinical Trials Registry (REEC), EU Clinical Trials Registry, EU post-authorization study registry (ENCePP), and the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) of the World Health Organization were also consulted. A search in PROSPERO was carried out to identify completed or ongoing reviews. In addition, the reference list of all included studies and of reviews, clinical practice guidelines and position papers were reviewed to identify other relevant studies.

Searches were designed by combining terms related to kidney injury and TW drugs. The Medline and EMBASE search strategies are shown in the Supplementary material. Searches were carried out in February 2021 and updated in August 2023.

2.5 | Screening and data extraction

Two independent reviewers carried out the screening of papers based on their title and abstract, checking all the eligibility criteria in the first stage. Then, full texts from each paper considered for inclusion were reviewed. Two reviewers independently extracted the data from the included trials with a pre-planned data extraction form. Discrepancies were resolved by discussion or by a third author when necessary.

When it was necessary to complete the information, the authors of the included studies were contacted for additional data.

2.6 | Risk of bias and certainty of the evidence assessment

The risk of bias of the included studies was assessed using ROBINS-I tool,^{23,24} since all the included studies were non-randomized studies. The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE) methodology²⁵ was followed to evaluate the certainty of the evidence. The assessment of the risk of bias and certainty of the evidence was performed independently by two reviewers, and the discrepancies were discussed.

2.7 | Data analysis

Data synthesis and analysis were conducted using the inverse variance method and a random effects approach. We used RevMan version 5.4 for the analyses.¹⁷ The main analysis consisted of the comparison between TW combination of any type vs. non-exposure to TW. A secondary analysis was planned considering only the exposure to the TW combination that included metimazole (and not an NSAID) vs. non-exposure to TW, to explore the potential role of metimazole as a less nephrotoxic alternative in the TW combination.

The odds ratio (OR) and adjusted odds ratio (aOR) with the corresponding 95% confidence interval (95% CI) were used to summarize

the results. When a study reported both unadjusted and adjusted effect estimates, adjusted data were used in the analyses. Also, we performed an additional meta-analysis using the rate ratio (RR) reported in the included studies, where available.

The I^2 statistic was used to describe the heterogeneity, with an $I^2 > 60\%$ indicative of substantial heterogeneity.

We planned to perform subgroup analyses for all the outcome variables in participants with (1) > 75 years; (2) previous chronic kidney disease (CKD); and (3) previous cardiovascular disease.

We also planned to conduct sensitivity analyses for all the outcomes (1) excluding studies with high risk of bias; and (2) including only those studies that used KDIGO's definition of AKI, when applicable.

2.8 | Nomenclature of targets and ligands

Key protein targets and ligands in this article are hyperlinked to corresponding entries in <http://www.guidetopharmacology.org>, the common portal for data from the IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY, and are permanently archived in the Concise Guide to PHARMACOLOGY 2023/24.^{26,27}

3 | RESULTS

A total of 1041 references were initially identified through database searching. After removal of duplicates, 985 references remained for screening. In the first phase, 957 references were excluded after screening of titles and abstracts. In the second phase, the full texts of the 28 remaining references were reviewed, of which 22 were excluded. Consequently, six references were included in the review,^{8,10,28–31} which corresponded to five different studies (Figure 1).

The characteristics of the included studies are shown in Table 1. Three of them were nested case-control multicentre studies: two conducted in United Kingdom and one in Spain. The remaining ones were a case-control study carried out in a single centre from Australia, and a retrospective cohort study performed in a single centre in France. No clinical trial fulfilling the inclusion criteria was identified. The number of participants in each study was highly variable, ranging from 1721 to 480 537 participants.

The comparator used varied between the different studies. In the study by Lapi *et al.*,¹⁰ the comparator was a diuretic plus an antihypertensive, in Bories *et al.*³¹ two TW drugs, while Calvo *et al.*³⁰ and Dreischulte *et al.*⁸ compared TW with the use of one or two drug classes from TW. Mangoni *et al.* compared TW with none to two of these pharmacological classes.²⁸ Additionally, Mangoni *et al.* analysed whether extreme heat influences the risk of AKI associated with TW and provided results for both heat-wave periods and non-heat-wave periods.²⁸ We considered the non-heat wave period for the analysis, since it was more comparable to the rest of the included studies and had a larger sample size.

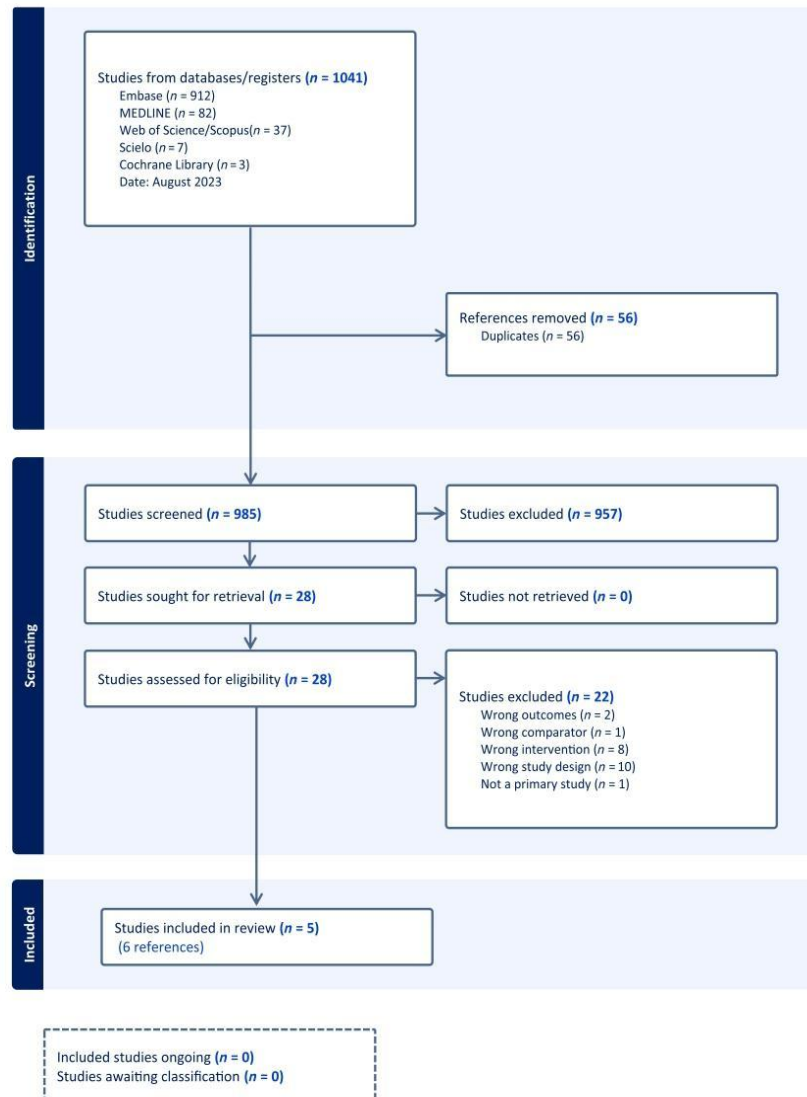


FIGURE 1 Flow diagram of the literature search.

3.1 | Results on primary outcome: acute kidney injury (AKI)

AKI occurring within the 12 months after the last prescription of the TW combination was evaluated in four of the included studies.^{8,28,29,31} TW significantly increased the risk of AKI (OR 2.01, 95% CI 1.30–3.10; I^2 : 90%; low certainty of the evidence; Figure 2). The result of the rate ratio meta-analysis was similar, with an RR of 1.42 (95% CI, 1.15–1.76, I^2 : 49%) (Figure A1).

A summary of the included studies according to fulfilment of the KDIGO criteria in AKI cases is shown in Table 2. All the included studies except for Lapi *et al.* followed KDIGO's definition of AKI.³⁰ The sensitivity analysis including only those studies that used KDIGO's definition of AKI^{8,28,31} yielded similar results (OR 2.33, 95% CI 1.07–5.10; I^2 : 88%; three studies) (Figure 3A), as well as the result for the analysis excluding the only study with a high risk of bias (OR 1.66, 95% CI 1.17–2.37; I^2 : 89%; three studies) (Figure 3B).

TABLE 1 Main characteristics and AKI results of the included studies.

Author, year	Design	Center	Country, source of data	Study period	Participants (n)
Lapi <i>et al.</i> , 2013, ^{10,29}	Nested case-control	Multicentre	UK, Clinical Practice Research Datalink (CPRD)	Jan1997-Dec 2010	24 208
Dreischulte <i>et al.</i> , 2015 ⁸	Nested case-control	Multicentre	UK	Jan 2004-Dec 2011	11 698
Mangoni <i>et al.</i> , 2017 ²⁸	Case-control	Single centre	Australia	Jan 2007-Dec 2009	1721
Bories <i>et al.</i> , 2022 ³¹	Retrospective observational	Single centre	France, Rennes	Jan 2017-Dec 2018	37 874 (2581 analysed, with TW or two TW drugs)
Calvo <i>et al.</i> , 2023 ³⁰	Nested case-control	Multicentre	Spain, BIFAP	1 January 2009-31 December 2018	480 537

Abbreviations: 95% CI, 95% confidence interval; AKI, acute kidney injury; aOR, adjusted odds ratio; aRR, adjusted rate ratio; BIFAP, Pharmacoepidemiological Research Database for Public Health Systems; CHD, cardiovascular heart disease; CKD, chronic kidney disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CPRD, clinical practice research datalink; DM, diabetes mellitus; HF, heart failure; HW, heat wave; IHD, ischaemic heart disease; IQR, interquartile range; JADER, Japanese Adverse Drug Event Report; NHS, National Health Service; NI, no information; RAASi, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors; ROR, report odds ratio; SD, standard deviation; TW, triple whammy.

^aAdjusted for hypertension, HF, and CHD, rhythm disorders, valvular disease, DM, number of hospital admissions, excessive alcohol use, smoking status and BMI.

^bAdjusted for age, baseline renal function at index date.

^cAdjusted for age, gender, ambulance arrival, priority code, weekend presentation, HW number, Charlson Comorbidity Index, non-TW drugs, arthritis, cancer, CKD, osteoporosis, COPD, IHD and stroke, and home discharge.

^dFor hospitalization: No data can be extracted for hospitalization due to AKI as Table 3 does not distinguish between patients with and without TW.

^eAdjusted for age ≥ 70 , male, any AKI risk drugs, reporting year.

^fAdjusted for body mass index category, chronic kidney disease, cardiovascular and/or valvular disease, diabetes, hypertension, cerebrovascular diseases, chronic liver disease, chronic obstructive pulmonary disease, alcohol dependence, smoking, substance abuse, and exposure to the following drugs in the 12 months prior to the index date: α -blockers, β -blockers, calcium channel blockers, oral antiplatelet agents, anticoagulants, digoxin, antiarrhythmic drugs, statins, antidiabetic drugs, acyclovir, beta-lactams, sulfonamides, rifampicin, immunosuppressants, acetaminophen, systemic corticosteroids, bisphosphonates, allopurinol, penicillamine, lithium, nitrogen mustards.

TABLE 1 (Continued)

Author, year	Population	Age	Sex (% males)	Comparison according to drug exposure	AKI results
Lapi <i>et al.</i> , 2013, ^{10,29}	Patients with antihypertensives and at least 1 year of medical history in CPRD	Mean 76.9 (SD 10.8)	51.1	One or two drug classes from TW vs. TW combination.	aOR ^a for AKI with TW vs. double combination: 1.31, 95% CI 1.12–1.53
Dreischulte <i>et al.</i> , 2015 ⁸	Adults ≥30 years with diuretic or RAASI registered with an NHS general practitioner.	Mean 70.7 (SD 11.7)	46.7	One or two drug classes from TW vs. TW combination	aOR ^b for AKI with TW vs. double combination: 1.64, 95% CI 1.25–2.14
Mangoni <i>et al.</i> , 2017 ²⁸	Patients ≥ 65 years with at least one chronic condition admitted to medical or geriatric wards during or after consecutive heat wave periods.	Mean 78.6 (IQR 72–84)	51.2	None to two drug classes from TW vs. TW combination	aOR for AKI during hospitalization in non-heat wave period ^d aOR TW vs. no TW = 1.24, 95% CI 0.82–1.88. aOR for AKI within 48 h of admission in non-heat wave period: aOR TW vs. no TW = 0.79, 95% CI 0.34–1.83.
Bories <i>et al.</i> , 2022 ³¹	Adult inpatients (>18 years) receiving triple or dual association treatment.	74 (SD 12.7)	NI	Two drug classes from TW vs. TW combination	AKI: 3.3% with TW vs. 0.12% double combination
Calvo <i>et al.</i> , 2023 ³⁰	Adults with at least one prescription of a diuretic or a RAASI	79.8 (11.2)	51.1	One or two drug classes from TW vs. TW combination	aOR for hospitalization due to AKI ^f for TW vs. one or two TW drugs: 1.36, 95% CI, 1.32–1.40

Abbreviations: 95% CI, 95% confidence interval; AKI, acute kidney injury; aOR, adjusted odds ratio; aOR, adjusted rate ratio; BIFAP, Pharmacoepidemiological Research Database for Public Health Systems; CHD, cardiovascular heart disease; CKD, chronic kidney disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CPRD, clinical practice research datalink; DM, diabetes mellitus; HF, heart failure; HW, heat wave; IHD, ischaemic heart disease; IQR, interquartile range; JADER, Japanese Adverse Drug Event Report; NHS, National Health Service; NI, no information; RAASI, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors; ROR, report odds ratio; SD, standard deviation; TW, triple whammy.

^aAdjusted for hypertension, HF, and CHD, rhythm disorders, valvular disease, DM, number of hospital admissions, excessive alcohol use, smoking status and BMI.

^bAdjusted for age, baseline renal function at index date.

^cAdjusted for age, gender, ambulance arrival, priority code, weekend presentation, HW number, Charlson Comorbidity Index, non-TW drugs, arthritis, cancer, CKD, osteoporosis, COPD, IHD and stroke, and home discharge.

^dFor hospitalization: No data can be extracted for hospitalization due to AKI as Table 3 does not distinguish between patients with and without TW.

^eAdjusted for age ≥70, male, any AKI risk drugs, reporting year.

^fAdjusted for body mass index category, chronic kidney disease, cardiovascular and/or valvular disease, diabetes, hypertension, cerebrovascular diseases, chronic liver disease, chronic obstructive pulmonary disease, alcohol dependence, smoking, substance abuse, and exposure to the following drugs in the 12 months prior to the index date: α-blockers, β-blockers, calcium channel blockers, oral antiplatelet agents, anticoagulants, digoxin, antiarrhythmic drugs, statins, antidiabetic drugs, acyclovir, beta-lactams, quinolones, sulfonamides, rifampicin, immunosuppressants, acetaminophen, systemic corticosteroids, bisphosphonates, allopurinol, penicillamine, lithium, nitrogen mustards.

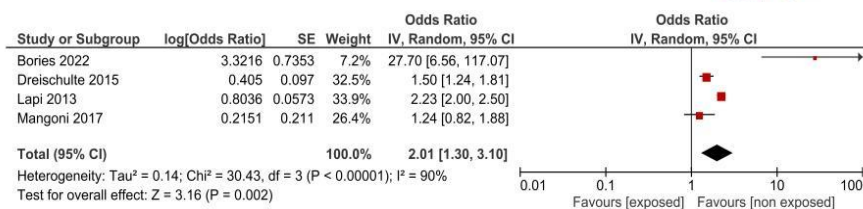


FIGURE 2 Forest plot for AKI with TW vs. non-exposure to TW.

TABLE 2 Summary of the studies according to the fulfilment of the KDIGO's definition of AKI.

Study	Does the study fulfil the KDIGO's definition of AKI?
Lapi et al., 2013 ^{10,29}	No
Dreischulte et al., 2015 ⁸	Yes
Mangoni et al., 2017 ²⁸	Yes
Bories et al., 2022 ³¹	Yes
Calvo et al., 2023 ^{30 a}	Yes

^aNot included in the analysis of AKI because the outcome analysed was hospitalization due to AKI.

3.2 | Results on secondary outcomes

3.2.1 | Hospitalization due to AKI

Hospitalization due to AKI was analysed by Calvo et al.,³⁰ being significantly higher among people exposed to TW compared to those not exposed to TW (aOR 1.36, 95% CI 1.32–1.40). The risk of hospitalization due to AKI was higher with the TW that included metamizole than with the TW that included an NSAID as compared to non-exposure to TW (aOR TW with metamizole vs. no TW: 1.45; 95% CI 1.40–1.51; aOR with TW including an NSAID vs. no TW: 1.25; 95% CI 1.21–1.29; P -value for interaction <0.0001).

SAEs were not analysed in the included studies.

3.2.2 | Requirement of RRT

The study by Calvo et al.³⁰ showed no significant differences between exposure to TW and non-exposure to TW in the requirement of RRT during hospitalization (aOR 0.94, 95% CI 0.83–1.06).³⁰

3.2.3 | All-cause mortality

Two studies provided data on all-cause mortality,^{28,30} although it was not possible to conduct meta-analyses due to the heterogeneity among the studies in reporting the results. Calvo et al.³⁰ found that, among the participants hospitalized due to AKI, all-cause mortality

during hospitalization was significantly lower in the participants exposed to TW than among those not exposed to TW (aOR 0.81, 95% CI 0.71–0.93). Mangoni et al.²⁸ found no significant differences in in-hospital mortality (aOR 0.36, 95% CI 0.11–1.20).

3.2.4 | Subgroup analyses

It was only possible to perform the subgroup analysis relative to participants older than 75 years, with only the study by Calvo et al.³⁰ providing the necessary data. The authors found that, in people older than 75 years, the risk of hospitalization due to AKI was significantly higher among people exposed to TW compared to those not exposed to TW (aOR 1.37, 95% CI 1.32–1.41).

3.3 | Risk of bias and certainty of the evidence data

The risk of bias assessment following the ROBINS-I tool is shown Figure 4 for the main outcome (AKI), and in supplementary material for the secondary outcomes (Figure A2, A3, A4). All included studies showed an overall moderate risk of bias for the primary outcome (AKI),^{8,10,28} except for Bories et al.,³¹ which shows a serious risk of bias due to confounding (no adjustment for covariates). In the rest of the studies, we found a moderate risk of bias in Domain 1 (bias due to confounding), since despite several confounding factors being considered in the analysis of AKI, additional confounding by other variables cannot be ruled out. The Domain 2 (selection bias) was rated as moderate because apart from new (incident) users of TW drugs, prevalent users were also considered. The rest of the domains (3 to 7) were rated as low risk of bias in all studies.^{8,10,28}

In the case of all-cause mortality, Calvo et al.³⁰ showed a low risk of bias. Mangoni et al.²⁸ was rated as moderate risk of bias because it is not possible to be sure that the exposure was prior to the follow-up period (incident users).^{23,28}

Calvo et al.³⁰ had an overall moderate risk of bias for hospitalization due to AKI and need for RRT outcomes.

The results of the overall assessment of the certainty of the evidence are shown in Table 3. The certainty of evidence for all outcomes was low or very low.

(A)

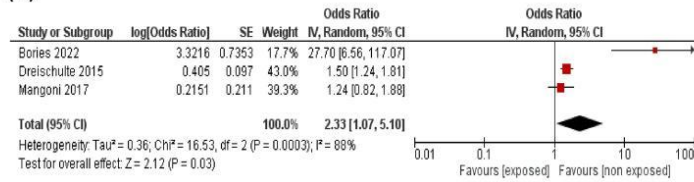


FIGURE 3 Forest plot for the sensitivity analysis of AKI (A) according to KDIGO'S definition and (B) excluding the study with a high risk of bias.

(B)

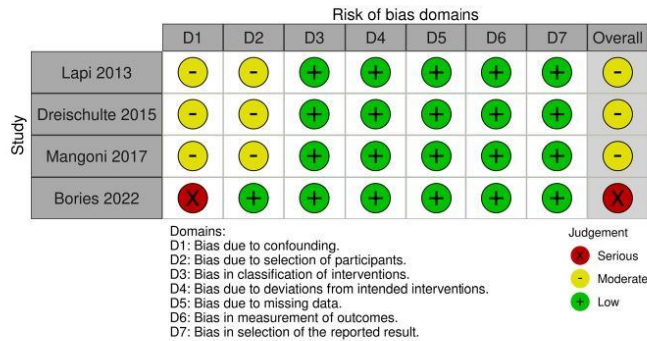
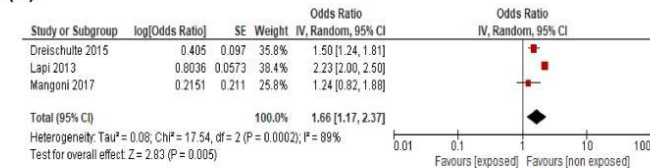


FIGURE 4 Risk of bias assessment for the primary outcome (AKI) using ROBINS-I tool.

TABLE 3 Summary of findings.

Outcome	No. of participants (no. studies)	Effect (OR or aOR, 95% CI); I^2	Certainty of evidence (GRADE)
AKI	42 367 ^d (four studies) ^{4,25,26,28}	OR 2.01 (1.30–3.10); I^2 : 90%	⊕⊕○○ low ^a
Hospitalization due to AKI	480 537 (one study) ²⁷	aOR 1.36 (1.32–1.40)	⊕⊕○○ low
SAEs	-	-	-
Requirement of RRT	44 756 ^e (one study) ²⁷	aOR 0.94 (0.83–1.06)	⊕○○○ very low ^b
All-cause mortality	46 095 ^f (two studies) ^{26,27}	Calvo et al.: aOR 0.81, (0.71–0.93) Mangoni et al.: aOR 0.36 (0.11–1.20)	⊕○○○ very low ^c

Abbreviations: 95% CI, 95% confidence interval; AKI, acute kidney injury; aOR, adjusted odds ratio; OR, odds ratio; RRT, renal replacement therapy; SAEs, serious adverse events; TW, triple whammy.

^aDowngraded one level due to inconsistency. Upgraded one level due to large effect ($OR > 2$).

^bDowngraded one level due to indirectness (only patients with AKI were included in the analysis, not total study population).

^cDowngraded due to inconsistency, imprecision and indirectness (two studies reported mortality only among those with AKI).

^dFrom Mangoni et al. admitted during non-HW periods are included.

^eOnly cases included in this analysis.

^fFrom Mangoni et al. admitted during non-HW periods are included. From Calvo et al. only cases are included.

4 | DISCUSSION

4.1 | Key findings

The results of this systematic review indicate a significantly higher risk of AKI and hospitalization due to AKI with the TW combination, with a low certainty of evidence. Sensitivity analyses that restricted study inclusion to those that used KDIGO's definition of AKI and excluded a study with a high risk of bias yielded similar results.

The two studies^{28,30} that provided information on all-cause mortality showed, although with a very low certainty of evidence, that TW was not associated with a significantly higher risk, even when adjusting for confounding factors. Nevertheless, it was not possible to conduct meta-analysis of this variable since the data available were heterogeneous. Moreover, the likelihood of unknown residual confounders limits the ability to draw firm conclusions. Therefore, the potential effect of TW on all-cause mortality remains open to further prospective studies with larger sample sizes and longer follow-up periods. The results also show no association with the need for RRT, although with very low certainty of evidence, and no data on SAEs were reported in the studies included.

Our findings are clinically relevant for patients, healthcare professionals and decision-makers. The concurrent use of RAASI and diuretics is common in the management of hypertension and heart failure. NSAIDs, which are widely available over the counter, are frequently used by patients without medical supervision. As a result, the combination of these three drug classes, often referred to as the "triple whammy" (TW), occurs frequently in clinical practice. However, it is important to note that not all patients exposed to this combination will develop AKI. The risk of AKI is influenced by multiple factors, including the duration of drug exposure, dosage and individual patient characteristics. These include advanced age, pre-existing CKD, dehydration, hypertension, cardiovascular comorbidities, atherosclerosis, high dietary sodium intake and the use of other nephrotoxic agents. Clinicians should be particularly vigilant when treating patients with these risk factors, ensuring regular monitoring of renal function and reassessing the necessity of continuing all three medications concurrently.

Based on the evidence presented in this review, we recommend that clinicians avoid prescribing this drug combination when safer alternatives are available, especially in high-risk patients. Moreover, patients should be explicitly counselled on the potential renal risks of NSAID use, particularly when they are already receiving RAASI or diuretics. Patient education on the risks of self-medication and the importance of seeking medical advice before taking NSAIDs is essential. Our findings also support the integration of alerts related to this drug combination into electronic clinical decision support systems to enhance prescribing safety. Interprofessional collaboration between physicians and pharmacists is crucial to optimizing pharmacotherapy and minimizing preventable drug-induced kidney injury.

4.2 | Results from other related studies and reviews

Some studies that did not fulfil our inclusion criteria provide information on the use of TW combination and associated risks.^{32–35} Mattioli *et al.*³² conducted a post-hoc analysis based on data from a large Italian active pharmacovigilance database, characterizing AEs related to the exposure to TW leading to emergency department visits and/or hospitalizations, with a focus on the AEs related to AKI. Over a 12-year study period, 80 of more than 60 000 pharmacovigilance reports corresponded to AEs potentially related to TW, and only nine of them had kidney manifestations.³⁰ Another retrospective study by Piekarska *et al.* assessed the rate of TW cases in a community pharmacy setting in Poland, and found 12 TW cases among 14 243 prescriptions over 5 months.³³ Lobo *et al.*, in a cross-sectional study of patients admitted to a general medical ward of a teaching hospital, found higher serum creatinine levels and lower creatinine clearance values in patients with three TW drugs as compared to two, one or none of the TW drugs.⁷

To our knowledge, there are few systematic reviews that examine the association between NSAID exposure and AKI.^{34,35} One of them was conducted in 2017 and included ten studies, and another was conducted in 2014 and included five observational studies. Both reported a significantly higher risk of AKI with NSAID exposure. However, none of them analysed the risk of AKI with the TW exposure.

4.3 | Strength and limitations

This review analyses the effect of TW on AKI and other clinically relevant morbi-mortality outcomes. The review was performed based on a previously registered protocol and following a robust methodology. A broad and updated literature search was performed, including the most relevant databases. Additionally, all the review processes were conducted in parallel by two reviewers.

Our review has several limitations, and thus the findings should be regarded with caution. First, it was not possible to include adjusted data from all the studies in the meta-analysis for AKI, as the included studies provided different adjusted estimators (Dreischulte *et al.*⁸ and Lapi *et al.*¹⁰ reported adjusted RR and Mangoni *et al.*²⁸ adjusted OR), some adjusted data did not correspond to the comparison of interest, or some studies did not provide adjusted results.³¹ However, studies providing adjusted data show similar results in their unadjusted data, so this is not expected to be especially relevant to the results. Furthermore, the meta-analysis of AKI revealed a significant heterogeneity, what might be expected when combining studies with different designs, populations, settings, comparators or follow-up periods. However, the fact that the sensitivity analysis confirms the results for the main variable reinforces the robustness of our results. Also, we acknowledge the potential risk of publication bias in our systematic review, as the possibility exists that studies with non-significant or

negative results may be underreported or unpublished. In addition, meta-analysis of all-cause mortality could not be performed, since available data referred to different study populations, and therefore have different interpretations.

Finally, all the evidence found comes from observational studies, providing an initial lower certainty of the evidence than other studies with more robust designs, such as randomized controlled trials. Obtaining information from clinical trials on this topic is not feasible, and the observational nature of the studies is an inherent limitation when assessing safety issues such as drug–drug interactions. However, well-designed observational studies with large sample sizes that adequately address confounding factors are the highest quality evidence that can be expected for this research question, and this is what future research should focus on to improve knowledge on this area.

5 | CONCLUSION

Evidence of low certainty suggests that TW exposure may be associated with a higher risk of AKI and hospitalization due to AKI. Exposure to the TW combination should be a matter of concern, since it could have important implications for patients. Our review findings should encourage physicians, pharmacists and stakeholders to handle these drugs with caution to improve patient safety. Therefore, vigilance should be strengthened when these drugs are used simultaneously to minimize the risk of developing an avoidable kidney injury and other adverse events.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dulce María Calvo: Formal analysis (lead); writing—original draft (lead); conceptualization (equal); investigation (lead); methodology (equal); review and editing (equal); guarantor (lead). **Luis Carlos Saiz:** Formal analysis (supporting); investigation (supporting); conceptualization (equal); methodology (equal); writing—original draft (supporting); review and editing (equal). **Leire Leache:** Conceptualization (equal); methodology (equal); writing—original draft (supporting); review and editing (equal). **María Concepción Celaya:** Conceptualization (equal); methodology (equal); review and editing (equal). **Marta Gutiérrez-Valencia:** Methodology (equal); writing—original draft (supporting); review and editing (equal).

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors acknowledge M^a del Mar Ubeda and Eukene Ansuategui from Osakidetza (Spain) for the literature searches.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare that they have no competing interests that might have influenced the work reported in this paper.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

All data generated or analysed during this study are included in this published article and the electronic supplementary material (Figures A1, A2, A3, A4).

ORCID

Dulce María Calvo  <https://orcid.org/0000-0002-1811-9099>

Luis Carlos Saiz  <https://orcid.org/0000-0002-9143-5709>

Leire Leache  <https://orcid.org/0000-0003-2272-7086>

María Concepción Celaya  <https://orcid.org/0000-0001-7700-7911>

Marta Gutiérrez-Valencia  <https://orcid.org/0000-0002-3229-6614>

REFERENCES

1. Thomas MC. Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs—the triple whammy. *Med J Aust.* 2000;172(4):184–185.
2. Prieto-García L, Pericacho M, Sancho-Martínez SM, et al. Mechanisms of triple whammy acute kidney injury. *Pharmacol Ther.* 2016;167:132–145. doi:10.1038/s41374-020-0473-9
3. Konijnenbelt-Peters J, van der Heijden C, Ekhart C, Bos J, Bruhn J, Kramers C. Metamizole (dipyrone) as an alternative agent in postoperative analgesia in patients with contraindications for nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pain Pract.* 17(3):402–408. doi:10.1111/papr.12467
4. Carrillo-Torres O, Molina-García R, Rascón-Martínez DM, Díaz-Mendoza A. Answering the question: is metamizole a non-steroidal anti-inflammatory or not? *Rev Mex Anest.* 2019;42(2):98–103.
5. Carracedo AG, Muñano EA, Rojas CJ. Insuficiencia renal aguda. In: *Tratado de geriatría para residentes [internet]*. International Marketing & Communication; 2006:627–637. <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/segg-tratado-01.pdf>
6. Neyra JA, Chawla LS. Acute kidney disease to chronic kidney disease. *Crit Care Clin.* 2021;37(2):453–474. doi:10.1016/j.ccc.2020.11.013
7. Lobo KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function—the ‘triple whammy’. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(2):239–243. doi:10.1111/j.0306-5251.2004.2188.x
8. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of non-steroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2015;88(2):396–403. doi:10.1038/ki.2015.101
9. Kunitzu Y, Isono T, Hira D, Terada T. Chronic effects on kidney function by “triple whammy” combination of renin and angiotensin type inhibitor, diuretic drug and nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Yakugaku Zasshi.* 2019;139(11):1457–1462. doi:10.1248/yakushi.19-00096
10. Lapi F, Azoulay I, Yin H, Suissa S. Risk of acute renal failure due to concurrent use of ace-inhibitors, angiotensin receptors blockers, diuretics and anti-inflammatory drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(suppl. 3):163. doi:10.1002/pds.3324
11. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet.* 2013;382(9887):170–179. doi:10.1016/S0140-6736(2805)2970238-5
12. 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(11):3365–3370. doi:10.1681/ASN.2004090740
13. Vandijck DM, Oeyen S, Decruyenaere JM, Annemans L, Hoste EA. Acute kidney injury, length of stay, and costs in patients hospitalized in the intensive care unit. *Acta Clin Belg.* 2007;62(suppl. 2):341–345. doi:10.1179/acb.2007.077
14. Consulta Interactiva del SNS. Accessed June 14, 2020. <https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/publicoSNS/Comun/Cubo.aspx?IdNodo=23466>
15. Iavecchia L, Cereza García G, Sabaté Gallego M, et al. Insuficiencia renal aguda relacionada con medicamentos en pacientes hospitalizados [Drug-related acute renal failure in hospitalised patients]. *Nefrología.* 2015;35(6):523–532. doi:10.1016/j.nefro.2015.09.007

16. García Camín RM, Cols M, Chevarria JL, et al. Acute kidney injury secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NSAIDs: "the triple whammy". *Nefrología (English Edition)*. 2015;35(2):197-206. doi:10.1016/j.nefro.2015.05.010
17. Calvo Barbado DM, Saiz Fernández LC, Leache Alegría L, Celaya Lecea MC, Gutiérrez-Valencia M. Acute kidney injury associated with "triple whammy" combination: a protocol for a systematic review. *F1000Res*. 2022;11:496. doi:10.12688/f1000research.109987.2
18. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons; 2019.
19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
20. Group KDIGO (KDIGO) AKIW. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1-138.
21. Recommendations. *Acute kidney injury: prevention, detection and management. Guidance*. NICE. Accessed August 31, 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng148/chapter/Recommendations#detecting-acute-kidney-injury>
22. Guideline IH. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2A. In: *International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use*; 1995.
23. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. doi:10.1136/bmj.i4919
24. Oliveras Boté, I. 2018. *Evaluación e incorporació del riesgo de sesgo de estudios no experimentales en revisiones sistemáticas y metaanálisis* [Ph. D. thesis]. Universitat Autònoma de Barcelona; Accessed August 3, 2020. <http://www.tdx.cat/handle/10803/666697>
25. Sanabria AJ, Rigau D, Rotaec R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2015;47(1):48-55. doi:10.1016/j.aprim.2013.12.013
26. Alexander SPH, Fabbro D, Kelly E, et al. The concise guide to PHARMACOLOGY 2023/24: enzymes. *British Journal of Pharmacology*. 2023;180(S2):S289-S373. doi:10.1111/bph.16181
27. Alexander SPH, Christopoulos A, Davenport AP, et al. The concise guide to PHARMACOLOGY 2023/24: G protein-coupled receptors. *British Journal of Pharmacology*. 2023;180(S2):S23-S144. doi:10.1111/bph.16177
28. Mangoni AA, Kholmurodova F, Mayner L, Hakendorf P, Woodman RJ. The concomitant use of diuretics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers (triple whammy), extreme heat, and in-hospital acute kidney injury in older medical patients. *Adv Ther*. 2017;34(11):2534-2541. doi:10.1007/s12325-017-0629-1
29. 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. doi:10.1136/bmj.e8525.7
30. Calvo DM, Saiz LC, Leache L, et al. Effect of the combination of diuretics, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, and non-steroidal anti-inflammatory drugs or metamizole (triple whammy) on hospitalisation due to acute kidney injury: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2023;32(8):898-909. doi:10.1002/pds.5621
31. Bories M, Bacle A, Gilardi H, Le Corre P. Risk of acute kidney injury by initiation of non-steroidal anti-inflammatory drugs in hospitalised patients treated with diuretics and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Eur J Hosp Pharm*. 2022;29(6):359-361. doi:10.1136/ejhp-2020-002550
32. Mattioli I, Bettoli A, Crescioli G, et al. Hospitalisations related to the combination of ACE inhibitors and/or angiotensin receptor blockers with diuretics and NSAIDs: a post hoc analysis on the risks associated with triple whammy. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(2):238.
33. Piekarska M, Swieczkowski D, Hareźlak T, et al. The combination of angiotensin converting enzyme inhibitors, diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs in the routine community pharmacy settings in Poland: the unrecognized problem of "triple whammy". A pilot analysis. *J Health Policy Outcomes Res*. 2018;1:13-19. doi:10.7365/jhpor.2018.1.2
34. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):256. doi:10.1186/s12882-017-0673-8
35. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med*. 2015;26(4):285-291. doi:10.1016/j.ejim.2015.03.008

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Calvo DM, Saiz LC, Leache L, Celaya MC, Gutiérrez-Valencia M. Acute kidney injury and morbi-mortality associated with "triple whammy" combination: Systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2025;1-11. doi:10.1002/bcp.70263

5.2 Resultados sobre el impacto de la exposición a la combinación TW en el riesgo de hospitalización por FRA y otras de variables de morbimortalidad

Artículo 2: Calvo DM, Saiz LC, Leache L, Celaya MC, Gutiérrez-Valencia M, Alonso A, et al. Effect of the combination of diuretics, renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors, and non-steroidal anti-inflammatory drugs or metamizole (triple whammy) on hospitalisation due to acute kidney injury: A nested case–control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2023;32(8):898– 909. DOI: 10.1002/pds.5621

Effect of the combination of diuretics, renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors, and non-steroidal anti-inflammatory drugs or metamizole (triple whammy) on hospitalisation due to acute kidney injury: A nested case–control study

Dulce Maria Calvo¹ | Luis Carlos Saiz² | Leire Leache² |
Maria Concepción Celaya³ | Marta Gutiérrez-Valencia² | Alvaro Alonso⁴ |
Juan Erviti² | Natalia Alzueta³ | Amaya Echeverría³ | Javier Garjón³ |
Carmen Fontela⁵ | Lorea Sanz⁶ | Maria Teresa Acín³ |
Maria Loreto Fernández⁷ | Nerea Gómez⁷

¹Autonomous University of Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

²Unit of Innovation and Organization, Navarre Health Service, Navarra Health Research Institute (IdiSNA), Pamplona, Spain

³Subdirectorate of Pharmacy and Health Benefits, Navarre Health Service, Navarra Health Research Institute (IdiSNA), Pamplona, Spain

⁴Department of Epidemiology, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, Georgia, USA

⁵Pharmacy Service, Donostia University Hospital, OSI Donostialdea, Osakidetza, San Sebastián, Spain

⁶Subdirectorate of Pharmacy and Health Benefits, Navarre Health Service, Pamplona, Spain

⁷Nephrology Service, Navarre University Hospital, Navarre Health Service, Navarra Health Research Institute (IdiSNA), Pamplona, Spain

Correspondence

Leire Leache, Unit of Innovation and Organization, Navarre Health Service, Tudela street 20, first floor, Pamplona, Spain. 31003
Email: lleachea@navarra.es

Funding information

European Regional Development Fund; Gobierno de Navarra

Abstract

Purpose: Concomitant use of diuretics, renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) inhibitors, and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or metamizole, known as ‘triple whammy’ (TW), has been associated with an increased risk of acute kidney injury (AKI). Nevertheless, there is still uncertainty on its impact in hospitalisation and mortality. The aim of the study was to analyse the association between exposure to TW and the risk of hospitalisation for AKI, all-cause mortality and the need for renal replacement therapy (RRT).

Methods: A case–control study nested in a cohort of adults exposed to at least one diuretic or RAAS inhibitor between 2009 and 2018 was carried out within the Pharmacoepidemiological Research Database for Public Health Systems (BIFAP). Patients hospitalised for AKI between 2010 and 2018 (cases) were matched with up to 10 patients of the same age, sex and region of Spain who had not been hospitalised for AKI as of the date of hospitalisation for AKI of the matching case (controls). The association between TW exposure versus non-exposure to TW and outcome variables was analysed using logistic regression models.

Results: A total of 480 537 participants (44 756 cases and 435 781 controls) were included (mean age: 79 years). The risk of hospitalisation for AKI was significantly higher amongst those exposed to TW [adjusted odds ratio (aOR) 1.36, 95% confidence interval (95%CI) 1.32–1.40], being higher with current (aOR 1.60, 95%CI 1.52–1.69) and prolonged exposure (aOR 1.65, 95%CI 1.55–1.75). No significant association was found with the need of RRT. Unexpectedly, mortality was lower in those exposed to TW (aOR 0.81, 95%CI 0.71–0.93), which may be influenced by other causes.

Conclusion: Vigilance should be increased when diuretics, RAAS inhibitors, and NSAIDs or metamizole are used concomitantly, especially in patients at risk such as elderly patients.

KEYWORDS

acute kidney injury, antihypertensives, diuretics, metamizole, non-steroidal anti-inflammatory agents, safety, triple whammy

Key Points

- The concomitant administration of diuretics, antihypertensives, and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or metamizole, known as 'triple whammy' (TW), has been associated with the development of acute kidney injury (AKI) based on their pharmacological mechanisms.
- Exposure to TW is associated with an increased risk of hospitalisation due to AKI, being the risk higher with the current and prolonged exposure.
- The exposure to metamizole as part of the TW combination is associated to a higher risk of hospitalisation due to AKI.
- Case-control studies based in large validated epidemiological databases are highly useful to explore drug safety issues.
- This is the first pharmacoepidemiological study including most of the regions in Spain to analyse the effect of metamizole as part of the TW in the risk of developing AKI.

Plain Language Summary

Many patients are treated simultaneously with diuretics, antihypertensives and pain medication, which is known as 'triple whammy'. According to some research, this combination can cause acute kidney injury (AKI). The study looked at the likelihood of AKI in patients treated with this combination. The study gathered information on adult people treated with at least one diuretic or antihypertensive between 2009 and 2018 who were registered in a pharmacoepidemiological database available in Spain (BIFAP). Patients who suffered a hospitalisation due to AKI between 2010 and 2018 were referred to as 'cases', and they were compared to up to 10 people per case ('controls'). The study included 480 537 participants (44 756 cases and 435 781 controls; mean age: 79 years). The patients treated with the TW combination have a 36% higher risk of suffering a hospitalisation due to AKI compared to those not exposed to TW. We obtained the same results in people >75 years. Being exposed to TW did not lead to the need of dialysis. The study concludes that treating simultaneously with diuretics, antihypertensives and pain medication is associated to a higher risk of being hospitalised for AKI.

1 | INTRODUCTION

Acute kidney injury (AKI) is described as an abrupt rise in serum creatinine and/or a decrease in diuresis rate.¹ AKI favours the development of chronic kidney disease and cardiovascular events, which can ultimately contribute to a lower quality of life and an increased mortality risk.^{2,3}

The prevalence of AKI is variable (<1%–66%),⁴ which may be due to differences in diagnostic criteria and characteristics of studied populations, amongst other factors. It is estimated that 13.3 million people worldwide suffer from AKI every year.⁵ Mortality associated to AKI is approximately 24% in adults,⁶ being even higher in critically ill patients.⁷ AKI also leads to an increase in hospital stay and resource consumption.^{8,9}

The concomitant treatment with diuretics, antihypertensives that inhibit the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) [Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI), Angiotensin II Receptor Blockers (ARB) or aliskiren], and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or metamizole, described as 'triple whammy' (TW) combination, has been associated to the development of AKI.¹⁰ A retrospective study from the United Kingdom found that TW was associated with a 31% increased risk of AKI, the risk being highest (82%) in the first 30 days.¹¹ Other retrospective study conducted in a Spanish hospital reported an incidence of AKI of 8.82 cases per 1000 patients [95% confidence interval (95%CI) 4.48–17.31 per 1000 patients] exposed to TW per year.¹²

Many of the studies that analysed the effects of the TW combination contain data from a single hospital or region in Spain.^{12,13} However, the current study incorporates data from the majority of the

regions in Spain. This strategy allows us to have a far bigger sample size than in previous published studies, and thus resulting in more precise estimates of association, ability to explore subgroups, and, eventually, stronger evidence for this association.

Metamizole (also known as dipyrone) is one of the most widely used analgesics in Spain, having been prescribed to more than 11% of the population during 2021.¹⁴ Nevertheless, it is not authorised in many countries due to serious side effects such as agranulocytosis. Although its mechanism of action has not been completely understood, it seems to interfere with prostaglandin synthesis via inhibition of cyclooxygenases.¹⁵ Prostaglandins have a vasodilator effect, and substances suppressing their synthesis, such as NSAIDs, show a nephrotoxic potential.¹⁵ To date, data on metamizole's safety are insufficient, but given the pathophysiological rationale, its potential kidney side effects cannot be ruled out. Some studies conducted in critically ill patients have shown that metamizole induces a decrease in urine output and a dose-dependent increase in the incidence of AKI.¹⁵⁻¹⁷

To date there have been no population studies conducted to investigate the risk of AKI related to metamizole when taken in conjunction with diuretics and antihypertensive drugs, and this study provides evidence on this issue.

The objective of the study is to analyse the association between the exposure to the TW combination and the risk of hospitalisation due to AKI. Secondly, we will assess (a) the risk with the TW that contains metamizole and the risk with the TW that includes NSAIDs using the non-exposure to TW as reference; (b) the risk of hospitalisation due to AKI according to the moment and length of the TW exposure and (c) the need for renal replacement therapy (RRT) and all-

cause mortality during hospitalisation between people exposed versus those not exposed to TW.

2 | METHODS

2.1 | Study design and source of data

A population-based case-control study nested in a cohort was carried out (Figure 1). This design was chosen due to the low incidence of hospitalisation due to AKI. Data for the study was extracted from the Spanish Pharmacoepidemiological Research Database for Public Health Systems (BIFAP).^{14,18} It is a consolidated and continuously updated database managed by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices, which currently includes demographic, clinical and drug prescription data of more than 20 million people in Spain.¹⁴ The quality of the information included in the database is verified through established internal validation processes carried out by the database managers, and has been ascertained through several studies.^{14,18}

2.2 | Study cohort and follow-up

The cohort consisted of adults with at least one prescription of a diuretic or a RAAS inhibitor (ACEI, ARB or aliskiren) between 01/01/2009–31/12/2018. The date of the first prescription of any of these drugs was considered as the date of the cohort entry. Subjects had to be at least 18 years old at cohort entry and had to have at least

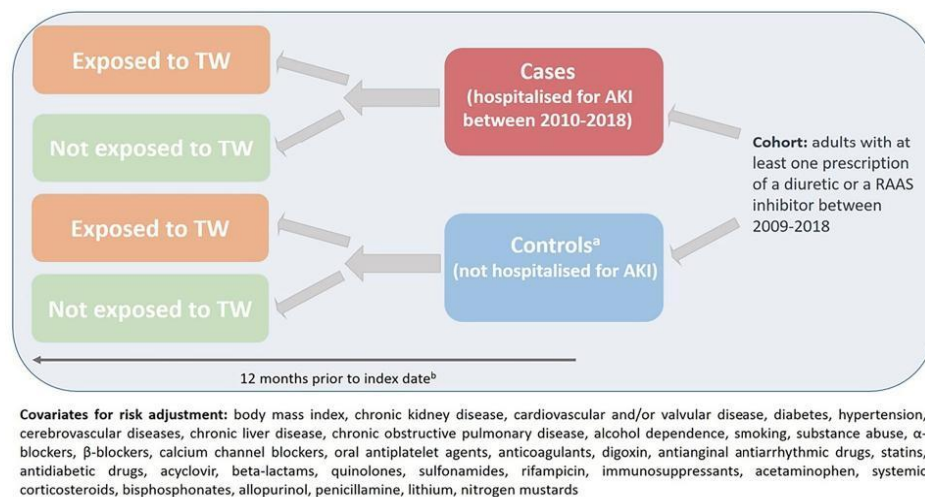


FIGURE 1 Study design and criteria. AKI, acute kidney injury; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; TW, triple whammy. ^aPatients who were not hospitalised for AKI on the index date corresponding to their matching case. Each control had to be of the same age, sex, region of Spain and calendar year of registration in BIFAP as the corresponding case. ^bIndex date corresponds to the date of the first hospitalisation for AKI during the follow-up for the cases, and to the date of the first hospitalisation for AKI of their matching case for the controls.

one year of follow-up in BIFAP prior to cohort entry. Patients with a history of cancer, except for basal cell carcinoma, were excluded.

All the subjects were followed-up until the first hospitalisation due to AKI during the study period (1 January 2010 to 31 December 2018), the occurrence of cancer (except for basal cell carcinoma), death from any cause, loss to follow-up, or study termination (31 December 2018), whichever occurred first.

Patients suffering hospitalisation due to AKI during the study period were considered potential cases. Each case was matched with up to 10 randomly selected controls. Controls corresponded to patients who were not hospitalised for AKI on the index date corresponding to their matching case (Figure 1). Each control had to be of the same age, sex, region of Spain, and calendar year of registration in BIFAP as the corresponding case. Also, a control could not be subsequently a case, as its follow-up ended on the date index of its matching case.

A validation of the potential cases was carried out. After validating the medical records of a randomly selected sample of 450 potential cases (out of the 44 757 potential cases identified), only one was considered not a true case (positive predictive value: 99.8%), being excluded from the study cohort together with its matching controls. Given the high validity of the AKI definition, no further adjudication was considered necessary.

2.3 | Definition of the main event

The first hospitalisation due to AKI during the follow-up period constituted the main event, this date being considered the index date. The Ninth and Tenth Revisions of the International Classification of Diseases (ICD-9 and ICD-10) were used to identify cases of hospitalisation in which AKI figured as the primary or secondary hospitalisation diagnosis (Table S1). Hospitalisation diagnoses are registered at hospital discharge and checked by qualified professionals before being integrated in information systems.

2.4 | Exposure to triple whammy (TW)

The exposure referred to the period of time covered by drug prescriptions. The duration of a drug prescription was considered to

be 30 days unless specifically stated. A treatment course of a drug was considered continuous when there was a gap of no more than 60 days between the last day of a prescription and the first day of a subsequent prescription of the same drug.

The TW combination consisted of the simultaneous prescription of at least one drug from each of the following drug classes at any moment during the 12 months prior to the index date: (a) diuretics, (b) RAAS inhibitors (ACEI, ARB or aliskiren) and (c) NSAIDs or metformin (Figure 2 and Table S2).

According to the moment of TW exposure, subjects were classified into three categories: 'current TW user' (exposed to TW in the 30 days prior to the index date), 'recent TW user' (exposed to TW between 31 days and 3 months before the index date), and 'past TW user' (exposed to TW more than 3 months and up to 12 months before the index date) (Figure 3).

'Continuous duration of TW' was defined as the number of days exposed to TW continuously without a gap of more than 30 days (Figure 4); and 'cumulative duration of TW' according to the total number of days exposed to TW, whether continuous or not, during the year prior to the index date.

'Patients not exposed to TW' were patients who did not have a simultaneous prescription of at least one drug from each of the three classes [(a) diuretics, (b) RAAS inhibitors and (c) NSAIDs or metformin] at any time in the 12 months prior to the index date. These patients could have had prescriptions of drugs from these classes in the 12 months prior to the index date, but not at least one drug from each of the three classes prescribed simultaneously.

2.5 | Data analysis

Baseline characteristics were compared between cases and controls. The main analysis compared the risk of hospitalisation due to AKI amongst people exposed to TW (including current, recent and past use of TW) versus those not exposed to TW at any time during the 12 months prior to the index date. In addition, the risk of hospitalisation due to AKI was analysed separately with (a) the TW including metformin and (b) the TW including a NSAID, using patients not exposed to TW as reference. The risk of hospitalisation due to AKI

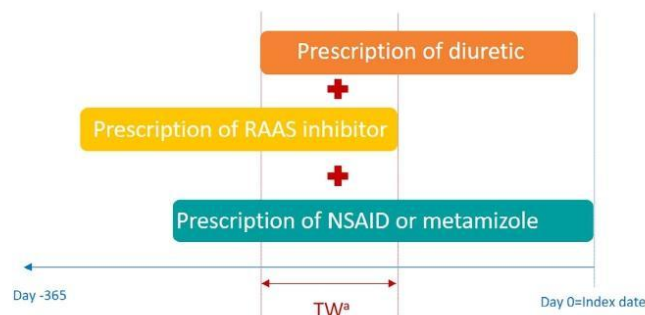


FIGURE 2 Description of the triple whammy combination. NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; TW, triple whammy. ^aTW: simultaneous prescription of at least one drug from each of the following drug classes at any moment during the 12 months prior to the index date: (a) diuretics, (b) RAAS inhibitors [angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI), Angiotensin II Receptor Blockers (ARB), or aliskiren], and (c) NSAIDs or metformin.

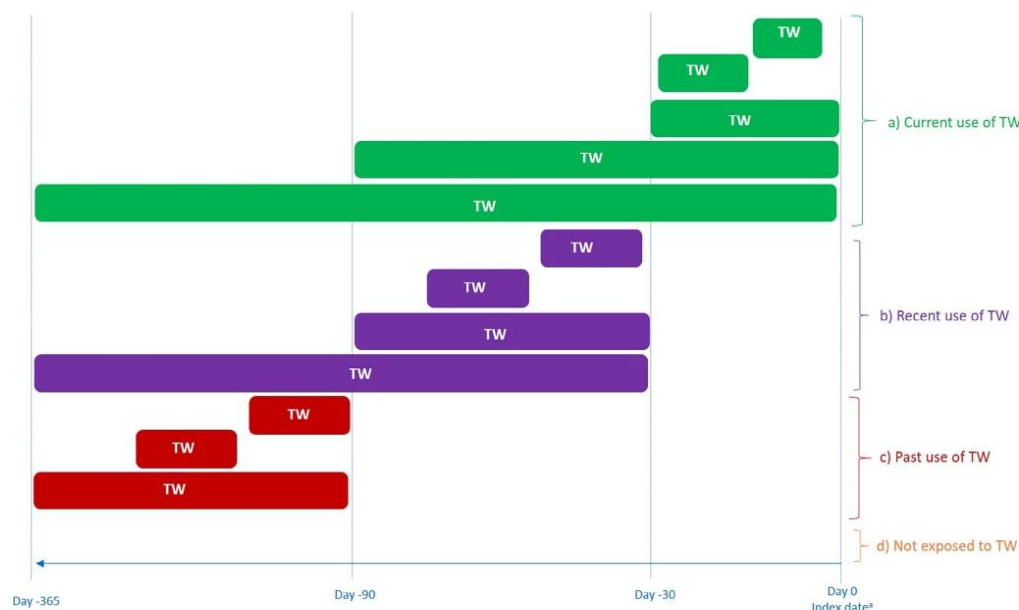


FIGURE 3 Examples of different situations according to the moment of exposure to triple whammy (both for cases and controls). TW: triple whammy. ^aIndex date corresponds to the date of the first hospitalisation for AKI during the follow-up for the cases, and to the date of the first hospitalisation for AKI of their matching case for the controls. (a) Represents the 'current use' of TW, in which the exposure to TW occurs in the 30 days prior to the index date. (b) Represents the 'recent use' of TW, in which the exposure to TW occurs between 31 days and 3 months before the index date. (c) Represents the 'past use' of TW, in which the exposure to TW occurs more than 3 months and up to 12 months before the index date. (d) Represents patients not exposed to TW in the 12 months prior to the index date.

according to the moment of TW exposure and to its duration was also determined.

With regard to the cases, the requirement of RRT (Table S3) and all-cause mortality during hospitalisation was compared amongst those patients exposed to TW and those non-exposed to TW.

A subgroup analysis of the risk of hospitalisation due to AKI in patients older than 75 years, and a sensitivity analysis restricting to cases in which AKI figured as the primary hospitalisation diagnosis were conducted.

We also evaluated the risk of hospitalisation due to AKI according to the type and the number of TW drugs used simultaneously. An additional analysis of the risk of hospitalisation due to AKI was carried out separating (a) the TW including aliskiren as RAAS inhibitor, and (b) the TW including a RAAS inhibitor different from aliskiren (ACEI or ARB), compared to patients not exposed to TW.

In addition, the risk of hospitalisation due to AKI, RRT and all-cause mortality during hospitalisation with the exposure to metformin versus non-exposure to metformin in patients without prescriptions of diuretics, RAAS inhibitors, or NSAIDs in the 12 months prior to the index date were analysed.

The association between the exposure to TW or its components and the outcome variables was analysed using unadjusted and

adjusted models. Adjusted results were estimated using multivariable conditional logistic regression models that incorporated relevant patients' comorbidities and exposure to drugs that can affect kidney function in the 12 months prior to the index date. Results were presented as Odds ratio (OR) and adjusted OR (aOR), with their 95%CI. SAS software was used for data analysis.

The study protocol was registered in the European Network of Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) (EUPAS35832). The protocol of the study has been published elsewhere.¹⁹

3 | RESULTS

3.1 | Description of the study cohort

The study cohort consisted of 480 537 participants (44 756 cases and 435 781 controls). The mean follow-up of the cohort was 89 (standard deviation 44) months. Table 1 shows the characteristics of the study cohort. A 51.4% were women, and the mean age at index date was 79 years. Comorbidities such as chronic kidney disease (30.5% in cases vs. 9.1% in controls), cardiac and/or valvular disease (59.7% vs. 36.4%), diabetes mellitus (39.3% vs. 25.3%), cerebrovascular

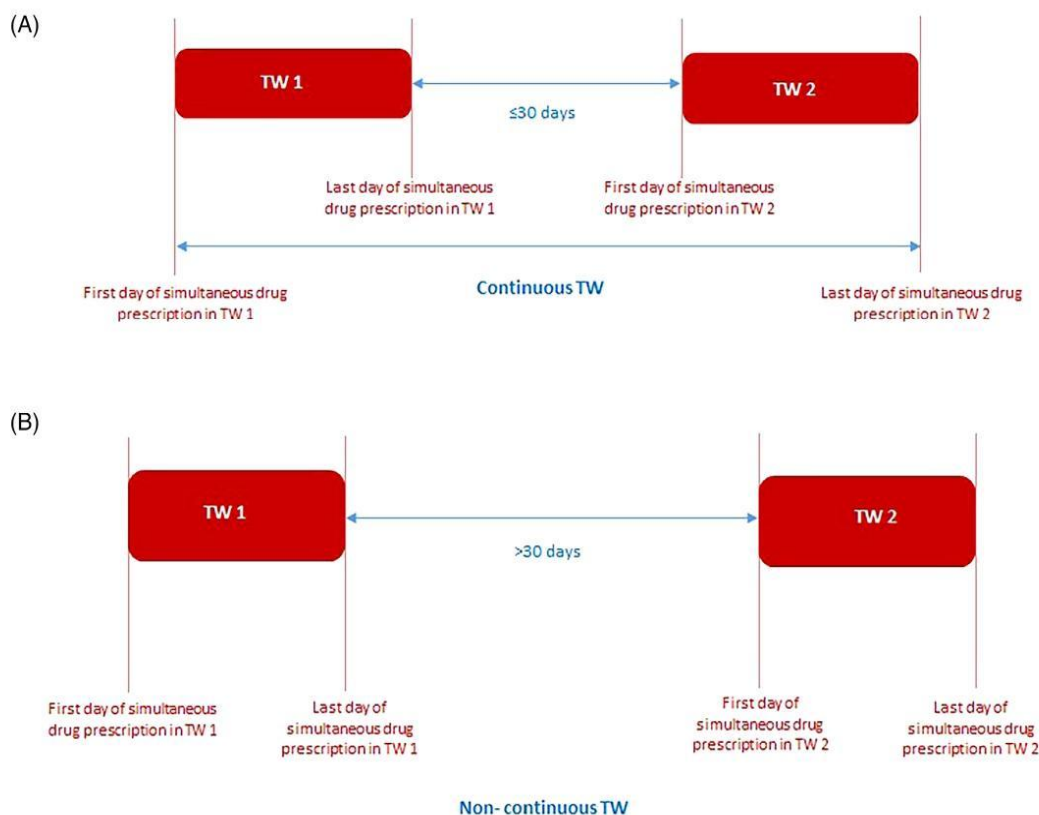


FIGURE 4 Continuous and non-continuous triple whammy. TW: triple whammy. (a) Represents a continuous TW, in which there may be a gap of up to 30 days between TW1 and TW2. (b) Represents a non-continuous TW, in which there is a gap of more than 30 days between TW1 and TW2.

diseases (14.7% vs. 9.4%), chronic liver disease (3.6% vs. 1.1%), chronic obstructive pulmonary disease (18.2% vs. 9.8%) or alcoholism (8.7% vs. 3.7%) were more frequent in cases than in controls. Additionally, exposure to nephrotoxic drugs was in general higher in the cases, although NSAIDs were more frequently prescribed in controls (28.5% vs. 26.4%).

3.2 | Primary and secondary analyses

Table 2 presents the results of the primary analysis. The risk of hospitalisation due to AKI was significantly higher amongst people exposed to TW compared to those not exposed to TW (aOR 1.36, 95%CI 1.32–1.40), evident with both the TW including NSAID (aOR 1.25, 95%CI 1.21–1.29) and with the TW including metimazole (aOR 1.45, 95%CI 1.40–1.51) (p-value for interaction <0.0001). The hospitalisation risk increased the closer in time the exposure to TW was (aOR for current TW users: 1.60, 95%CI 1.52–1.69; aOR for recent TW users: 1.43, 95%CI 1.37–1.50; aOR for past users: 1.20, 95%CI 1.16–

1.25), also with longer continuous durations (aOR for patients with TW >9 months and ≤12 months: 1.66, 95%CI 1.56–1.76; aOR for patients with TW >6 months and ≤9 months: 1.48, 95%CI 1.36–1.60; aOR for patients with TW >3 months and ≤6 months: 1.32, 95%CI 1.24–1.41; aOR for patients with TW ≤3 months: 1.27, 95%CI 1.22–1.32) and longer cumulative durations (aOR for patients with TW >9 months and ≤12 months: 1.65, 95%CI 1.55–1.75; aOR for patients with TW >6 months and ≤9 months: 1.42, 95%CI 1.32–1.52; aOR for patients with TW >3 months and ≤6 months: 1.34, 95%CI 1.26–1.43; aOR for patients with TW ≤3 months: 1.27, 95%CI 1.22–1.31), being statistically significant in all the cases as compared to patients not exposed to TW in the 12 months prior to the index date (Table 2).

There were no significant differences between those cases exposed to TW and those cases not exposed to TW concerning the requirement of RRT during hospitalisation (aOR 0.94, 95%CI 0.83–1.06) (Table 3). All-cause mortality during hospitalisation was lower in those cases exposed to TW as compared to cases not exposed to TW (aOR 0.81, 95%CI 0.71–0.93) (Table 3).

TABLE 1 Baseline characteristics of cases and controls.

Variable	Cases	Controls
N	44 756	435 781
Age (years), mean (SD)	79.8 (11.2)	79.5 (11.2)
Sex, n females (%)	22 846 (51.1%)	224 259 (51.5%)
Body mass index (kg/m ²), n (%)		
≤19.9	697 (1.6)	5549 (1.3)
20.0–24.9	6366 (14.2)	61 207 (14.1)
25.0–29.9	13 040 (29.1)	146 738 (33.7)
30.0–34.9	9095 (20.3)	87 889 (20.2)
≥35	4754 (10.6)	30 532 (7.0)
Not available	10 804 (24.1)	103 866 (23.8)
Follow-up (months), mean (SD)	90 (44)	89 (44)
Comorbidities, n (%)		
Chronic kidney disease	13 662 (30.5%)	39 548 (9.1%)
Cardiac and/or valvular diseases ^a	26 731 (59.7%)	158 573 (36.4%)
Diabetes	17 601 (39.3%)	110 159 (25.3%)
Hypertension	39 626 (88.5%)	380 138 (87.2%)
Cerebrovascular diseases ^b	6559 (14.7%)	41 028 (9.4%)
Chronic liver disease	1620 (3.6%)	4598 (1.1%)
Chronic obstructive pulmonary disease	8130 (18.2%)	42 555 (9.8%)
Alcoholism	3906 (8.7%)	16 047 (3.7%)
Smoking		
Never smoker	15 297 (34.2%)	152 686 (35.0%)
Former smoker	3064 (6.9%)	24 866 (5.7%)
Current smoker	5239 (11.7%)	42 551 (9.8%)
Missing	21 156 (47.3%)	215 678 (49.5%)
Substance abuse	153 (0.3%)	527 (0.1%)
Drug exposure in the 12 months prior to the index date, n (%)		
Diuretics	35 739 (79.9%)	273 274 (62.7%)
Antihypertensives that inhibit the renin-angiotensin-aldosterone system	33 763 (75.4%)	317 347 (72.8%)
NSAIDs	11 791 (26.4%)	124 369 (28.5%)
Metamizole	10 787 (24.1%)	74 134 (17.0%)
α-blockers	2757 (6.2%)	13 679 (3.1%)
β-blockers	14 597 (32.6%)	85 115 (19.5%)
Calcium channel blockers	13 859 (31.0%)	105 456 (24.2%)
Oral antiplatelet agents	17 578 (39.3%)	130 671 (30.0%)
Anticoagulants	14 406 (32.2%)	73 793 (16.9%)
Digoxin	3478 (7.8%)	17 144 (3.9%)
Antianginal antiarrhythmic drugs	10 749 (24.0%)	58 305 (13.4%)
Statins	19 914 (44.5%)	175 145 (40.2%)
Antidiabetic drugs	15 752 (35.2%)	92 898 (21.3%)
Acyclovir	130 (0.3%)	926 (0.2%)
Beta-lactams	14 150 (31.6%)	94 491 (21.7%)
Quinolones	11 232 (25.1%)	57 980 (13.3%)
Sulfonamides	1222 (2.7%)	4207 (1.0%)
Rifampicin	74 (0.2%)	327 (0.1%)
Immunosuppressants	1020 (2.3%)	1876 (0.4%)

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Variable	Cases	Controls
Acetaminophen	24 377 (54.5%)	207 819 (47.7%)
Systemic corticosteroids	7358 (16.4%)	36 261 (8.3%)
Bisphosphonates	1772 (4.0%)	17 593 (4.0%)
Allopurinol	9232 (20.6%)	39 579 (9.1%)
Penicillamine	<5 (N/A)	8 (<0.1%)
Lithium	98 (0.2%)	280 (0.1%)
Nitrogen mustards	30 (0.1%)	58 (<0.1%)

Abbreviations: NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; N/A, not applicable; SD, standard deviation.

^aHeart failure, ischemic myocardopathy (including acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, angor pectoris), cardiac valvulopathy, arrhythmia, atrial fibrillation and/or auricular flutter, congenital cardiovascular disorders.

^bStroke (ischemic stroke, hemorrhagic stroke, unspecified stroke) and other cerebrovascular diseases.

TABLE 2 Association between exposure to the triple whammy (TW) combination and the risk of hospitalisation due to acute kidney injury (AKI).

	Cases (n = 44 756), n (%)	Controls (n = 435 781), n (%)	OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI) ^a
Patients not exposed to TW ^b	36 334 (81.2)	379 126 (87.0)	1 (Ref.)	1 (Ref.)
TW including metamizole or NSAID	8422 (18.8)	56 655 (13.0)	1.59 (1.55, 1.63)	1.36 (1.32, 1.40)
TW including metamizole	4510	23 737	2.00 (1.94, 2.07)	1.45 (1.40, 1.51) ^c
TW including NSAID	5070	39 903	1.30 (1.26, 1.34)	1.25 (1.21, 1.29) ^c
<i>According to the moment of exposure to TW^d</i>				
Patients not exposed to TW ^b	36 334 (81.2)	379 126 (87.0)	1 (Ref.)	1 (Ref.)
Current TW users	1964 (4.4)	12 210 (2.8)	1.72 (1.63, 1.80)	1.60 (1.52, 1.69)
Recent TW users	2758 (6.2)	17 644 (4.1)	1.68 (1.61, 1.75)	1.43 (1.37, 1.50)
Past TW users	3700 (8.3)	26 801 (6.2)	1.48 (1.42, 1.53)	1.20 (1.16, 1.25)
<i>According to the duration of exposure to TW^d</i>				
Continuous duration of TW				
Patients not exposed to TW ^b	36 334 (81.2)	379 126 (87.0)	1 (Ref.)	1 (Ref.)
Patients with TW ≤3 months	4681 (10.5)	33 119 (7.6)	1.51 (1.46, 1.56)	1.27 (1.22, 1.32)
Patients with TW >3 and ≤6 months	1412 (3.2)	9527 (2.2)	1.59 (1.50, 1.68)	1.32 (1.24, 1.41)
Patients with TW >6 and ≤9 months	826 (1.9)	4925 (1.1)	1.79 (1.66, 1.93)	1.48 (1.36, 1.60)
Patients with TW >9 and ≤12 months	1503 (3.4)	9084 (2.1)	1.78 (1.68, 1.88)	1.66 (1.56, 1.76)
Cumulative duration of TW				
Patients not exposed to TW ^b	36 334 (81.2)	379 126 (87.0)	1 (Ref.)	1 (Ref.)
Patients with TW ≤3 months	4284 (9.6)	30 343 (7.0)	1.51 (1.46, 1.56)	1.27 (1.22, 1.31)
Patients with TW >3 and ≤6 months	1478 (3.3)	9798 (2.3)	1.62 (1.53, 1.71)	1.34 (1.26, 1.43)
Patients with TW >6 and ≤9 months	1112 (2.5)	7075 (1.6)	1.68 (1.58, 1.79)	1.42 (1.32, 1.52)
Patients with TW >9 and ≤12 months	1548 (3.5)	9439 (2.2)	1.76 (1.69, 1.86)	1.65 (1.55, 1.75)

Abbreviations: 95%CI, 95% confidence interval; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; OR, Odds ratio; TW, triple whammy;

^aAdjusted for body mass index category, chronic kidney disease, cardiovascular and/or valvular disease, diabetes, hypertension, cerebrovascular diseases, chronic liver disease, chronic obstructive pulmonary disease, alcohol dependence, smoking, substance abuse, and exposure to the following drugs in the 12 months prior to the index date: α-blockers, β-blockers, calcium channel blockers, oral antiplatelet agents, anticoagulants, digoxin, antianginal antiarrhythmic drugs, statins, antidiabetic drugs, acyclovir, beta-lactams, quinolones, sulfonamides, rifampicin, immunosuppressants, acetaminophen, systemic corticosteroids, bisphosphonates, allopurinol, penicillamine, lithium, nitrogen mustards.

^bPatients without simultaneous prescriptions of at least one drug from each of the following drug classes at any moment during the 12 months prior to the index date: (a) diuretics, (b) RAAS inhibitors (ACEI, ARB or aliskiren) and (c) NSAID or metamizole.

^cp-value for interaction <0.0001.

^dConsidering TW including metamizole or NSAID.

TABLE 3 Requirement of renal replacement therapy (RRT) and all-cause mortality amongst the cases exposed to TW and the cases not exposed to TW.

	Requirement of RRT during hospitalisation due to AKI		OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI) ^a
	No, n (%)	Yes, n (%)		
Patients not exposed to TW ^b	34 634 (95.3)	1700 (4.7)	1 (Ref.)	1 (Ref.)
TW ^c	8074 (95.9)	348 (4.1)	0.88 (0.78, 0.99)	0.94 (0.83, 1.06)
	Mortality during hospitalisation due to AKI		OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI) ^a
	No, n (%)	Yes, n (%)		
Patients not exposed to TW ^b	34 758 (95.7)	1576 (4.3)	1 (Ref.)	1 (Ref.)
TW ^c	8148 (96.7)	274 (3.3)	0.74 (0.65, 0.85)	0.81 (0.71, 0.93)

Abbreviations: 95%CI, 95% confidence interval; AKI, acute kidney injury; OR, Odds ratio; TW, triple whammy.

^aAdjusted for body mass index category, chronic kidney disease, cardiovascular and/or valvular disease, diabetes, hypertension, cerebrovascular diseases, chronic liver disease, chronic obstructive pulmonary disease, alcohol dependence, smoking, substance abuse, and exposure to the following drugs in the 12 months prior to the index date: α -blockers, β -blockers, calcium channel blockers, oral antiplatelet agents, anticoagulants, digoxin, antianginal antiarrhythmic drugs, statins, antidiabetic drugs, acyclovir, beta-lactams, quinolones, sulfonamides, rifampicin, immunosuppressants, acetaminophen, systemic corticosteroids, bisphosphonates, allopurinol, penicillamine, lithium, nitrogen mustards.

^bPatients without simultaneous prescriptions of at least one drug from each of the following drug classes at any moment during the 12 months prior to the index date: (a) diuretics, (b) RAAS inhibitors (ACEI, ARB or aliskiren) and (c) NSAIDs or metamizole.

^cConsidering TW including metamizole or NSAID.

TABLE 4 Subgroup analysis in cases and controls of >75 years.

	Cases > 75 years (n = 32 629), n (%)	Controls > 75 years (n = 314 558), n (%)	OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI) ^a
Patients not exposed to TW ^b	26 343 (80.7%)	272 498 (86.6%)	1 (Ref.)	1 (Ref.)
TW including metamizole or NSAID	6286 (19.3%)	42 060 (13.4%)	1.59 (1.55, 1.64)	1.37 (1.32, 1.41)
TW including metamizole	3544	19 594	1.90 (1.82, 1.97)	1.44 (1.38, 1.50) ^c
TW including NSAID	3558	27 733	1.30 (1.25, 1.35)	1.25 (1.20, 1.30) ^c

Abbreviations: 95%CI, 95% confidence interval; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; OR, Odds ratio; TW, triple whammy.

^aAdjusted for body mass index category, chronic kidney disease, cardiovascular and/or valvular disease, diabetes, hypertension, cerebrovascular diseases, chronic liver disease, chronic obstructive pulmonary disease, alcohol dependence, smoking, substance abuse, and exposure to the following drugs in the 12 months prior to the index date: α -blockers, β -blockers, calcium channel blockers, oral antiplatelet agents, anticoagulants, digoxin, antianginal antiarrhythmic drugs, statins, antidiabetic drugs, acyclovir, beta-lactams, quinolones, sulfonamides, rifampicin, immunosuppressants, acetaminophen, systemic corticosteroids, bisphosphonates, allopurinol, penicillamine, lithium, nitrogen mustards.

^bPatients without simultaneous prescriptions of at least one drug from each of the following drug classes at any moment during the 12 months prior to the index date: (a) diuretics, (b) RAAS inhibitors (ACEI, ARB or aliskiren) and (c) NSAIDs or metamizole.

^cp-value for interaction <0.0001.

3.3 | Subgroup analysis in participants over 75 years

In the subgroup of patients >75 years, the adjusted risk of hospitalisation due to AKI was consistent with main analyses, being significantly higher amongst people exposed to TW compared to those not exposed to TW (aOR 1.37, 95%CI 1.32–1.41) (Table 4). The magnitude of the risk was higher for the TW combination that included metamizole (aOR 1.44, 95%CI 1.38–1.50) than for the TW that included NSAID (aOR 1.25, 95%CI 1.20–1.30) (p-value for interaction <0.0001).

3.4 | Sensitivity analyses

Similarly, when the analysis was restricted to the 4866 cases in which AKI was recorded as the primary hospitalisation diagnosis and their

corresponding controls (n = 47 430), the adjusted risk of hospitalisation due to AKI was higher in patients exposed to TW as compared to those non-exposed to TW (aOR 1.58, 95%CI 1.46–1.72) (Table S4). The risk was higher with both the TW that included metamizole (aOR 1.57, 95%CI 1.40–1.77) and the TW that included NSAID (aOR 1.47, 95%CI 1.33–1.62) (p-value for interaction: 0.40).

3.5 | Analysis according to the type and the number of the TW drugs

All the three drug classes that compose the TW combination showed an increased risk of hospitalisation due to AKI when compared to no prescription of diuretics nor RAAS inhibitors in the 12 months prior to the index date, which was higher when used in combination (aOR for TW: 1.83, 95%CI 1.74–1.92; aOR for the simultaneous combination

of diuretics plus RAAS inhibitors: 1.62, 95%CI 1.55–1.70; aOR for the simultaneous combination of diuretics or RAAS inhibitors plus NSAID/metamizol: 1.21, 95%CI 1.14–1.27; aOR for diuretics or RAAS inhibitors alone: 1.10, 95%CI 1.05–1.16) (Table S5).

The risk of being hospitalised due to AKI also increased as more TW drugs were used simultaneously as compared to no prescription of any of the TW drugs in the 12 months prior to the index date (aOR for the simultaneous prescription of three drugs from three different classes: 1.81, 95%CI 1.72–1.92; aOR for the simultaneous prescription of two drugs from two different classes: 1.51, 95%CI 1.43–1.58; aOR for the prescription of one drug: 1.09, 95%CI 1.04–1.15) (Table S6).

The risk of hospitalisation due to AKI was significantly higher with both the TW including aliskiren as RAAS inhibitor and the TW including a RAAS inhibitor different from aliskiren (ACEI or ARB) as compared to patients not exposed to TW (aOR 1.45, 95%CI 1.10–1.91; aOR 1.36, 95%CI 1.32–1.40, respectively) (Table S7). In patients without prescriptions of diuretics, RAAS inhibitors, or NSAIDs at any moment during the 12 months prior to the index date, exposure to metamizole was not associated with a significant increase in hospitalisation due to AKI, RRT, or all-cause mortality during hospitalisation as compared to non-exposure to metamizole (Tables S8 and S9).

4 | DISCUSSION

This is the largest study so far analysing the association between the exposure to TW and the risk of suffering hospitalisation due to AKI. The cohort included 480 537 people from most of the regions of Spain, with a mean follow-up of more than 7 years.

The TW combination was found to be associated with an increased risk of hospitalisation due to AKI. Results were consistent when the analysis was restricted to cases in which AKI figured as primary hospitalisation diagnosis, guaranteeing the robustness of the findings.

It is worthwhile to point out that the study provides the previously unknown evidence on the effect of metamizole as part of the TW in the kidney-related adverse events. The findings showed an increased hospitalisation risk with both the TW that includes NSAIDs and the TW including metamizole, being the risk higher with the latter. This finding could be explained at least partially by a possible indication bias, as metamizole is often prescribed instead of NSAIDs in patients with somewhat impaired kidney function or other cardiovascular risk factors.

A gradient in the risk was observed in relation to the moment and the duration of the TW exposure, being higher with current and longer exposures. However, this significantly higher risk of hospitalisation due to AKI was also observed in patients exposed to TW for less than 3 months. This is consistent with the anticipated effect of these drugs on kidney function based on their mechanism of action.^{10,20} The nephrotoxic potential of the drugs involved in TW are known, and it could be expected that the simultaneous use would result in a potentiation of this side effect.

We identified no significant differences in the requirement of RRT during hospitalisation between cases exposed and non-exposed to TW. Interestingly, cases exposed to TW showed a lower all-cause mortality. This may be explained by the fact that the cases exposed and not exposed to TW may not be comparable in terms of

their baseline characteristics, and these potential differences may not be compensated despite adjustment of the results for other confounding variables. Another consideration is that AKI due to TW might be less severe than AKI due to other clinical conditions, therefore resulting in a lower mortality. However, due to database constraints it was not possible to estimate mortality caused by AKI, so the specific contribution of AKI to mortality remains open to further research. A potential healthy user bias may also be involved in mortality findings, which could imply that patients with a greater concern for improving their health status and therefore more prone to taking more drugs, who would correspond to patients exposed to TW, would show a lower mortality risk.

Advanced age has been recognised as one of the leading risk factors for AKI.²¹ Specifically, the structural and functional kidney abnormalities of this population, and their predisposition to suffer dehydration and hypotension caused by the TW drugs may contribute to its development.²² The study findings showed that patients >75 years exposed to TW had an increased risk of hospitalisation due to AKI than with those non-exposed to TW, similarly to the overall study population. We also observed that the risk increased as the number of the TW drugs used simultaneously rose.

4.1 | Agreements and disagreements with the previous studies

Pharmacovigilance studies assessing the association between TW and the risk of AKI have been previously published.^{23,24} However, these studies are based on spontaneous and voluntary notifications, and therefore can lead to a possible underreporting bias and other bias associated to the presence of confounding factors.

Findings in our study are in line with the results of previous studies carried out in other settings. However, whilst most of them analyse the association between TW exposure and development of AKI, our study goes further, assessing the effect in other relevant clinical outcomes such as hospitalisation due to AKI, need of RRT, or mortality. A case-control study based on a cohort of 487 372 users of anti-hypertensive drugs in the UK, showed that the current use of the TW combination was associated with a 31% increased risk of AKI.¹¹ Similarly, another case-control study carried out in a cohort of 78 379 Scottish people ≥30 years demonstrated an increase in the risk of AKI when NSAIDs were combined with RAAS inhibitors and diuretics compared to their use without NSAIDs (adjusted rate ratio 1.64 95% CI 1.25–2.14).²⁵ On the other side, in a retrospective study that included patients ≥65 years with chronic conditions admitted to an Australian hospital, the TW use on hospital admission did not predict in-hospital AKI, length of stay, or mortality.²⁶

There are additional knowledge gaps that our study has addressed. We have observed that the risk of hospitalisation due to AKI increased the closer in time the exposure to TW was, also with longer durations. Other clinically important outcomes previously not extensively evaluated were the need of RRT, in which no significant association was found with TW, and mortality, being unexpectedly lower with the TW exposure. An ongoing systematic review and meta-analysis²⁷ led by the authors will

summarise and synthesise all the up-to-date evidence on the influence of the TW use on morbidity and mortality outcomes.

Our study also aimed to assess the effect of metamizole as part of the TW combination in hospitalisation due to AKI, which has not been analysed to date. Findings of the study revealed that metamizole was associated to a higher risk of hospitalisation due to AKI when it was part of the TW as compared to the TW that included NSAIDs.

4.2 | Strengths

The population-based nature of BIFAP database, that includes more than 40% of the total Spanish population, the universal health coverage of the Spanish National Health System, and the exhaustive and validated recording of the clinical and pharmacological information on BIFAP database, are some of the most noteworthy strengths of the present study. In addition, the validation process of the cases, and the several secondary, subgroup and sensitivity analyses performed, provided consistent results and guarantees the validity of the obtained findings.

Also importantly, this is the first pharmacoepidemiological study based on a clinical database that addresses the effect of TW exposure in clinically relevant outcomes such as hospitalisation due to AKI, need of RRT, and mortality.

Our study provides real-world evidence that confirms the increased risk of hospitalisation due to AKI associated with the simultaneous use of nephrotoxic drugs, and, to our knowledge, is the first to analyse the renal safety of metamizole when combined with diuretics and antihypertensive drugs in clinical practice. This information can help clinicians in making decisions about patients' pharmacotherapy, who have to weigh the potential benefits and risks of combining these drugs.

4.3 | Limitations

Although results were adjusted by several potential confounding factors, the observational nature of the study implies that there may be a residual impact of other potential confounding factors on the obtained results. Another potential limitation is the possible indication bias in the prescription of NSAIDs and metamizole by practitioners, which are more prone to prescribe metamizole over NSAIDs in patients with a higher cardiovascular risk. Finally, the lack of information on mortality causes has prevented us from a more detailed analysis of this aspect.

5 | CONCLUSION

AKI is a major public health concern, with a high sanitary burden. Exposure to the TW combination is associated with an increased risk of hospitalisation due to AKI, regardless of whether the combination includes a NSAID or metamizole. Results in the population over 75 years are consistent with these findings. An increasing risk was also found with

current and longer exposure to TW. TW exposure did not lead to an increased risk of requiring RRT, and all-cause mortality was lower in cases exposed to TW, although this needs to be confirmed in further prospective studies. The higher risk of hospitalisation due to AKI found in patients exposed to TW is a matter of concern. The simultaneous use of drugs that affect kidney function should be made cautiously, especially in patients at a higher risk of suffering complications, such as elderly patients or those suffering from cardiovascular diseases.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Leire Leache, Luis Carlos Saiz and Juan Erviti conceived the idea of conducting the case-control study and wrote the first draft of the protocol. All the authors participated in the design of the protocol. Leire Leache was responsible for the operationalisation of the project and performed data extraction. Leire Leache, Luis Carlos Saiz, Maria Concepción Celaya and Marta Gutiérrez-Valencia participated in the validation process. Alvaro Alonso performed data analysis. All authors participated actively in the interpretation of data. This manuscript was initially prepared by Dulce María Calvo and Leire Leache, and critically reviewed by the other co-authors. All the authors have revised and approved the final version of the paper.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors want to thank all the healthcare professionals who collaborate with BIFAP and the managers of the database.

FUNDING INFORMATION

This research was 50% co-funded by the Government of Navarre (Spain) and the European Regional Development Fund (ERDF) through the 2014–2020 ERDF Operational Programme of Navarre (Resolution 1021/2019, project n°24). Funders had no role in the design, preparation, review, or approval of the manuscript, or in the decision to submit the manuscript for publication.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare that they have no competing interests.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Study databases will be provided upon formal request.

ETHICS STATEMENT

The study protocol was approved by the Ethics Committee of Navarre (Spain) (Pyto2019/87) and by the BIFAP scientific committee. All the study data were obtained from BIFAP database, which contains anonymised information. Data extraction from the BIFAP was carried out by its managers and study investigators in accordance with the study protocol. The information was processed in accordance with ethical standards and data protection regulations. The patient consent is not applicable.

ORCID

Dulce María Calvo  <https://orcid.org/0000-0002-1811-9099>

Luis Carlos Saiz  <https://orcid.org/0000-0002-9143-5709>

Leire Leache  <https://orcid.org/0000-0003-2272-7086>

Maria Concepción Celaya  <https://orcid.org/0000-0001-7700-7911>
 Marta Gutiérrez-Valencia  <https://orcid.org/0000-0002-3229-6614>
 Alvaro Alonso  <https://orcid.org/0000-0002-2225-8323>
 Juan Erviti  <https://orcid.org/0000-0003-3396-2102>
 Natalia Alzueta  <https://orcid.org/0000-0002-8513-239X>
 Amaya Echeverría  <https://orcid.org/0000-0001-9225-5323>
 Javier Garjón  <https://orcid.org/0000-0002-0126-7431>
 Carmen Fontela  <https://orcid.org/0000-0001-7046-6496>
 Lorea Sanz  <https://orcid.org/0000-0003-0571-5438>
 María Teresa Acín  <https://orcid.org/0000-0002-5919-8619>
 María Loreto Fernández  <https://orcid.org/0000-0002-0522-1131>
 Nerea Gómez  <https://orcid.org/0000-0003-0476-6532>

REFERENCES

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:1-138.
- Legrand M, Rossignol P. Cardiovascular consequences of acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2238-2247. doi:10.1056/NEJMr1916393
- Silver SA, Chertow GM. The economic consequences of acute kidney injury. *Nephron*. 2017;137(4):297-301. doi:10.1159/000475607
- Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(10):607-625. doi:10.1038/s41581-018-0052-0
- Bjornstad EC, Murony W, Smith ZH, et al. Incidence and epidemiology of acute kidney injury in a pediatric Malawian trauma cohort: a prospective observational study. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):98. doi:10.1186/s12882-020-01755-3
- Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1482-1493. doi:10.2215/CJN.00710113
- Prieto-García L, Vicente-Vicente L, Blanco-Gozalo V, et al. Pathophysiological mechanisms underlying a rat model of triple whammy acute kidney injury. *Lab Invest*. 2020;100(11):1455-1464. doi:10.1038/s41374-020-0473-9
- Silver SA, Long J, Zheng Y, et al. Cost of acute kidney injury in hospitalized patients. *J Hosp Med*. 2017;12(2):70-76. doi:10.12788/jhm.2683
- Kerr M, Bedford M, Matthews B, et al. The economic impact of acute kidney injury in England. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(7):1362-1368. doi:10.1093/ndt/gfu016
- Thomas MC. Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs-the triple whammy. *Med J Aust*. 2000;172:184-185.
- Lapi F, Azoulay L, Yin H, 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*. 2013;346:e8525. doi:10.1136/bmj.e8525
- Camin RM, Cols M, Chevarría JL, et al. Acute kidney injury secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NSAIDs: "the triple whammy". *Nefrologia*. 2015;35(2):197-206. doi:10.1016/j.nefro.2015.05.021
- Arrufat-Goterris G, do Pazo-Oubiña F, Malpartida-Flores M, et al. Intervención farmacéutica Para reducir el riesgo de iatrogenia asociada a la combinación triple whammy. [pharmaceutical intervention to reduce the iatrogenic risk associated with the triple whammy combination]. *Aten Primaria*. 2017;49(3):150-155. doi:10.1016/j.aprim.2016.05.007
- Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (IFAP). Accessed April 10, 2022. <http://www.bifap.org/>
- Stueber T, Buessecker L, Leffler A, et al. The use of dipyron in the ICU is associated with acute kidney injury: a retrospective cohort analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(10):673-680. doi:10.1097/EJA.0000000000000627
- Gozzoli V, Treggiari MM, Kleger GR, et al. Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. *Intensive Care Med*. 2004;30(3):401-407. doi:10.1007/s00134-003-2087-2
- Glanzmann C, Frey B, Vonbach P, et al. Drugs as risk factors of acute kidney injury in critically ill children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(1):145-151. doi:10.1007/s00467-015-3180-9
- Maciá-Martínez M, Gil M, Huerta C, et al. Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP): A data resource for pharmacoepidemiology in Spain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(10):1236-1245. doi:10.1002/pds.5006
- Leache L, Celaya MC, Alzueta N, et al. Effect of "triple whammy" combination in hospitalisation due to acute kidney injury: a protocol of a nested case-control study. *Rev OFIL-ILAPHAR*. 2021;31(4):417-420. doi:10.4321/S1699-714X20210004000015
- Taber SS, Pasko DA. The epidemiology of drug-induced disorders: the kidney. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7(6):679-690. doi:10.1517/14740330802410462
- Kane-Gill SL, Sileanu FE, Murugan R, et al. Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(6):860-869. doi:10.1053/j.ajkd.2014.10.018
- Pascual J, Liaño F, Ortuño J. The elderly patient with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6(2):144-153. doi:10.1681/ASN.V62144
- Fournier JP, Sommet A, Durrieu G, et al. Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a descriptive study using the French pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2014;28(2):230-235. doi:10.1111/fcp.12014
- Fournier JP, Sommet A, Durrieu G, et al. 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(7):1166-1168. doi:10.3109/0886022X.2014.917943
- Dreischulte T, Morales DR, Bell S, et al. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2015;88(2):396-403. doi:10.1038/ki.2015.101
- Mangoni AA, Kholmurodova F, Mayner L, et al. The concomitant use of diuretics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers (triple whammy), extreme heat, and in-hospital acute kidney injury in older medical patients. *Adv Ther*. 2017;34(11):2534-2541. doi:10.1007/s12325-017-0629-1
- Calvo Barbado DM, Saiz Fernández LC, Leache Alegria L, et al. Acute kidney injury associated with "triple whammy" combination: a protocol for a systematic review. *F1000Research*. 2022;11:496. doi:10.12688/f1000research.109987.2

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Calvo DM, Saiz LC, Leache L, et al. Effect of the combination of diuretics, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, and non-steroidal anti-inflammatory drugs or metamizole (triple whammy) on hospitalisation due to acute kidney injury: A nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2023;1-12. doi:10.1002/pds.5621

5.3 Resultados del impacto de la combinación de TW que incluye metamizol frente a la TW que incluye AINE en la hospitalización por FRA, parámetros renales y otras variables de morbimortalidad

Artículo 3: Calvo DM, Saiz LC, Leache L, Celaya MC, Gutierrez-Valencia M, Alonso A, et al. Does Metamizole Cause Less Acute Kidney Injury than Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs When Combined with Diuretics and Antihypertensives? *Toxics* 2025;13(5):417. DOI : 10.3390/toxics13050417

Article

Does Metamizole Cause Less Acute Kidney Injury than Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs When Combined with Diuretics and Antihypertensives?

Dulce Maria Calvo ^{1,*}, Luis Carlos Saiz ^{2,3,†}, Leire Leache ^{3,4,†}, Maria C. Celaya ^{3,4}, Marta Gutiérrez-Valencia ^{2,3}, Alvaro Alonso ⁵ and Juan Erviti ^{2,3}

¹ PhD Program, Autonomous University of Barcelona (UAB), 08193 Barcelona, Spain

² Innovation and Organization Unit, Navarre Health Service, 31008 Pamplona, Spain; lc.saiz.fernandez@navarra.es (L.C.S.); marta.gutierrez.valencia@navarra.es (M.G.-V.); juan.erviti.lopez@navarra.es (J.E.)

³ Navarra Health Research Institute (IdiSNA), 31008 Pamplona, Spain; leire.leache.alegria@navarra.es (L.L.); mccelaya.lecea@navarra.es (M.C.C.)

⁴ Pharmacy and Services Sub-Directorate, Navarre Health Service, 31008 Pamplona, Spain

⁵ Department of Epidemiology, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, GA 30322, USA; alvaro.alonso@emory.edu

* Correspondence: 1594637@uab.cat

† These authors contributed equally to this work.



Academic Editor: Joshua R. Edwards

Received: 30 March 2025

Revised: 1 May 2025

Accepted: 16 May 2025

Published: 21 May 2025

Citation: Calvo, D.M.; Saiz, L.C.; Leache, L.; Celaya, M.C.; Gutiérrez-Valencia, M.; Alonso, A.; Erviti, J. Does Metamizole Cause Less Acute Kidney Injury than Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs When Combined with Diuretics and Antihypertensives? *Toxics* **2025**, *13*, 417. <https://doi.org/10.3390/toxics13050417>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: The concurrent use of (a) diuretics, (b) renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors (RAASIs), and (c) non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or metamizole, known as the triple whammy (TW) combination, increases the risk of acute kidney injury (AKI). This study compared TWs including metamizole versus NSAIDs regarding hospitalisation for AKI, need for renal replacement therapy (RRT), and all-cause mortality during hospitalisation. Serum creatinine (sCr) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) changes in the first year after TW initiation were also assessed. A nested case–control study was conducted within a cohort of adults receiving TW therapy (2009–2018). Logistic regression models analysed the associations between TW type and outcomes. Among 65,077 individuals (mean age 79.7 years; 26.3% male), TW including an NSAID was associated with a lower risk of AKI-related hospitalisation [adjusted odds ratio (aOR) 0.81, 95%CI 0.74–0.87] and all-cause mortality (aOR 0.64, 95%CI 0.49–0.82) compared to TW including metamizole. No significant differences were found in other variables. These findings suggest that TW including an NSAID may reduce the risk of AKI-related hospitalisation and mortality compared to TW including metamizole, although kidney function parameters remained unaffected. Further research is needed to confirm these results.

Keywords: acute kidney injury; antihypertensives; diuretics; metamizole; non-steroidal anti-inflammatory agents; safety; triple whammy

1. Introduction

The term “triple whammy” (TW) corresponds to the concurrent use of diuretics, renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors (RAASIs), and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [1]. This combination of drugs has been linked to an elevated risk of acute kidney injury (AKI) [2–5]. Metamizole is one of the most prescribed analgesics in Spain, with more than 11% of the total population receiving a prescription in 2021 [6]. Currently, it is marketed in 18 EU countries. VigAccess, a global database maintained by the World Health Organization (WHO), has registered 38,773 reports of suspected side

effects associated with metamizole through May 2024 [7]. Of these, 728 (1%) involved kidney and urine system injury, of which 245 corresponded to acute renal failure and 187 to related diagnoses. Most of these reports were registered in Europe (46%). Up to May 2024, 14,592 suspected side-effect reports for metamizole have been registered in the European database of suspected adverse drug reaction reports (Eudravigilance) [8]. Spain accounts for 22.7% of these reports. A total of 696 of these reports involved the renal and urinary systems. Acute renal failure accounted for 308 notifications, of which 12.6% were fatal, not recovered, or recovered with sequelae. A rare but major side effect associated with metamizole is agranulocytosis [9].

Metamizole is a non-opioid analgesic and antipyretic, distinct from classic NSAIDs like ibuprofen and diclofenac. Its exact mechanism of action remains unclear. Unlike NSAIDs, which strongly inhibit cyclooxygenase (COX) enzymes, metamizole has a weaker and possibly indirect effect. It is considered to be a prodrug, and its active metabolites, 4-methylaminoantipyrine (MAA) and 4-aminoantipyrine (AA), stimulate the cannabinoid type 1 (CB1) and type 2 (CB2) receptors, in addition to inhibiting COX-1 and COX-2. This enhances the activity of the descending pain-inhibitory pathway and suggests a dual role in the modulation of pain and inflammation. Inhibition of COX-3 in the central nervous system, as well as activation of the endogenous opioid system, has also been proposed. Since prostaglandins are crucial for renal perfusion, especially during stress (e.g., dehydration, heart failure, or chronic kidney disease), NSAIDs can cause complications such as acute kidney injury, interstitial nephritis, or worsening of pre-existing kidney disease. By preserving the prostaglandin pathways more than NSAIDs, metamizole appears to be less nephrotoxic and is often preferred in patients at risk of renal damage [10].

To date, there is not enough evidence to support the notion that metamizole is associated with a lower risk of AKI compared to NSAIDs. Additionally, no studies have assessed the likelihood of developing AKI when metamizole is combined with diuretics and RAASIs.

A published study reported a higher risk of hospitalisation due to AKI as a secondary outcome in patients exposed to a TW compared to those not exposed (adjusted odds ratio [aOR] 1.36, 95%CI 1.32–1.40). This risk was even higher when the TW included metamizole rather than an NSAID [10,11]. This result can be partially explained by a possible indication bias, as metamizole is often prescribed instead of NSAIDs for patients with mildly impaired kidney function or other cardiovascular risk factors. Therefore, determining the potential impact of metamizole as part of a TW on kidney function and other clinical outcomes, in comparison to TWs with NSAIDs, is crucial.

The study tried to prove that patients receiving TW therapy with metamizole have a similar risk of hospitalisation due to AKI and associated clinical consequences, as compared to a TW with NSAIDs.

The objective of this study was to analyse the impact of the TW combination that includes metamizole as compared to the TW that includes an NSAID in terms of risk of hospitalisation for AKI, kidney function parameters, and other morbi-mortality outcomes.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Source of Data

The current study was carried out on the basis of a population-based case-control study nested in a cohort that analysed the risk of hospitalisation for AKI with the TW combination [9,10]. All of the data for this study were extracted from the Spanish Database for Pharmacoepidemiological Research in Public Administration (BIFAP, <https://www.bifap.org>), managed by the Spanish Agency for Medication and Healthcare Products and

integrated in DARWIN EU [6,12]. At this moment, the database includes more than 22 million medical records [6].

2.2. Study Cohort and Follow-Up

The cohort consisted of adults exposed to the TW combination, namely, the simultaneous prescription of at least one drug from each of the following drug classes between 1 January 2009 and 31 December 2018 and in the 12 months prior to the index date: (a) diuretics, (b) RAASIs [angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin II receptor blockers (ARBs), or aliskiren], and (c) NSAIDs or metamizole (see Table S1). The date of the first prescription for any of these drugs was defined as the cohort entry date [11]. The subjects had to be at least 18 years old at cohort entry and had to have at least one year of follow-up in the BIFAP prior to cohort entry.

The index date corresponds to the date of the first hospitalisation for AKI during the follow-up for the cases. As for the matched controls, the corresponding index date was that of the matched case. A case corresponds to a patient who suffered hospitalisation due to AKI during the study period. Each case was matched with up to 10 randomly selected controls of the same age, sex, and region in Spain, and according to the calendar year of registration in the BIFAP. The controls did not suffer hospitalisation due to AKI on the index date corresponding to their case.

Exposure to TW could be at any time in the previous 12 months to the index date, and not necessarily during the entire period. If this exposure started before 1 January 2009, this date was considered to be the date of the cohort's entry. Patients who were exposed simultaneously to both metamizole and an NSAID as part of the TW were excluded.

Subjects were followed-up until the first hospitalisation due to AKI during the study period (1 January 2010–31 December 2018), the occurrence of cancer (except basal cell carcinoma), death from any cause, loss to follow-up, or study termination (31 December 2018), whichever occurred first.

2.3. Exposure to TW and Comparison

The exposure referred to the period of time covered by drug prescriptions. The duration of a drug prescription was considered to be 30 days unless specifically stated. A treatment course of a drug was considered to be continuous when there was a gap of no more than 60 days between the last day of a prescription and the first day of a subsequent prescription of the same drug. A TW treatment was considered to be continuous when there was a gap of no more than 30 days between the last day of a TW exposure and the first day of a subsequent TW exposure [11].

In the event of patients who were exposed to a TW including metamizole and to a TW including an NSAID (or vice versa) in a sequential manner in the 12 months prior to the index date, the exposure to the TW closest in time to the index date was considered as a reference for the analyses.

The TW combination consisted of the simultaneous prescription of at least one drug from each of the following drug classes at any moment during the 12 months prior to the index date: (a) diuretics, (b) RAAS inhibitors (ACEI, ARB, or aliskiren), and (c) NSAIDs or metamizole [11]. The study compared patients exposed to the TW combination including metamizole (and not NSAIDs) vs. patients exposed to the TW combination including an NSAID (and not metamizole). Additionally, we compared both groups according to the duration of TW exposure, categorising subjects into three groups: one month, two to six months, and seven to twelve months of exposure.

2.4. Variables

The primary outcome was hospitalisation for AKI. The ninth and tenth revisions of the International Classification of Diseases (ICD-9 and ICD-10) were used to identify cases of hospitalisation in which AKI figured as the main or secondary diagnosis (Table S2).

Additionally, the following secondary outcomes were assessed:

- Need for renal replacement therapy (RRT) during hospitalisation due to AKI.
- All-cause mortality during hospitalisation due to AKI.
- Changes in serum creatinine (sCr) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) during the first 12 months after the beginning of the TW exposure, as compared to sCr and eGFR at the beginning of the TW exposure (baseline).
- Changes in sCr and eGFR from the beginning of the TW exposure (i) until day 90, (ii) from day 91 to day 180, and (iii) from day 181 to day 365.

The need for RRT and all-cause mortality outcomes were analysed among the participants who suffered hospitalisation due to AKI (cases).

The analysis of the changes in sCr and eGFR during the first 12 months after the beginning of TW exposure was performed in the patients (both cases and controls) who had sCr and/or eGFR data at baseline and at some later timepoint in the following 12 months. The sCr and eGFR at the beginning of TW exposure or the last values in the previous 12 months were considered to be the baseline data. If continuous TW exposure closest in time to the index date initiated before 1 January 2009, this date was considered as the baseline for these analyses.

For the analysis of the changes in sCr and eGFR during the first 12 months after the beginning of the TW exposure, the last sCr and eGFR values available in the 12 months were considered as the follow-up values in the cases of patients in whom the TW exposure was continued during 12 months without interruptions, and the value closest in time to the end of the TW exposure was selected in the cases of patients in whom the TW exposure was interrupted during the 12 months. The same criterion was followed for the analysis of the changes in sCr and eGFR until day 90, from day 91 to day 180, and from day 181 to day 365 from the beginning of the TW exposure. In cases where the eGFR was not available in the BIFAP, it was calculated using the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) equation, whenever possible [13].

Information on age, sex, body mass index (BMI) (BMI closest in time to the index date or calculated through the height and weight values closest in time to the index date), comorbidities (chronic kidney disease (CKD), cardiac and/or valvular diseases, diabetes mellitus, hypertension) registered up to the index date, and exposure to drugs of the TW combination and to other drugs that can affect kidney function in the 12 months prior to the index date was collected and considered as potential confounding variables.

2.5. Data Analysis

The baseline characteristics of the whole cohort were analysed. Categorical variables were described as frequency distributions, and quantitative variables were described as the mean and standard deviation (SD).

Results in categorical outcomes were analysed using unadjusted and adjusted models. Crude analyses of categorical outcomes were carried out using chi-squared tests or Fisher's test, and in the case of continuous variables, Student's *t*-test was used. Adjusted results were estimated using multivariable conditional logistic regression models. Propensity score matching was employed to control for measured confounders, utilising a calliper width equal to 0.01 of the standard deviation of the logit of the propensity score, implemented through a greedy nearest-neighbour matching algorithm with a 1:1 matching ratio.

Categorical outcomes were presented as odds ratios (ORs) and adjusted ORs with 95% confidence intervals (95% CIs). Quantitative outcomes were presented as the mean difference (MD) with SD.

Furthermore, we conducted the following sensitivity analyses of the primary outcome:

(a) Restricting to cases and controls who had baseline eGFR or sCr data available, extracted from the BIFAP or calculated through the CKD-EPI equation. Multiple imputation by chained equations (MICE) with 5 imputations was performed to handle missing data and to reduce bias.

Since patients with a worse eGFR might be more likely to receive metamizole instead of NSAIDs, this analysis was adjusted for baseline eGFR (extracted from the BIFAP or calculated through the CKD-EPI equation), in addition to the rest of the confounding factors (except CKD), to reduce the possibility of indication bias.

(b) Excluding cases and controls who were exposed to a TW including metamizole and to a TW including an NSAID in a sequential manner in the 12 months prior to the index date.

(c) Restricting to cases in which AKI featured as the primary hospitalisation diagnosis.

A subgroup analysis of the primary outcome was performed in patients older than 75 years, in patients with eGFR < 60 mL/min/1.73 m² at baseline, and in patients diagnosed with CKD at baseline.

3. Results

The cohort included 65,077 people (25,364 with a TW including metamizole, and 39,713 with a TW including an NSAID). The mean follow-up of the cohort was 72.5 (SD 43.5) months.

The baseline characteristics of the cohort are displayed in Table 1, where 38.3% were males and the mean age at baseline was 79.7 years (SD 9.15). Diabetes mellitus, CKD, and cardiac and/or valve disease were more frequent in the group with TWs including metamizole. In general, more people from the group with TWs including metamizole were exposed to nephrotoxic drugs. The sCr was significantly higher in the group with TWs including with metamizole, and the eGFR was significantly lower in this group. There were significantly more people with eGFR < 60 mL/min/1.73 m² in the group with TWs including metamizole. The length of continuous and overall TW exposure was significantly longer in the group with TWs including metamizole.

Table 1. Baseline characteristics of the cohort.

Variable	TW Including Metamizole	TW Including NSAIDs	<i>p</i>
N	25,364	39,713	
Age (years), mean (SD)	81.7 (8.6)	77.8 (9.7)	<0.0001
Sex , n males (%)	7930 (31.3%)	17,027 (42.9%)	<0.0001
Body mass index (kg/m ²), n (%)			<0.0001
<20.0	124 (0.5%)	116 (0.3%)	
≥20.0 to <25.0	1550 (6.1%)	2124 (5.4%)	
≥25.0 to <30.0	4239 (16.7%)	7461 (18.8%)	
≥30.0 to <35.0	3597 (14.2%)	6075 (15.3%)	
≥35.0	523 (2.1%)	719 (1.8%)	
Not available	13,937 (55.0%)	20,960 (52.8%)	

Table 1. Cont.

Variable	TW Including Metamizole	TW Including NSAIDs	<i>p</i>
Follow-up (months), mean (SD)	92.7 (49.1)	70.5 (38.0)	<0.0001
Comorbidities, n (%)			
CKD	3330 (13.1%)	2664 (6.7%)	<0.0001
Cardiac and/or valvular diseases ^a	10,381 (40.9%)	10,702 (27.0%)	<0.0001
Diabetes	8325 (32.9%)	10,804 (27.2%)	<0.0001
Hypertension	21,188 (83.5%)	34,618 (87.2%)	<0.0001
sCr (mg/dL), mean (SD)	1.04 (0.41)	0.99 (0.33)	<0.0001
eGFR (mL/min/1.73 m ²), mean (SD)	63.5 (22.2)	70.3 (23.4)	<0.0001
eGFR KDIGO categories ^b			<0.0001
Grade 1 (≥ 90 mL/min/1.73 m ²)	1155 (9.5%)	2940 (17.8%)	
Grade 2 (≥ 60 to <90 mL/min/1.73 m ²)	5478 (45.1%)	7888 (47.8%)	
Grade 3 (≥ 30 to <60 mL/min/1.73 m ²)	4834 (39.8%)	5209 (31.6%)	
Grade 4 (≥ 15 to <30 mL/min/1.73 m ²)	618 (5.1%)	398 (2.4%)	
Grade 5 (<15 mL/min/1.73 m ²)	51 (0.4%)	53 (0.3%)	
Drug exposure in the 12 months prior to the index date, n (%)			
α -Blockers	1112 (4.4%)	1352 (3.4%)	<0.0001
β -Blockers	5270 (20.8%)	6026 (15.2%)	<0.0001
Calcium channel blockers	7413 (29.2%)	9911 (25.0%)	<0.0001
Oral antiplatelet agents	7440 (29.3%)	9890 (24.9%)	<0.0001
Anticoagulants	4941 (19.5%)	4062 (10.2%)	<0.0001
Digoxin	958 (3.8%)	797 (2.0%)	<0.0001
Antianginal and antiarrhythmic drugs	3448 (13.6%)	3615 (9.1%)	<0.0001
Statins	10,653 (42.0%)	14,894 (37.5%)	<0.0001
Antidiabetic drugs	6380 (25.2%)	8461 (21.3%)	<0.0001
Acyclovir	47 (0.2%)	47 (0.1%)	0.03
Beta-lactams	3508 (13.8%)	5154 (13.0%)	0.002
Quinolones	2260 (8.9%)	3023 (7.6%)	<0.0001
Sulphonamides	172 (0.7%)	146 (0.4%)	<0.0001
Rifampicin	25 (0.1%)	23 (0.1%)	0.09
Immunosuppressants	130 (0.5%)	148 (0.4%)	0.008
Acetaminophen	11,933 (47.1%)	15,236 (38.4%)	<0.0001
Systemic corticosteroids	1800 (7.1%)	2456 (6.2%)	<0.0001
Bisphosphonates	1214 (4.8%)	2005 (5.1%)	0.13
Allopurinol	2217 (8.7%)	3785 (9.5%)	0.0007
Penicillamin	0 (0%)	2 (0.01%)	0.52
Lithium	7 (0.03%)	22 (0.1%)	0.10
Nitrogen mustards	3 (0.01%)	1 (<0.01%)	0.31
Quinolines	46 (0.2%)	89 (0.2%)	0.24
Gold preparations	0 (0%)	0 (0%)	1.00

Table 1. Cont.

Variable	TW Including Metamizole	TW Including NSAIDs	<i>p</i>
Length of continuous TW exposure^c (months), mean (SD)	4.8 (3.8)	3.9 (3.6)	<0.0001
Length of overall TW exposure (months), mean (SD)	5.1 (3.8)	4.2 (3.6)	<0.0001

CKD: chronic kidney disease; eGFR: estimated glomerular filtration rate; sCr: serum creatinine. ^a. Heart failure, ischemic cardiopathy (including acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, angor pectoris), cardiac valvulopathy, arrhythmia, atrial fibrillation and/or auricular flutter, and congenital cardiovascular disorders. ^b. Available for *n* = 12,136 from the group with TWs including metamizole, and *n* = 16,448 from the group with TWs including NSAIDs. ^c. Continuous TW: when there was a gap of no more than 30 days between the last day of a TW exposure and the first day of a subsequent TW exposure.

Additionally, the balance of covariates between the two groups of patients exposed to the TW combination, one including metamizole and the other including an NSAID, was evaluated following propensity score matching, with 20,064 patients in each group. The evaluation revealed an acceptable balance in most covariates; however, small but statistically significant standardised differences were observed in age, comorbidities such as hypertension, eGFR < 60 mL/min/1.73 m², and the duration of continuous and overall TW exposure (Table S3).

3.1. Outcomes in Primary and Secondary Variables

Table 2 presents the results of the primary outcome. The risk of hospitalisation for AKI was significantly lower among individuals exposed to the combination including an NSAID compared to those exposed to a TW including metamizole (aOR 0.81, 95%CI 0.74–0.87). Furthermore, the post-propensity score matching analysis provided a more precise interpretation of the associations between TW combinations and AKI, minimising confounding bias (aOR 0.87, 95%CI 0.80–0.96; *p* = 0.004) (Table S4).

Table 2. Risk of hospitalisation due to acute kidney injury (AKI).

	Cases, n (%)	Controls, n (%)	OR (95%CI)	Adjusted OR ^a (95%CI)
TW including metamizole and not NSAID	4123 (49.0%)	21,241 (37.5%)	1 (Ref.)	1 (Ref.)
TW including NSAID and not metamizole	4299 (51.0%)	35,414 (62.5%)	0.58 (0.55, 0.63)	0.81 (0.74, 0.87)

NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug; OR: odds ratio; TW: triple whammy; 95%CI: 95% confidence interval. ^a Adjusted for comorbidities registered up to the index date (chronic kidney disease, cardiovascular and/or valvular disease, diabetes, hypertension, cerebrovascular diseases, chronic liver disease, chronic obstructive pulmonary disease, alcohol dependence, smoking, substance abuse), body mass index category, and exposure to the following drugs in the 12 months prior to the index date: α -blockers, β -blockers, calcium channel blockers, oral antiplatelet agents, anticoagulants, digoxin, antianginal, antiarrhythmic drugs, statins, antidiabetic drugs, acyclovir, beta-lactams, quinolones, sulphonamides, rifampicin, immunosuppressants, acetaminophen, systemic corticosteroids, bisphosphonates, allopurinol.

Prolonged exposure to the TW with either metamizole or NSAIDs was associated with an increased risk of hospitalisation due to AKI. The risk of hospitalisation increased gradually with longer exposure in the case of the combination with metamizole (aOR for patients with the combination from 2 to 6 months: 1.05, 95%CI 1.55–1.75; aOR for patients with the combination from 7 months to 12 months: 1.20, 95%CI 1.04–1.39). In the group of TWs with NSAIDs, only the subgroup with exposure from 7 to 12 months had an increased risk of hospitalisation (aOR 1.08, 95%CI, 0.93–1.26) (Table S5).

All-cause mortality during hospitalisation for AKI was also significantly lower with TWs including an NSAID (aOR 0.64, 95%CI 0.49–0.82) (Table 3). There were no statistically significant differences between groups in the requirement of RRT during hospitalisation (Table 3).

As for the kidney function parameters, there were no significant differences between TW including metamizole and TW including NSAIDs in the changes in sCr or in eGFR, except for the change in eGFR within 90 days from baseline. In this case, there was an

increase in eGFR in the group with TW including metamizole, and there was a decrease in the group with TW including NSAIDs (MD -0.9 ; SD 10.7 ; p value = 0.003).

Table 3. Requirement of renal replacement therapy (RRT) and all-cause mortality.

	Requirement of RRT During Hospitalisation for AKI		OR (95%CI)	Adjusted OR ^a (95%CI)
	No, n (%)	Yes, n (%)		
TW including metamizole and not NSAIDs	3984 (96.6%)	139 (3.4%)	1 (Ref.)	1 (Ref.)
TW including NSAIDs and not metamizole	4090 (95.1%)	209 (4.9%)	1.47 (1.18, 1.82)	1.13 (0.90, 1.43)
	All-Cause Mortality during Hospitalisation due to AKI		OR (95%CI)	Adjusted OR ^a (95%CI)
	No, n (%)	Yes, n (%)		
TW including metamizole and not NSAIDs	3949 (95.8%)	174 (4.2%)	1 (Ref.)	1 (Ref.)
TW including NSAIDs and not metamizole	4199 (97.7%)	100 (2.3%)	0.54 (0.42, 0.69)	0.64 (0.49, 0.82)

AKI: acute kidney injury; NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug; OR: odds ratio; TW: triple whammy; 95%CI: 95% confidence interval. ^a. Adjusted for age, sex, comorbidities registered up to the index date (chronic kidney disease, cardiovascular and/or valvular disease, diabetes, hypertension, cerebrovascular diseases, chronic liver disease, chronic obstructive pulmonary disease, alcohol dependence, smoking), body mass index category, and exposure to the following drugs in the 12 months prior to the index date: α -blockers, β -blockers, calcium channel blockers, oral antiplatelet agents, anticoagulants, digoxin, antianginal/antiarrhythmic drugs, statins, antidiabetic drugs, beta-lactams, quinolones, sulphonamides, immunosuppressants, acetaminophen, systemic corticosteroids, bisphosphonates, allopurinol.

3.2. Sensitivity Analysis of the Primary Outcome

The results of the sensitivity analysis of hospitalisation due to AKI were coincident with those from the primary analysis. When restricting the analyses of the primary outcome to patients with baseline eGFR or sCr data available (3725 cases and 24,899 controls), the adjusted risk of hospitalisation due to AKI was significantly lower in patients exposed to a TW including NSAIDs, as compared to those exposed to a TW including metamizole (aOR 0.78, 95%CI 0.66–0.93) (Table S6, Figure S1). A similar result was observed after applying multiple imputations for missing eGFR and sCr data from 36,453 (aOR 0.83; 95%CI 0.70–0.98).

When excluding from the analysis cases and controls exposed to TWs including metamizole and to TWs including an NSAID in a sequential manner, or vice versa, the group with TWs including an NSAID was also associated with a significantly lower risk of hospitalisation due to AKI (aOR 0.79, 95%CI, 0.72–0.87) (Table S6, Figure S1).

We did not find a significant difference between groups in the risk of hospitalisation due to AKI when the analysis was restricted to cases where AKI featured as the primary hospitalisation diagnosis (aOR 0.88, 95%CI, 0.6–1.12) (Table S6, Figure S1).

3.3. Subgroup Analysis of the Primary Outcome

When restricting the analysis of hospitalisation due to AKI to patients older than 75 years (6286 cases and 42,060 controls), the risk was significantly lower in the group with TWs including an NSAID (aOR 0.83, 95%CI 0.76–0.91), coinciding with the primary analysis (Table S6, Figure S1). However, in the subgroup of patients with eGFR < 60 mL/min/1.73m², with aOR 0.97 (95%CI, 0.71, 1.33) or CKD at baseline (aOR 1.03, 95%CI, 0.56, 1.92), there was no significant difference between groups (Table S6, Figure S1).

4. Discussion

This study, comparing the exposure to TWs including metamizole and TWs including an NSAID in terms of the risk of hospitalisation due to AKI and other relevant morbidity-mortality outcomes, is so far one of the first to bring previously unknown evidence based on a quality study with a substantial sample size. The cohort consisted of 65,077 Spanish people, with a mean follow-up of six years. According to our data, patients exposed to TWs including NSAIDs would have a significantly lower risk of hospitalisation due to AKI

than those with TWs including metamizole, including the subgroup of patients older than 75 years. These findings were confirmed when restricting the analysis to patients with baseline kidney function parameters available, and when excluding patients who had received both types of TW combinations in a sequential way. However, we found no significant differences when restricting to those patients in whom AKI was the primary hospitalisation diagnosis, nor when restricting to people with CKD or $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ at baseline. The subgroup analysis in patients with $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ at baseline and in those diagnosed with CKD at baseline did not show significant differences between groups. These results could be affected by residual confounding factors.

Regarding outcomes related to kidney function, such as requirement of RRT, and changes in sCr or eGFR, there were no significant differences between the groups in general. We also found higher all-cause mortality during hospitalisation for AKI in the group with TWs including metamizole. A possible explanation for the higher risk of hospitalisation due to AKI and all-cause mortality observed with TWs including metamizole could be related to a potential indication bias, as metamizole is often prescribed instead of NSAIDs in patients with somewhat impaired kidney function, other cardiovascular risk factors, or worse clinical condition in general. This is consistent with the fact that the baseline characteristics of patients receiving a TW, including those taking metamizole, generally showed a higher prevalence of comorbidities such as impaired kidney function, CKD, cardiovascular disease, and diabetes, and they were exposed to nephrotoxic drugs to a greater extent. Additionally, the patients treated with a TW including metamizole were significantly older. Moreover, metamizole users were slightly more frequently monitored, implying a detection bias. These factors may have influenced the results observed. Although we adjusted for the most relevant confounding factors, this approach may have been insufficient to fully balance the baseline differences, and residual confounding may still exist.

4.1. Evidence from Other Published Studies

Published data indicate that metamizole has the potential to cause nephrotoxicity. A study by Canillas et al. [14] found that the use of metamizole after major orthopaedic surgery was significantly associated with the development of AKI in patients with advanced chronic liver disease (aOR 7.0; 95%CI 1.8–27.2).

Several studies have been published analysing the risk of AKI with the use of the TW combinations, many of them retrospective observational studies [3,14–18], which showed that the use of TW increases the risk of AKI. However, we found no studies assessing the risk of hospitalisation due to AKI and other clinically relevant outcomes with the TW combination including metamizole as compared to the TW combinations including an NSAID.

Our findings, along with those from the literature on the subject, do not demonstrate that TWs including metamizole may reduce kidney-related injury compared to TWs including NSAIDs. Moreover, our results favour the use of NSAIDs, although, given the potential biases due to the observational nature of this study, the findings should be confirmed in further studies.

4.2. Strengths

To the best of our knowledge, this is the first study aimed at addressing the real-world clinical impact of metamizole as part of a TW combination, in terms of kidney function and other relevant morbi-morbidity outcomes, based on a large and robust, validated, real-world clinical database. Considering the widespread use of metamizole in certain countries, and especially its use as an alternative to NSAIDs, the findings of this study may have important implications for routine clinical practice.

One of the most notable strengths of this study is the population-based nature of the BIFAP database through which the study was conducted. This database collates over 40% of Spain's total population [6], and is validated for the study outcomes. Also, this database aims to help clinicians' decision-making about drugs, for improving their use in clinical practice. Furthermore, the large sample size of the cohort, the case validation procedure, the adjustment of the results by the most relevant confounding factors, and the subgroup and sensitivity analyses carried out produced reliable results and ensured the validity of the conclusions drawn. Furthermore, the use of statistical techniques, such as propensity score matching to reduce selection and confounding bias, as well as multiple imputations to address bias from missing data, further strengthens the robustness of this study.

A validation process was conducted to identify true cases. Additionally, the likelihood of failing to identify other true cases using ICD-9/10 codes was minimal, as the CMBD is a reliable source where hospitalisation diagnoses are recorded at discharge and verified by qualified professionals before being integrated into information systems. Nevertheless, the possibility of missing other relevant codes was low. Moreover, we also used ICPC-2 (U99.01 for CKD) in addition to ICD-9 and ICD-10.

Another strength of this study was the availability of information on laboratory parameters such as sCr and eGFR. Increased sCr, impaired eGFR, and/or abnormal urine results are typically the first signs of kidney disease. So far, there are no studies analysing the impact of the TW on kidney function parameters. In our study, we did not observe relevant differences between TWs including metamizole and TWs including an NSAID in this respect.

4.3. Limitations

A potential indication bias may exist, since practitioners are more likely to prescribe metamizole over NSAIDs to people who have a higher risk of cardiovascular disease or impaired renal function. In order to reduce this possible bias, we conducted multivariable conditional logistic regression models of the outcomes, adjusting for the most relevant confounding factors.

We considered factors like age, other health conditions, and other harmful drugs in our analyses. However, we acknowledge that there may still be unmeasured factors that could have caused some confusion in the results due to the observational nature of this study. Specifically, frailty status, which was not explicitly recorded in our dataset, could have influenced both the likelihood of receiving metamizole instead of NSAIDs and the observed outcomes, given the preferential use of metamizole in more vulnerable populations. Comparably, the use of over-the-counter (OTC) NSAIDs, which was not routinely documented, may have led to misclassification of exposure, which could bias the results. Considering that an unmeasured confounder such as frailty is strongly associated with both the exposure and the outcome, the observed associations would be attenuated if frailty were distributed in an unbalanced way between groups. However, given the magnitude of the adjusted odds ratios, a strong unmeasured confounder would be required to fully account for the results. Future studies should include direct measures of frailty and systematic recording of OTC NSAID use, like other confounding factors, to validate these findings.

Baseline kidney function data (eGFR, sCr) were missing for some patients, which could have introduced selection bias. Nevertheless, sensitivity analysis was performed with cases who had baseline eGFR or sCr data available, and the results were consistent with the primary outcome. Also, baseline eGFR was used as a confounding factor (except CKD) to reduce the possibility of indication bias.

The choice of hospitalisation for AKI as the primary outcome carries the risk of excluding outpatient AKI events, potentially underestimating the overall risk. However, for us,

hospitalisation was a relevant primary outcome and was obtained from discharge diagnoses in the CMBD. In addition to the availability of these data, hospitalisation for AKI in our study was considered at any time within the 12 months prior to the index date. Despite this, differentiating between community-acquired and hospital-acquired AKI was not an objective of this study. The latter has been more extensively studied in high-budget countries, whereas the former is thought to occur under conditions such as dehydration and infectious processes.

NSAIDs can be obtained from community pharmacies without a physician's prescription. Information regarding the consumption of NSAIDs without a prescription is not registered in the BIFAP; thus, this issue may have impacted the results in some way.

Growing polypharmacy because of comorbidities might make selecting appropriate analgesics much more challenging due to the increased possibility of interactions that could have negative consequences, especially when prescribing NSAIDs. For example, the concurrent use of RAASIs and diuretics is prevalent in managing conditions like hypertension and heart failure. NSAIDs and metamizole are widely accessible and are sometimes used without medical supervision. This leads to frequent exposure to the TW combination with NSAIDs or metamizole, which has been associated with a significantly increased risk of AKI. Particular attention should be given to patients with advanced age, dehydration, CKD, hypertension, cardiovascular diseases, arteriosclerosis, high salt intake, or those using other nephrotoxic drugs, as these factors increase susceptibility to AKI.

While metamizole has been considered to have a more favourable renal profile compared to traditional NSAIDs, there is currently insufficient evidence to support this, and recent studies have highlighted potential nephrotoxic effects, especially in high-risk populations [19]. Therefore, information regarding the careful use of metamizole, instead of NSAIDs, should be shared with practitioners. Moreover, regular monitoring of kidney function in patients with these risk factors should be established as a clinical practice, with a reassessment of the necessity of continuing all three medications concurrently. Additionally, educating patients about avoiding metamizole's use without prescription, especially when on RAASIs or diuretics, is very important.

5. Conclusions

Individuals exposed to TWs including NSAIDs had a considerably lower risk of hospitalisation for AKI and all-cause mortality during hospitalisation than those patients exposed to TWs including metamizole. However, there were no statistically significant differences between the two groups in the changes in sCr or eGFR, nor in terms of RRT requirement during hospitalisation. Further research is warranted to confirm these results and to better understand the deleterious effects of metamizole.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/toxics13050417/s1>: Table S1: Diagnostic codes for acute kidney injury (AKI), chronic kidney disease (CKD), and renal replacement therapy (RRT). Table S2: The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) codes of the components of the triple whammy (TW) combination. Table S3: Baseline characteristics of the groups after propensity score matching. Table S4: Risk of hospitalisation due to acute kidney injury (AKI) after propensity score matching. Table S5: Risk of hospitalisation due to acute kidney injury (AKI) according to exposure time. Table S6: Sensitivity and subgroup analysis. Table S7: Risk of hospitalisation due to AKI restricting to cases and controls with eGFR or sCr data at baseline (at the beginning or in the 12 months previous to the beginning of the follow-up) (sensitivity analyses) with multiple imputations. Figure S1: Forest plot for sensitivity and subgroup analyses of acute kidney injury (AKI).

Author Contributions: Conceptualisation L.L., L.C.S. and J.E.; methodology, all authors; writing—protocol draft preparation, D.M.C., L.L., L.C.S. and M.G.-V.; validation L.L., L.C.S., M.C.C. and M.G.-V.; data analysis, A.A.; interpretation of data, all authors; project administration and data

curation, L.L. This manuscript was initially prepared by D.M.C. and critically reviewed by the other co-authors. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was 50% co-funded by the Government of Navarre (Spain) and the European Regional Development Fund (ERDF) through the 2014–2020 ERDF Operational Programme of Navarre (Resolution 1021/2019, project No. 24).

Institutional Review Board Statement: The study protocol was approved by the Ethics Committee of Navarre (Spain) (Pyto2019/87) on 19 July 2019, and by the BIFAP scientific committee.

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to the study data being obtained from the BIFAP database, which contains anonymised information. Data extraction from the BIFAP was carried out by its managers and the study investigators in accordance with the study protocol. The information was processed in accordance with ethical standards and data protection regulations.

Data Availability Statement: Study databases will be provided upon formal request.

Acknowledgments: The authors want to thank all of the healthcare professionals who collaborated with the BIFAP and the managers of the database.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

Abbreviations

The following abbreviations are used in this manuscript:

AKI	Acute kidney injury
RAASIs	Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
TW	Triple whammy
RRT	Renal replacement therapy
sCr	Serum creatinine
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
WHO	World Health Organization
BIFAP	Pharmacoepidemiological Research in Public Administration
ACEIs	Angiotensin-converting enzyme inhibitors
ARBs	Angiotensin II receptor blockers
ICD	International Classification of Diseases
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
BMI	Body mass index
CKD	Chronic kidney disease
SD	Standard deviation
OR	Odds ratio
CI	Confidence interval
PSM	Propensity score matching

References

1. Thomas, M.C. Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs-the triple whammy. *Med. J. Aust.* **2000**, *172*, 184–185. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

2. Fournier, J.; Sommet, A.; Durrieu, G.; Poutrain, J.; Lapeyre-Mestre, M.; Montastruc, J. Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: A descriptive study using the French Pharmacovigilance database. *Fundamental Clin. Pharma.* **2014**, *28*, 230–235. [CrossRef] [PubMed]
3. Lapi, F.; Azoulay, L.; Yin, H.; Nessim, S.J.; 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*, 8525. [CrossRef] [PubMed]
4. Camin, R.M.; Cols, M.; Chevarria, J.L.; Osuna, R.G.; Carreras, M.; Lisbona, J.M.; Coderch, J. Acute kidney injury secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NSAIDs: “The Triple Whammy”. *Nefrologia* **2015**, *35*, 197–206. [CrossRef] [PubMed]
5. Arrufat-Goterris, G.; do Pazo-Oubiña, F.; Malpartida-Flores, M.; Rodríguez-Rincón, R.M. Intervención farmacéutica para reducir el riesgo de iatrogenia asociada a la combinación triple whammy. [Pharmaceutical intervention to reduce the iatrogenic risk associated with the triple whammy combination]. *Aten. Primaria* **2017**, *49*, 150–155. [CrossRef] [PubMed]
6. Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP). Available online: <https://www.bifap.org/?lang=es> (accessed on 26 June 2024).
7. WHO. VigAccess. Available online: <https://www.vigiaccess.org> (accessed on 26 May 2024).
8. Oracle BI Interactive Dashboards—DAP. Available online: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (accessed on 4 June 2020).
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. La EMA Inicia una Evaluación Sobre el Uso de Metamizol y el Riesgo de Agranulocitosis. Available online: <https://www.sehh.es/noticias/323-noticias/125936-la-ema-inicia-una-evaluacion-sobre-el-uso-de-metamizol-y-el-riesgo-de-agranulocitosis> (accessed on 10 August 2024).
10. Leache, L.; Celaya, M.C.; Alzueta, N.; Echeverría, A.; Saiz, L.C.; Erviti, J.; Garjón, J.; Fontela, C.; Sanz, L.; Acín, M.T.; et al. Effect of “Triple Whammy” Combination in Hospitalisation Due to Acute Kidney Injury: A Protocol of a Nested Case-Control Study. *Rev. Ofil-Iaphar* **2021**. [First on Line]. Available online: <https://www.ilaphar.org/wp-content/uploads/2021/09/AE-Effect-of-the-triple-whammy.pdf> (accessed on 4 June 2020).
11. Calvo, D.M.; Saiz, L.C.; Leache, L.; Celaya, M.C.; Gutiérrez-Valencia, M.; Alonso, A.; Erviti, J.; Alzueta, N.; Echeverría, A.; Garjón, J.; et al. Effect of the combination of diuretics, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, and non-steroidal anti-inflammatory drugs or metamizole (triple whammy) on hospitalisation due to acute kidney injury: A nested case-control study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2023**, *32*, 898–909. [CrossRef] [PubMed]
12. Maciá-Martínez, M.; Gil, M.; Huerta, C.; Martín-Merino, E.; Álvarez, A.; Bryant, V.; Montero, D.; BIFAP Team. Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP): A data resource for pharmacoepidemiology in Spain. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2020**, *29*, 1236–1245. [CrossRef] [PubMed]
13. National Kidney Foundaton. National Kidney Foundation. eGFR Calculator [Internet] National Kidney Foundation. Available online: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculatorCoc (accessed on 27 November 2022).
14. Canillas, L.; Pelegrina, A.; Colominas, E.; Salis, A.; Enríquez-Rodríguez, C.J.; Caro, A.; Puigvehí, M.; Broquetas, T.; Coll, S.; Cañete, N.; et al. WED-370—Acute kidney injury related to metamizole in advanced chronic liver disease patients undergoing major orthopedic surgery. *J. Hepatol.* **2023**, *78*, S267–S268. [CrossRef]
15. Imai, S.; Momo, K.; Kashiwagi, H.; Miyai, T.; Sugawara, M.; Takekuma, Y. A cross-sectional exploratory survey on occurrence of triple-whammy prescription pattern in Japan. *Int. J. Clin. Pharm.* **2020**, *42*, 1369–1373. [CrossRef] [PubMed]
16. Fournier, J.P.; Sommet, A.; Durrieu, G.; Poutrain, J.C.; Lapeyre-Mestre, M.; Montastruc, J.L. 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*, 1166–1168. [CrossRef] [PubMed]
17. Dreischulte, T.; Morales, D.R.; Bell, S.; Guthrie, B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int.* **2015**, *88*, 396–403. [CrossRef] [PubMed]
18. Mangoni, A.A.; Kholmurodova, F.; Mayner, L.; Guthrie, B. The Concomitant use of diuretics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers (triple whammy), extreme heat, and in-hospital acute kidney injury in older medical patients. *Adv. Ther.* **2017**, *34*, 2534–2541. [CrossRef] [PubMed]
19. Stueber, T.; Buessecker, L.; Leffler, A.; Gillmann, H.J. The use of dipyron in the ICU is associated with acute kidney injury: A retrospective cohort analysis. *Eur. J. Anaesthesiol.* **2017**, *34*, 673. [CrossRef] [PubMed]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

6. Discusión

En este apartado, se examinan críticamente los tres estudios desarrollados en esta tesis que contribuyen de forma significativa a la comprensión del riesgo asociado a esta combinación, incluyendo el papel específico del metamizol, un analgésico ampliamente utilizado en algunos países, como es el caso de España.

6.1 Discusión de los resultados sobre la evidencia publicada del impacto de la exposición a la combinación TW y la no exposición en el riesgo de FRA y otros resultados de morbimortalidad.

En esta sección se incluye la revisión sistemática publicada.

Artículo 1. Calvo DM, Saiz LC, Leache L, Celaya MC, Gutiérrez-Valencia M et al. Acute kidney injury associated with the 'triple whammy' combination: a systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2025;1-11. DOI: 10.1002/bcp.70263.

La revisión sistemática plantea una investigación oportuna sobre la relación entre el uso concomitante de diuréticos, IECA o ARA-II, y AINEs, y la incidencia de fallo renal agudo (FRA) (70). Este planteamiento parte de una premisa clínica bien conocida: la nefrotoxicidad asociada al uso simultáneo de fármacos que alteran la perfusión glomerular desde distintos mecanismos fisiopatológicos (55,57).

Uno de los aspectos más destacables de la revisión es su pertinencia clínica, ya que aborda una combinación farmacológica común en la práctica médica, particularmente en poblaciones mayores con comorbilidades. Aunque existe reconocimiento en la literatura sobre el llamado TW, la evidencia empírica sistematizada sigue siendo escasa. La revisión se justifica a partir de estudios preliminares, fundamentalmente observacionales, que sugieren una asociación entre dicha combinación y un incremento significativo en el riesgo de FRA, sobre todo durante los primeros 30 días de tratamiento (71). El FRA fue designado como la variable principal y otras variables secundarias elegidas fueron la hospitalización debido a FRA, eventos adversos graves, mortalidad en los 30 días posteriores al FRA y la mortalidad por cualquier causa, además de la necesidad de TRR.

El análisis diferenciado del metamizol (dipirona) frente a otros AINEs, es uno de los elementos diferenciales de la revisión sistemática. Este aspecto es especialmente relevante en contextos como España, donde el uso de metamizol es común, a pesar de su limitada disponibilidad en otros países. Así, se plantea una revisión que no solo busca establecer una asociación general entre la triple combinación y el daño renal, sino que también intenta generar evidencia diferencial de utilidad para la práctica médica de los profesionales sobre el perfil de riesgo del metamizol, un fármaco para el que existen reportes de toxicidad renal, pero escasa investigación sistemática (70).

La metodología de la revisión toma en consideración estándares internacionales que permiten garantizar la calidad metodológica, al estar registrado en PROSPERO y adherirse a las guías PRISMA y Cochrane (72– 73). Se incluyeron ensayos clínicos y estudios observacionales, con el reconocimiento explícito de las limitaciones metodológicas de estos últimos. Se planteó una estrategia de búsqueda exhaustiva, y la evaluación del riesgo de sesgo se fundamentó de manera correcta y se emplearon herramientas validadas como ROBINS-I, RoB2 y GRADE (74,75).

La revisión sistemática analizó la evidencia publicada sobre el impacto de la combinación TW frente a la no exposición a dicha combinación en el riesgo de FRA (71). Se analizó la evidencia publicada hasta agosto de 2023, y se incluyeron 5 estudios de casos y controles (55,57,77,79,80), con una muestra total de 556.038 participantes. El principal hallazgo fue que los pacientes expuestos a TW presentaron un riesgo significativamente mayor de desarrollar FRA (OR 2,01; IC 95%: 1,30-3,10, $I^2=90\%$) con un grado de certeza de la evidencia bajo. El análisis de sensibilidad restringiendo a aquellos estudios que utilizaron la definición de FRA según KDIGO arrojó resultados similares (OR 2,33, IC 95% 1,07-5,10; $I^2: 88\%$; 3 estudios) (55,61,63), así como en el análisis de sensibilidad que excluyó al único estudio con alto riesgo de sesgo (OR 1,66, IC 95% 1,17-2,37; $I^2: 89\%$; 3 estudios) (55,57,79).

Entre los resultados secundarios, se encontró un mayor riesgo de hospitalización por FRA entre las personas expuestas a TW en comparación con aquellas no expuestas a TW (ORa 1,36, IC95%, 1,32– 1,40). Por otro lado, se halló un mayor riesgo con la TW que incluía metamizol que con la TW que incluía un AINE, en comparación con la no exposición a TW (ORa TW con metamizol vs. sin TW: 1,45; IC95% 1,40-1,51; ORa TW con un AINE vs. sin TW: 1,25; IC95% 1,21-1,29; valor p para la interacción <0.0001) (77).

En cuanto al riesgo de mortalidad global, tres estudios proporcionaron datos sobre la mortalidad por todas las causas, no mostrando un riesgo significativamente mayor con la exposición a la TW, lo que indica que, aunque esta combinación incrementa el riesgo de FRA, no necesariamente está asociado con un aumento en la mortalidad por cualquier causa. No se obtuvieron diferencias significativas entre la exposición a TW y la no exposición a TW en el requerimiento de TRR durante la hospitalización (ORa 0,94, IC95% 0,83–1,06) (77).

El análisis de subgrupos en participantes mayores de 75 años demostró que el riesgo de hospitalización debido a FRA fue significativamente mayor entre las personas expuestas a TW en comparación con aquellas no expuestas a TW (ORa 1,37, IC 95%, 1,32–1,41), al igual que se obtuvo en la población global, aunque con mayor magnitud de efecto (77).

En definitiva, los estudios incluidos, aunque en su mayoría observacionales, presentan una consistencia notable, siendo la dirección de la asociación uniforme, con una tendencia a mayor riesgo de FRA durante las primeras semanas tras la exposición, aunque con magnitud del efecto variable. Por lo que se podría afirmar que la combinación triple representa un riesgo clínicamente significativo de FRA, especialmente en pacientes con factores predisponentes como edad avanzada. Aunque la limitación metodológica del riesgo de sesgo moderado está presente, la consistencia de los datos observacionales y los análisis realizados refuerzan la validez de la asociación hallada.

Los estudios incluidos no permitieron aislar el efecto específico del metamizol dentro de la triple combinación, debido a que los estudios incluidos no diferenciaron entre los pacientes que estuvieron expuestos a TW con metamizol vs los que estuvieron expuestos a TW con AINE. Por tanto, a través de la revisión realizada no se pudo confirmar ni descartar que el metamizol tuviese un perfil de riesgo distinto al de los AINEs dentro del contexto de la triple combinación, lo que justifica la necesidad de estudios futuros centrados en este fármaco, especialmente en contextos donde su uso es frecuente.

Desde el punto de vista clínico, estos resultados refuerzan la necesidad de prudencia al prescribir combinaciones farmacológicas que incluyan fármacos de estos tres grupos de medicamentos, especialmente en pacientes con factores de riesgo como edad avanzada, deshidratación, hipertensión u otras enfermedades cardiovasculares, o ERC. El subgrupo de mayores de 75 años mostró un riesgo aún más elevado de hospitalización por FRA, lo que apunta a una vulnerabilidad particular en esta población geriátrica.

También se refuerza la idea de implementar medidas de seguimiento, como control de la función renal, revisión de la necesidad del tratamiento, y ajuste de las dosis y su duración, en los pacientes que deban recibir la combinación TW. También se refuerza la necesidad de estrategias educativas para profesionales de atención primaria y farmacovigilancia activa, especialmente en poblaciones envejecidas o polimedicadas.

6.2 Discusión de los resultados sobre el impacto de la exposición a la combinación TW en el riesgo de hospitalización por FRA y otras de variables de morbimortalidad

En este apartado se incluye el estudio de caso-control anidado.

Artículo 2: Calvo DM, Saiz LC, Leache L, Celaya MC, Gutiérrez-Valencia M, Alonso A, et al. Effect of the combination of diuretics, renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors, and non-steroidal anti-inflammatory drugs or metamizole (triple whammy) on hospitalisation due to acute kidney injury: A nested case–control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2023;32(8):898– 909. DOI: 10.1002/pds.5621

El estudio tiene como objetivo investigar la asociación entre la combinación farmacológica conocida como TW y el riesgo de hospitalización por FRA. Esta combinación — que incluye un diurético, un inhibidor del sistema renina-angiotensina (ISRAA), y un AINE o metamizol— ha sido asociada, como se evidenció en la revisión sistemática previa, con un mayor riesgo de FRA, atribuible a sus efectos sinérgicos negativos sobre la perfusión glomerular

A pesar de esta asociación teórica, la literatura científica disponible presenta limitaciones importantes, especialmente en lo que respecta a la escasa representatividad poblacional y al bajo poder estadístico de los estudios previos. Para abordar estas debilidades, el estudio propone un diseño de casos y controles anidado en una cohorte poblacional, utilizando datos procedentes de la base BIFAP, que contiene más de 30 millones de historias clínicas anonimizadas de ciudadanos españoles. La elección de un diseño anidado en cohorte resalta la relevancia de utilizar bases de datos clínicas amplias como BIFAP para capturar eventos clínicos reales con mayor validez externa (60,81,82). También permite obtener una muestra amplia y representativa

de pacientes, así como controlar adecuadamente variables de confusión como comorbilidades, edad y el uso de otros fármacos nefrotóxicos.

Además, facilita el análisis de los efectos relacionados con el momento y la duración de la exposición al TW (60). Del mismo modo, permite analizar el riesgo específico en poblaciones concretas, como es el caso de los pacientes ancianos. Además, facilita el análisis de los efectos relacionados con el momento y la duración de la exposición al TW (60). Del mismo modo, permite analizar el riesgo específico en poblaciones concretas, como es el caso de los pacientes ancianos.

Un aspecto destacable de la investigación es la selección de la variable principal del estudio: la hospitalización por FRA. Esta elección se fundamenta en la disponibilidad y calidad de los datos procedentes del CMBD, integrado dentro de BIFAP. El CMBD constituye el sistema de referencia en España para el registro estandarizado de información clínica y administrativa de pacientes atendidos en hospitalización, urgencias, hospital de día y consultas ambulatorias especializadas (83, 84).

El CMBD incluye variables clínicas (diagnósticos primarios y secundarios, procedimientos), demográficas (edad, sexo) y administrativas (datos de ingreso, alta y destino al alta). Su reconocimiento como fuente de información fiable se debe a que es gestionado por personal capacitado en codificación clínica, además de estar sujeto a auditorías e indicadores de calidad que garantizan la integridad y precisión de los registros. Gracias a su cobertura nacional y volumen masivo de datos, el CMBD representa un recurso clave para estudios epidemiológicos, lo que refuerza la factibilidad y validez del uso de esta variable en la presente investigación (83,84).

Otro elemento contemplado en el diseño de este caso control anidado, con el fin de incrementar su solidez metodológica, fue la validación de los diagnósticos de hospitalización por FRA en una muestra de pacientes mediante la plataforma BIFAP, lo que permitió confirmar la fiabilidad de dichos registros. Asimismo, la selección de la hospitalización por FRA como variable principal permite identificar los casos más graves, que son de particular relevancia clínica y epidemiológica. En cualquier caso, también se analizaron otras variables de interés como la necesidad de TRR o la mortalidad hospitalaria.

Otro aspecto metodológico relevante es el análisis del riesgo de hospitalización por FRA en función del momento de la exposición y de la duración de la misma, así como el análisis

diferenciado del riesgo según el tipo de analgésico empleado (AINE vs. metamizol), lo que constituye una novedad sobre la evidencia publicada hasta la fecha.

Este diseño proporciona una base sólida para la indagación de los efectos adversos renales y de morbi-mortalidad asociados a combinaciones farmacológicas de uso frecuente en la práctica clínica.

El estudio de caso-control anidado en una cohorte, se realizó con datos de BIFAP correspondientes al periodo 2009-2018 (78). Se enfoca en analizar la relación entre la exposición a la TW y varios resultados como la hospitalización por el FRA, la necesidad de TRR, y la mortalidad por cualquier causa durante la hospitalización. En total, el estudio incluyó 480.537 participantes (44,756 casos y 435,781 controles), con una edad promedio de 79 años (77).

El principal hallazgo fue que los pacientes expuestos a TW presentaron un riesgo significativamente mayor de hospitalización por FRA que los pacientes no expuestos a TW. A su vez, el riesgo fue evaluado en función del momento y la duración de la exposición a la TW. El riesgo de hospitalización por FRA aumentó cuanto más cercana en el tiempo fue la exposición a la TW (ORa para usuarios actuales de TW: 1,60; IC95%: 1,52-1,69), y también con duraciones continuas de mayor duración (ORa para pacientes con TW >9 meses y ≤ 12 meses: 1,66; IC95% (1,56–1,76); y duraciones acumuladas más largas (ORa para pacientes con TW >9 meses y ≤ 12 meses: (1,65; IC 95%: 1,55- 1,75)], siendo estadísticamente significativo en todos los casos en comparación con pacientes no expuestos a la TW en los 12 meses anteriores a la fecha de la hospitalización por FRA.

También se evidenció que el riesgo de ser hospitalizado por FRA aumentó a medida que se utilizaron simultáneamente más fármacos de la TW, en comparación con la no prescripción de ninguno de los fármacos de la TW en los 12 meses previos a la fecha índice (ORa 1,81; IC 95%:1,72-1,92).

En el estudio también se evaluó el riesgo de hospitalización por FRA en función del tipo de fármaco del grupo IRSAA al que fueron expuestos los pacientes, siendo mayor el riesgo de hospitalización por FRA con la combinación TW que incluía aliskiren (ORa 1,45; IC 95%: 1,10-1,91) que con la combinación TW que incluía otro ISRAA diferente de aliskiren (IECA o ARAII) (ORa 1,36; IC 95%: 1,32-1,40).

Otro de los resultados fue el hallazgo de mayor riesgo de hospitalización por FRA con la TW que incluía metamizol que con la TW que incluía un AINE, en comparación con la no exposición a TW (ORa TW con metamizol vs. sin TW: 1,45; IC95% 1,40-1,51; ORa TW con un AINE vs. sin TW: 1,25; IC95% 1,21-1,29). Por otro lado, se identificó que en los pacientes con metamizol sin prescripción de diuréticos, ISRAA o AINE, no se obtuvo un aumento significativo de la hospitalización por FRA, TRR o mortalidad por todas las causas en comparación con la no exposición a metamizol.

No se encontró una asociación significativa entre la exposición a la combinación TW y la necesidad de TRR. Por otro lado, el estudio mostró que, entre los pacientes que presentaron hospitalización por FRA, la mortalidad por cualquier causa fue más baja en los pacientes expuestos a TW que en los no expuestos a TW (ORa 0,81, IC95 %, 0,71-0,93), lo que sugiere que otros factores confusores residuales no considerados podrían estar influyendo en este resultado (82). Esto podría explicarse por el hecho de que los casos expuestos y no expuestos al TW, no sean totalmente comparables en cuanto a sus características basales, y que dichas diferencias no se compensen completamente incluso tras el ajuste por variables de confusión. Asimismo, cabe considerar que la FRA atribuible al TW podría presentar una menor gravedad en comparación con la originada por otras afecciones clínicas, lo que se traduciría en una menor mortalidad. Sin embargo, no fue posible estimar el riesgo de mortalidad causada por el FRA, lo que sería fuente de investigaciones futuras. En los resultados de mortalidad también puede intervenir un posible sesgo del paciente sano, que podría implicar que los pacientes con una mayor preocupación por mejorar su estado de salud y, por tanto, más propensos a tomar más fármacos, que corresponderían a los pacientes expuestos a la TW, tuviesen una menor mortalidad.

La edad avanzada ha sido reconocida como uno de los principales factores de riesgo de FRA, y es conocido que las personas mayores son más vulnerables a los efectos adversos de los medicamentos.

En concreto, el análisis de subgrupos en las personas > 75 años expuestas a TW en comparación con las no expuestas, mostró un riesgo mayor de FRA que en la población global, con OR 1,37 (IC95%: 1,32-1,41). En concreto, las anomalías estructurales y funcionales renales de esta población, y su predisposición a sufrir en mayor medida deshidratación e hipotensión causadas por los fármacos TW, pudieron haber contribuido a ello. La magnitud del riesgo fue

mayor con combinación TW que incluía metamizol (ORa 1,44; IC 95%: 1,38-1,50) que para la TW que incluía un AINE (ORa 1,25; IC 95%: 1,20-1,30, valor p para interacción <0,0001) (77).

6.3 Discusión de los resultados del impacto de la combinación de TW que incluye metamizol frente a la TW que incluye AINE en la hospitalización por FRA, parámetros renales y otras variables de morbimortalidad

Se incluye el tercer artículo publicado, el cual es un subestudio que indaga sobre la pregunta generada en la investigación previa, sobre el papel del metamizol dentro de la combinación TW.

Artículo 3: Calvo DM, Saiz LC, Leache L, Celaya MC, Gutierrez-Valencia M, Alonso A, et al. Does Metamizole Cause Less Acute Kidney Injury than Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs When Combined with Diuretics and Antihypertensives? Toxics 2025;13(5):417. DOI: 10.3390/toxics13050417.scusion

Este estudio se centró en comparar los efectos de la TW que incluye metamizol vs la TW que incluye AINE sobre los resultados de hospitalización por FRA, TRR y la mortalidad por cualquier causa durante la hospitalización (78). El análisis incluyó a 65.077 pacientes adultos, procedentes de la población del estudio previamente publicado, con una edad promedio de 79,7 años (7,82). Se analizaron los datos del periodo 2009-2018.

Los resultados mostraron que la combinación de TW que incluía AINE se asoció con un riesgo significativamente menor de hospitalización por FRA (ORa 0,81, IC 95%, 0,74–0,8) y de mortalidad por todas las causas (ORa 0,64, IC 95%, 0,74–0,87) en comparación con la combinación TW que incluía metamizol (83). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de TRR entre ambos grupos.

En cuanto a los parámetros de la función renal, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio de los valores de CrS ni en TFGe entre los grupos, excepto para el intervalo desde el inicio a los 90 días. En este caso, hubo un aumento de la TFGe en el grupo con TW que incluía metamizol y una disminución en el grupo con TW que incluía AINE (desviación estándar, DE-0,9; DE 10,7; valor p=0,003) (78).

Esta investigación también evaluó el riesgo de hospitalización por FRA en función de la duración de la exposición, no demostrándose que una exposición prolongada al TW con metamizol o AINE se asoció con un mayor riesgo de hospitalización por FRA. El riesgo de hospitalización no mostró diferencias significativas con la exposición prolongada en el caso de la combinación con metamizol (ORa para pacientes con la combinación de 2 a 6 meses respecto a 1 mes: 1,05, IC 95%: 0,91-1,22; ORa para pacientes con la combinación de 7-12 meses respecto a 1 mes: ORa 1,20; IC 95%, 1,04- 1,39). En el grupo de TW con AINE, sólo el subgrupo con exposición de 7 a 12 meses presentó un mayor riesgo de hospitalización (OR ajustado 1,08, IC del 95 %, 0,93-1,26). Para reforzar los hallazgos de esta investigación, se realizaron análisis de sensibilidad, como la evaluación del riesgo sólo en aquellos pacientes que disponían de valores iniciales de CrS y TFG, mostrando resultados similares (ORa 0,78, IC95% 0,66-0,93). Incluso al excluir los casos y controles en donde la exposición a la combinación con metamizol y AINE fue secuencial, al considerar la exposición más cercana al evento, se continuó observando un menor riesgo de hospitalización por FRA con la combinación con AINE (ORa 0,79, IC95%, 0,72-0,87). El resultado se mantuvo similar al realizar el análisis de subgrupo en mayores de 75 años, donde fue menor el riesgo en la combinación TW con AINE, con un ORa de 0,83 (IC 95% 0,76-0,91).

El análisis de sensibilidad que restringió la evaluación a los pacientes con FRA como diagnóstico principal, no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Tampoco se hallaron diferencias significativas entre los grupos en los análisis de subgrupos de pacientes con TFGe basal <60 mL/min/1.73m², o en aquellos con ERC al inicio del estudio. Este estudio sugiere que el uso de metamizol en vez de AINE, cuando se emplean dentro de la combinación TW, no se asociaría a menor riesgo de hospitalización por FRA o mortalidad. Por lo tanto, suponer que es una alternativa más segura no estaría respaldado por la evidencia.

En esta investigación además se emplearon modelos estadísticos avanzados, como el emparejamiento por puntuación de propensión, para reducir el sesgo de selección y de confusión: así como las imputaciones múltiples para abordar el sesgo de los datos ausentes. Estas técnicas contribuyeron a reforzar la solidez y fiabilidad de los resultados del estudio.

Estos hallazgos requieren más estudios para ser confirmados, ya que podrían implicar que la elección de un analgésico u otro dentro de la TW tiene un impacto diferente en los

resultados clínicos. En conjunto, estos estudios proporcionan evidencia consistente de que la TW aumenta el riesgo de FRA y la hospitalización por dicho motivo, pero también sugieren que el impacto en la mortalidad por cualquier causa no es tan claro y puede depender de factores adicionales, como las características del paciente o el tipo específico de analgésico utilizado.

7. Discusión Global

7.1 La combinación *triple whammy* y el riesgo de FRA

La combinación farmacológica conocida como TW ha sido objeto de creciente interés por su asociación con el desarrollo de FRA. El análisis integrado de los tres estudios desarrollados —una revisión sistemática con metanálisis, y los dos estudios de casos y controles anidados en una cohorte a través de una base de datos poblacional— permiten consolidar la evidencia actual, analizar la calidad de la evidencia e identificar los sesgos y las limitaciones ó discrepancias metodológicas, y señalar oportunidades para mejorar la farmacovigilancia clínica, la seguridad de los pacientes, y la investigación en este ámbito.

En este contexto, los datos sugieren que la sinergia farmacodinámica de estos tres grupos de medicamentos compromete la autorregulación renal: los diuréticos inducen hipovolemia, los ISRAA reducen la presión de perfusión glomerular y los AINEs inhiben la producción de prostaglandinas vasodilatadoras. Esta triple interferencia es particularmente perjudicial en poblaciones vulnerables, como los adultos mayores y los pacientes con comorbilidades cardiovasculares o renales preexistentes. El impacto clínico es amplio, incluyendo aumento en las hospitalizaciones, necesidad de tratamientos intensivos, prolongación de la estancia hospitalaria y, en algunos casos, mortalidad. Todo ello compromete la seguridad de los pacientes y los costes sanitarios y no sanitarios.

Los tres estudios coinciden en un punto esencial: la exposición a la combinación TW se asocia con un mayor riesgo de FRA. La revisión sistemática con metanálisis muestra un aumento general del riesgo de FRA, con una Odds Ratio ajustada que varía entre 1,3 y 1,6 según la duración del tratamiento y el tipo de analgésico utilizado dentro de la TW, así como de la mortalidad asociada. La revisión proporciona una visión global al cuantificar un incremento significativo de morbi-mortalidad asociado con la combinación TW, especialmente cuando el uso de AINEs se mantiene durante más de 7 días. Estos resultados fueron reforzados por el

estudio de base poblacional BIFAP, donde el riesgo de hospitalización por FRA fue mayor en los pacientes expuestos a TW en comparación con los no expuestos (ORa: 1,36; IC95%: 1,32–1,40).

Diversos estudios clínicos han examinado el impacto de esta combinación en la función renal, aunque la mayoría están realizados en el entorno hospitalario. Miano et al., en hospitales de Estados Unidos, identificaron un incremento de 9,89 casos de FRA por cada 1,000 días de exposición en pacientes con la triple combinación frente a otros esquemas (85).

Rivosecchi et al., en una revisión sistemática, concluyeron que esta combinación contaba con la evidencia más sólida de asociación con FRA, aunque la calidad global de los estudios fue de moderada a baja (86), aunque la calidad general de los estudios fue entre moderada y baja (86). En conjunto, estos hallazgos confirman que el riesgo de FRA es más alto en los primeros días de exposición a la triple terapia, especialmente en poblaciones vulnerables como adultos mayores, pacientes con hipertensión y personas hospitalizadas tras cirugía.

Una variable interesante valorada en los estudios es el riesgo de hospitalización por FRA. El estudio de casos y controles anidado en una cohorte realizado a través de la base de datos BIFAP (78), confirmó la asociación entre el uso de TW y la hospitalización por FRA. El análisis, que incluyó a más de 480.000 pacientes, encontró un ORa de 1,36, (IC 95%, 1,32 -1.40). Admitiendo que la magnitud del estimador es modesta, la fuerza de este estudio reside no solo en su tamaño poblacional, sino también en la calidad de los datos clínicos y en el ajuste por un amplio espectro de variables confusoras.

Por lo tanto, este hallazgo respalda y amplía los resultados de estudios previos, y destaca que la combinación TW no sólo incrementa el riesgo de desarrollar FRA, sino que dicho efecto puede ser suficientemente grave como para requerir atención hospitalaria. Estos datos subrayan la necesidad de intervenciones clínicas y regulatorias para prevenir la exposición innecesaria a esta combinación farmacológica.

7.2 El rol del metamizol: ¿más seguro o más riesgoso?

Los dos estudios de base española desarrollados (77,78) destacan la importancia del contexto clínico local y permiten una exploración más detallada del papel de metamizol, un analgésico muy utilizado en España. A pesar de no estar comercializado en varios países como

EE.UU., Canadá, Reino Unido, Francia, países nórdicos como Suecia y Noruega, Australia e India; se comercializa en presentaciones como único principio activo o en combinación en varios países de la Unión Europea continental como Austria, Bélgica, Bulgaria, Croacia, República Checa, Alemania, Hungría, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Países Bajos, Polonia, Portugal, Rumanía, Eslovaquia, Eslovenia. También se emplea en la mayoría de los países de América Latina, y en algunos países de África y Asia (87).

Particularmente interesante es el hallazgo del estudio de casos y controles que utiliza la base de datos BIFAP, el cual reporta que tanto los AINEs como el metamizol aumentan significativamente el riesgo de hospitalización por FRA cuando se combinan con diuréticos e ISRAA. De hecho, fue mayor el riesgo observado con la combinación TW que incluye metamizol (ORa 1,45, IC 95 %, 1,40–1,51) en comparación con la TW que incluye AINEs (ORa 1,25, IC 95 % 1,21–1,29) (78). Este hallazgo dio lugar a la hipótesis del tercer estudio, basada en la presunción de que la sustitución de AINEs por metamizol en pacientes con mayor riesgo de efectos adversos renales podría ofrecer un perfil de seguridad superior. No obstante, esta hipótesis carecía de evidencia sólida, por lo que el tercer artículo (78), examinó de manera exhaustiva el efecto de la combinación de TW con metamizol en comparación con la combinación que incluía un AINE. En este estudio poblacional se observa aparentemente un mayor riesgo con metamizol, pero esto requiere un estudio específico para su comparación frente a frente.

Una de las contribuciones más destacadas de esta tríada de estudios sería la generación de evidencia empírica sobre el efecto del metamizol dentro del esquema TW. Si bien clínicamente se ha considerado una alternativa más segura en pacientes con riesgo cardiovascular o renal, los datos de BIFAP contradicen esta percepción, al evidenciar un riesgo incluso superior de hospitalización por FRA asociado al metamizol en comparación con AINE cuando se combinan con diuréticos e ISRAA.

Este hallazgo puede explicarse por diversos factores, como el sesgo de indicación (prescripción de metamizol a pacientes más frágiles o con más comorbilidades), diferencias en dosis y duración del tratamiento, y posiblemente mecanismos de toxicidad aún no bien caracterizados. Aun así, el hecho de que tanto la TW que incluye metamizol como la TW que incluye AINE aumenten el riesgo de hospitalización por FRA, refuerza la necesidad de extremar la precaución clínica, especialmente en adultos mayores.

Algunos estudios que han aportado información sobre el riesgo de FRA y el uso de metamizol merecen ser destacados y situados en el contexto de la presente investigación. Un estudio retrospectivo en pacientes adultos en UCI evaluó el potencial nefrotóxico del metamizol en el periodo perioperatorio y encontró que su uso se asoció con un aumento de la incidencia de FRA de forma dosis-dependiente. Por cada gramo adicional de metamizol intravenoso al día, la incidencia de FRA aumentó 1,6 veces, siendo 2,5 g/día el punto de corte con mayor valor predictivo de riesgo (88).

Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que el metamizol no está exento de riesgo renal y que su empleo en pacientes con predisposición a FRA, como aquellos tratados con ISRAA y diuréticos, debe evaluarse con cautela, especialmente en el entorno de cuidados críticos. Otra investigación, en pacientes con cirrosis hepática descompensada, encontró que la dosis diaria de metamizol (de 0,5 a 5,0 g) se asoció con un aumento del riesgo del 3,8% por gramo, y una dosis acumulada de 10 gramos durante 7 días predijo riesgo de FRA, con un 46% de pacientes que desarrollaron FRA y un 12% FRA grave (89).

En cualquier caso, sigue siendo insuficiente la evidencia publicada sobre esta asociación y se requieren nuevos proyectos de investigación e idealmente ensayos clínicos aleatorizados que determinen el riesgo de daño renal con metamizol frente a los AINE.

7.3 Riesgo dependiente del momento y la duración de la exposición

Los resultados de los estudios del caso control anidado (77,78) revelan un gradiente temporal de riesgo, donde la exposición reciente o actual a TW se asocia con un mayor riesgo de FRA. La exposición actual (en los 30 días previos a la hospitalización por FRA) conlleva el mayor riesgo de hospitalización por FRA (ORa 1,60, IC 95 %, 1,52–1,69;), seguido por la exposición reciente (en los 31 a 90 días previos a la hospitalización por FRA; ORa 1,43, IC 95 %, 1,37–1,50) y la pasada (en los 91 a 365 días previos a la hospitalización por FRA; ORa 1,20, IC 95 %, 1,16–1,25). A esto se suma un efecto acumulativo según la duración de la exposición, siendo el riesgo significativamente mayor con tratamientos de más de 9 meses de duración (ORa 1,66, IC 95 %, 1,6–1,76).

Este patrón sugiere una relación dosis-tiempo dependiente coherente con los mecanismos fisiopatológicos conocidos de los tres componentes de la TW, que afectan de manera sinérgica la perfusión renal: vasodilatación disminuida (AINEs/metamizol), reducción

del volumen intravascular (diuréticos) y disminución de la presión de filtración glomerular (IRAAS). De todo esto se deduce que el daño provocado por la interacción es fisiopatológicamente plausible y enfatiza la necesidad de revisiones periódicas de tratamientos crónicos en pacientes polimedicados. La interacción farmacológica prolongada entre estos fármacos aumenta la vulnerabilidad renal, incluso cuando no existen signos clínicos evidentes de toxicidad al inicio del tratamiento.

7.4 Resultados en mortalidad intrahospitalaria: un hallazgo inesperado

Aun cuando los estudios coinciden en que la TW aumenta el riesgo de FRA, las implicaciones en términos de mortalidad y la necesidad de TRR son más complejas y varían entre los estudios.

Específicamente, los resultados acerca de la mortalidad asociada son heterogéneos. La revisión sistemática refuerza la preocupación sobre el daño renal, pero no nos permitió calcular un estimador agregado de la mortalidad por cualquier causa debido a la heterogeneidad en el reporte de los resultados de los estudios incluidos.

El segundo artículo, llevado a cabo con BIFAP (78), presenta un dato llamativo con relación a la mortalidad por cualquier causa, al identificarse un riesgo más bajo en los pacientes expuestos a la TW frente a los no expuestos. Esta discrepancia puede deberse a la posible existencia de factores de confusión residuales entre los pacientes expuestos y no expuestos a TW, principalmente un sesgo de indicación. Esto supondría que los pacientes más complejos y frágiles podrían no estar recibiendo TW debido a su alto riesgo, mientras que los pacientes relativamente estables sí podrían estar expuestos a la combinación. Esta selección conduciría a una aparente menor mortalidad en el grupo expuesto.

Otra posible causa podría ser el posible sesgo del “paciente sano”, en el que los pacientes con una mayor preocupación por mejorar su estado de salud, más propensos a tomar fármacos, que corresponderían a los pacientes expuestos a TW, mostrarían un menor riesgo de mortalidad. Finalmente, una tercera hipótesis consideraría a la FRA inducida por TW, en muchos casos, reversible y de menor gravedad que el FRA causado por otras condiciones, como sepsis o hipoperfusión severa, dado que el mecanismo por el que se produce el FRA es prerrenal. Ello

conllevaría una menor mortalidad por FRA debido a la exposición a TW que por FRA debido a otros motivos.

Sin embargo, la falta de datos sobre la causa específica de muerte limita cualquier inferencia concluyente y remite a futuras investigaciones para aclarar este aspecto.

Por otro lado, el artículo centrado en el metamizol muestra que la combinación de TW que incluye AINEs se asocia con mejores resultados en términos de hospitalización por FRA y mortalidad en comparación con la TW que incluye metamizol (78). El mayor riesgo de hospitalización por FRA y de mortalidad por todas las causas observado con la triple terapia que incluía metamizol podría deberse a un posible sesgo de indicación, ya que el metamizol se prescribe a menudo en lugar de AINE en pacientes con daño en su función renal, otros factores de riesgo cardiovascular o peores condiciones clínicas en general, debido a la suposición de que el metamizol produce menos daño renal que los AINE. Esto se constató en el segundo estudio BIFAP llevado a cabo, ya que las características basales de los pacientes expuestos a TW con metamizol presentaban en general una mayor prevalencia de comorbilidades, como deterioro de la función renal, ERC, enfermedad cardiovascular y diabetes, y estaban expuestos en mayor medida a fármacos nefrotóxicos, además de presentar mayor edad. Estos factores podrían haber influido en los resultados observados. Sin embargo, la ausencia de datos sobre la causa de la muerte en la base de datos BIFAP impide establecer conclusiones definitivas sobre la contribución de la TW a la misma.

7.5 Resultados no conclusivos sobre la necesidad de TRR

En términos de la necesidad de TRR en los pacientes hospitalizados por FRA, los tres estudios desarrollados muestran que, aunque la interacción "Triple Whammy" está asociada con un mayor riesgo de FRA, no necesariamente conlleva una mayor necesidad de TRR en comparación con los no expuestos a la TW. No se obtuvieron diferencias significativas en la necesidad de TRR al comparar los pacientes expuestos a TW vs los no expuestos a la TW (ORa 0,94 IC 95 %, 0,83–1,06), ni tampoco entre los pacientes expuestos a TW con AINE vs TW con metamizol (ORa 1,13, IC95%, 0,90-1,43) (62,64). Esto podría implicar que el daño renal inducido por esta combinación de medicamentos es reversible en muchos casos, o que no alcanza la gravedad necesaria para justificar la intervención con TRR.

Aunque este dato es tranquilizador desde una perspectiva de salud pública, no debe interpretarse como ausencia de riesgo clínico. La FRA subclínica o leve puede tener consecuencias a largo plazo, como aceleración del deterioro renal crónico, especialmente en pacientes con reserva funcional disminuida. Por tanto, el hallazgo no excluye la necesidad de vigilancia clínica y ajuste terapéutico.

7.6 Evidencias disponibles sobre FRA y otros desenlaces adversos

En términos de la necesidad de TRR en los pacientes hospitalizados por FRA, los tres estudios desarrollados muestran que, aunque la interacción "Triple Whammy" está asociada con un mayor riesgo de FRA, no necesariamente conlleva una mayor necesidad de TRR en comparación con los no expuestos a la TW. No se obtuvieron diferencias significativas en la necesidad de TRR al comparar los pacientes expuestos a TW vs los no expuestos a la TW (ORa 0,94 IC 95 %, 0,83–1,06), ni tampoco entre los pacientes expuestos a TW con AINE vs TW con metamizol (ORa 1,13, IC95%, 0,90-1,43) (77,78). Esto podría implicar que el daño renal inducido por esta combinación de medicamentos es reversible en muchos casos, o que no alcanza la gravedad necesaria para justificar la intervención con TRR.

Aunque este dato es tranquilizador desde una perspectiva de salud pública, no debe interpretarse como ausencia de riesgo clínico. La FRA subclínica o leve puede tener consecuencias a largo plazo, como aceleración del deterioro renal crónico, especialmente en pacientes con reserva funcional disminuida. Por tanto, el hallazgo no excluye la necesidad de vigilancia clínica y ajuste terapéutico.

El FRA ha sido ampliamente estudiado por su fuerte asociación con desenlaces adversos, particularmente el desarrollo de ERC, ERT y un aumento sostenido en la mortalidad post-hospitalaria. Otro elemento estudiado es la posibilidad de que la mortalidad y la necesidad de TRR estén relacionadas con la gravedad y la comorbilidad de los pacientes.

Passoni dos Santos et al. analizaron en una revisión sistemática de 47 estudios, los datos de 67.033 pacientes de más de 300 UCIs ubicadas en diferentes regiones del mundo. La incidencia global de FRA osciló entre el 2,5% y el 92,2% y la mortalidad entre el 5% y el 80%, alcanzando el 100% en pacientes sometidos a TRR. La tasa media de mortalidad fue del 40,6% y 43,2% en países desarrollados y en vías de desarrollo, respectivamente. La necesidad de TRR

se situó entre el 0,8% y el 59,2% (90). Este estudio demuestra la gran variabilidad en la incidencia de la FRA presente entre los estudios, concluyendo que una de las razones fundamentales para esta variabilidad se correspondía con la diferencia en los criterios utilizados para definir los casos.

También reconoce la influencia en las tasas de mortalidad de los pacientes con FRA de otros factores como la disponibilidad de recursos locales, las necesidades de TRR, la creatinina sérica al ingreso en la UCI, la sobrecarga de volumen y la presencia sepsis, entre otros. (90).

En una revisión sistemática de 13 estudios de cohorte, Coca et al (91). mostraron que los pacientes con FRA presentaban un riesgo significativamente mayor de desarrollar ERC en comparación con aquellos sin FRA, con un cociente de riesgo ajustado (HRa) combinado de 8,8 (IC 95 % 3,1-25,5). Este riesgo mostró un patrón dosis-respuesta claro y fue estadísticamente significativo para todos los grados de gravedad, con HRa de 2,0, 3,3 y 28,2 para FRA leve, moderado y grave, respectivamente. De forma similar, el riesgo de progresión a ERT también aumentó en función de la severidad del FRA, con un HRa agrupado de 3,1 (IC 95 %, 1,9-5, 0), y con un riesgo mayor en correspondencia con la gravedad del episodio, y la disminución de la TFG (91).

En cuanto a la mortalidad post-alta, diversos estudios han confirmado que los pacientes que experimentan FRA tienen mayor riesgo de mortalidad que aquellos sin esta complicación. Lo et al. (92) encontraron que, incluso en pacientes con función renal basal preservada (TFGe ≥ 45 mL/min/1,73 m²), la aparición de FRA con requerimiento de diálisis duplicaba el riesgo de muerte en comparación con sus controles. En el entorno quirúrgico, Ishani et al. (93) reportaron que el riesgo de mortalidad a tres meses, expresado en HR, se incrementó de un 40% (HR=1,4) o hasta cinco veces (para HR=5,0) con el aumento postoperatorio de la creatinina sérica.

Además, en una amplia revisión sistemática de Susantitaphong et al. (23), que incluyó 106 estudios bajo una definición de FRA equivalente a KDIGO, se estimó una tasa global de mortalidad asociada a FRA del 22,4%, con diferencias sustanciales entre adultos (23,3%) y niños (13,8%). En los estudios con más de seis meses de seguimiento y con comparadores sin FRA, se encontró una OR no ajustada de 2,7 (IC 95%, 2,09 a 3,58) para la mortalidad en pacientes que sufrieron FRA vs los que no sufrieron FRA (94).

Otro estudio transversal internacional (AKI-EPI), realizado en 97 centros de cuidados intensivos y con más de 1800 pacientes, reportó una incidencia de FRA del 57,3% utilizando

los criterios KDIGO (95). Además, identificó una relación proporcional entre la gravedad del FRA y la mortalidad hospitalaria, con ORa crecientes desde el estadio 1 al 3 de FRA [estadio 1 = 1,68 (IC95% 0,9–3,2; $p = 0,109$), y estadio 3 = 6,89 (IC95% 3,9–12,2; $p < 0,001$)].

Casi la mitad de los pacientes con FRA presentaban una TFG <60 mL/min/1,73 m² al alta, en contraste con el 14,8% de aquellos que no desarrollaron FRA ($p < 0,001$). Estos hallazgos evidencian no solo el impacto agudo del daño renal, sino también su persistencia funcional, lo que refuerza la necesidad de prevenir factores de riesgo adicionales en estos pacientes, como el empleo de la combinación TW, tanto en situaciones ambulatorias como perihospitalarias (95).

Otro estudio de interés, que evaluó el riesgo de FRA inducido por fármacos, es el realizado por Lombardi et al. (96). Se trata de un estudio prospectivo y multinacional en América Latina y el Caribe que aporta evidencia regional valiosa sobre el FRA. En él se incluyeron 905 pacientes de 15 países con diagnóstico de FRA según criterios KDIGO. El 62% de los casos fueron adquiridos en la comunidad, siendo la deshidratación, el shock y el uso de fármacos nefrotóxicos las causas más frecuentes. La mortalidad hospitalaria fue del 26,5%, asociada de forma independiente a la edad avanzada, sepsis nosocomial, hepatopatía crónica, hipotensión, necesidad de ventilación mecánica y TRR. A los 90 días, el 81% de los pacientes supervivientes presentaron recuperación renal parcial o completa, aunque la mortalidad total se mantuvo elevada (24%). Este estudio destaca la importancia de implementar medidas preventivas, especialmente en el uso racional de fármacos con potencial nefrotóxico, como los implicados en la combinación TW, en escenarios ambulatorios o de atención primaria.

Como conclusión, y a tenor de los estudios previamente descritos, aún persiste la incertidumbre sobre si la FRA es una causa directa de desenlaces como el desarrollo de ERC, ERT y aumento en la mortalidad post-hospitalaria o simplemente un marcador de mayor carga de enfermedad o vulnerabilidad fisiológica (93). Este dato es relevante desde el punto de vista clínico y económico, ya que indica una ventana de oportunidad para la detección y prevención temprana antes de que se requieran intervenciones invasivas como la TRR.

Finalmente, la presente investigación ofrece resultados relevantes para la comprensión de la relación entre la combinación TW y la aparición de FRA en población atendida en atención primaria. No obstante, como todo estudio, presenta ciertas limitaciones metodológicas y de disponibilidad de datos que deben considerarse al interpretar sus hallazgos. Al mismo tiempo,

cuenta con fortalezas que respaldan la validez de las conclusiones y la pertinencia de las aportaciones realizadas. A partir de estos elementos, se proponen recomendaciones dirigidas tanto a la aplicación práctica de los resultados como a la mejora de futuros trabajos, así como a posibles líneas de investigación que permitan ampliar, profundizar o complementar el conocimiento generado.

7.7 Fortalezas y limitaciones

7.7.1 Fortalezas

1. Las conclusiones del presente trabajo poseen relevancia clínica directa, al abordar un problema clínico de alta prevalencia y trascendencia en la práctica médica, como es el riesgo de FRA asociado al uso combinado de diuréticos, ISRAA y analgésicos (TW), en especial en poblaciones vulnerables.

2. La evidencia generada presenta una coherencia global de resultados, ya que, a pesar de las diferencias en el diseño y contexto, los tres estudios disponibles coinciden en señalar un incremento del riesgo de FRA con la exposición a la combinación *triple whammy*. Además, los estudios realizados a través de BIFAP están llevados a cabo en población real y con datos en vida real, lo cual fortalece la validez externa de los hallazgos.

3. Los tres trabajos contribuyen de forma novedosa a explorar el perfil de seguridad del metamizol, un fármaco habitualmente poco analizado a nivel internacional y muy empleado en diversos países, como España, Alemania, Italia, Portugal, Francia, Rusia, México, Chile, y Argentina, entre otros. La comparación directa de los resultados clínicos entre metamizol y AINEs a través de estudios con datos en vida real, aporta datos clínicos útiles para la práctica médica en regiones donde se utiliza ampliamente.

4. Dos de los estudios generados en el contexto de esta investigación aportan resultados basados en una amplia base poblacional española, con más de 30 millones de historias clínicas, con 292 millones personas-año de seguimiento y 9,63 años de seguimiento promedio por paciente, con la posibilidad de realizar generalizaciones para el contexto español.

5. Las conclusiones de los estudios están respaldadas por mecanismos biológicos plausibles. En concreto, la combinación de los efectos de los diuréticos, antihipertensivos y analgésicos sobre la perfusión renal, la volemia y la autorregulación glomerular refuerza la plausibilidad sobre su contribución al riesgo de los pacientes a sufrir efectos deletéreos a nivel renal y la morbilidad, como la hospitalización por FRA.

6. Finalmente, los resultados presentan un impacto potencial en guías clínicas y aplicabilidad directa para los profesionales sanitarios para la toma de decisiones sobre prescripción, seguimiento, farmacovigilancia y formulación de alertas electrónicas de seguridad

en sistemas electrónicos de salud, además de estrategias de prevención del daño renal en pacientes polimedicados.

7.7.2 Limitaciones

1. Una limitación transversal en los tres trabajos es la imposibilidad de inferir causalidad directa, al incluir o ser estudios de diseño observacional, lo cual resalta la necesidad de llevar a cabo estudios prospectivos con calidad y potencia adecuadas para minimizar sesgos. Estas limitaciones se tienen que tener en cuenta especialmente a la hora de interpretar diferencias en términos de mortalidad o entre tipos de analgésicos. Al tratarse de estudios que evalúan el riesgo de producir un daño, es preciso reconocer que no es factible realizar un ensayo clínico aleatorizado como diseño de investigación.

2. Al trabajar exclusivamente con estudios observacionales, habitualmente existe la posibilidad de incorporar en los cálculos un sesgo por confusión, al ser posible el no haber incluido factores importantes como posibles variables de ajuste. Además del sesgo por indicación, especialmente con el metamizol, que suele prescribirse a pacientes más frágiles o con más comorbilidades. Otro posible sesgo que puede haber incidido en resultados como la mortalidad por todas las causas es el de un posible sesgo del paciente sano.

3. Entre los estudios incluidos en la revisión sistemática, únicamente el trabajo de Bories y colaboradores (78) proporcionó información sobre parámetros continuos de función renal (CrS, TFG) y otros indicadores, como proteinuria. Estos parámetros también fueron evaluados en el segundo estudio BIFAP (combinación con metamizol vs AINE), que no evidenció diferencias estadísticamente significativas en los cambios de CrS ni de TFG entre los grupos, salvo durante el intervalo de 0 a 90 días. La escasa disponibilidad de datos limita la capacidad de evaluar, en el conjunto de la evidencia identificada, la presencia de daño subclínico o reversible.

4. Una limitación implícita está en la forma de medir la exposición. En los estudios observacionales desarrollados se asume que los pacientes estuvieron expuestos a las intervenciones a partir de datos de prescripción y/o dispensación, si bien no se verifica adherencia ni uso real de los medicamentos, debido a la ausencia de datos sobre ello. Además, no se dispone de información sobre la automedicación ni el uso irregular de AINEs o metamizol.

5. En las tres publicaciones se informa de la morbilidad asociada al FRA, como hospitalizaciones, pero no se detalla la severidad de la FRA, la necesidad de ingreso a unidades cuidados intensivos, o la recuperación funcional renal post-evento.

6. Los resultados relacionados con los desenlaces secundarios no son concluyentes pues, a pesar de que se aborda la mortalidad y la necesidad de TRR durante la hospitalización por FRA, los estudios tienen limitada capacidad para identificar las causas de muerte, la calidad de vida post-FRA y la progresión a ERC y ERT, las cuales serían también futuras líneas de investigación

7.8 Implicaciones prácticas

- Evitar combinaciones innecesarias de diuréticos, ISRAA y analgésicos (AINEs y metamizol), especialmente en pacientes ≥ 75 años o con comorbilidades renales y cardiovasculares
- Revisar periódicamente los tratamientos crónicos en pacientes polimedicados, desprescribiendo los fármacos innecesarios o que no aporten un balance beneficio-riesgo favorable para el paciente.
- Considerar alternativas no nefrotóxicas para el manejo del dolor en pacientes que se encuentren en tratamiento con otros fármacos nefrotóxicos o que tengan antecedentes de disfunción renal, evaluando de forma crítica el uso de metamizol en esquemas combinados con diuréticos y ISRAA, ya que su perfil renal no es necesariamente más favorable que el de los AINEs.
- Promover alertas electrónicas de seguridad en sistemas de prescripción asistida que emitan recomendaciones de optimización de tratamiento a los profesionales acerca de los pacientes que se encuentren en tratamiento con la combinación *triple whammy* y que faciliten intervenciones farmacéuticas proactivas. La comunicación de las recomendaciones e intervenciones farmacéuticas a los profesionales a través de la historia clínica electrónica, permite actuar sobre toda la población de una manera más ágil.

- Aumentar la educación clínica sobre el riesgo de FRA inducido por medicamentos en profesionales médicos y también en pacientes, por el riesgo de automedicación con fármacos susceptibles de la interacción TW.
- Promover el desarrollo de intervenciones farmacéuticas, sobre todo a nivel comunitario, para evitar el uso de combinaciones de fármacos nefrotóxicos.
- Fomentar estrategias de deprescripción individualizadas en pacientes polimedicados, con el objetivo de mantener las terapias que aportan un beneficio neto favorable y significativo para los pacientes, considerando el impacto negativo en la función renal como uno de los principales parámetros a vigilar y proteger.

7.9 Líneas de investigación futuras

- Desarrollar estudios prospectivos de cohortes o ensayos clínicos pragmáticos de calidad y con potencia suficiente que permitan explorar, en términos de causalidad, la relación entre el uso de la combinación *triple whammy* y la aparición de FRA. Dicha investigación será especialmente relevante en poblaciones ambulatorias, donde la exposición de interés puede pasar fácilmente desapercibida y puede tener mayor duración. Por otro lado, es preciso concentrar esfuerzos en variables clave como la mortalidad y en eventos de baja frecuencia de aparición, pero importantes, como la progresión a ERC y ERT.
- Impulsar investigaciones que evalúen intervenciones de prescripción segura, como sistemas de alertas electrónicas de seguridad, programas de electrónica asistida, programas de formación continua sobre seguridad de medicamentos, programas intensivos de farmacovigilancia, y revisiones farmacoterapéuticas desde todos los ámbitos, con métricas de impacto clínico como reducción de FRA, hospitalización y progresión a ERC y ERT.
- Profundizar en el perfil de seguridad renal del metamizol, mediante estudios prospectivos multicéntricos y comparativos con AINEs con potencia suficiente y llevados a cabo en distintas poblaciones (hospitalizados y ambulatorios) que consideren, además de variables clínicas, marcadores subclínicos de daño renal (por ejemplo, creatinina, TFG o Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL, siglas en inglés), marcador de daño renal agudo. Así mismo, se hace necesario avanzar en la caracterización del perfil nefrotóxico del metamizol.

- Desarrollar modelos predictivos de riesgo de FRA en pacientes expuestos a combinaciones farmacológicas con potencial nefrotóxico, integrando inteligencia artificial y análisis de big data a partir de datos procedentes de historias clínicas electrónicas. Estas herramientas podrían permitir una detección precoz de pacientes en riesgo y apoyar la toma de decisiones clínicas personalizadas.

8. Conclusiones

- El uso concomitante de la combinación conocida como *–triple whammy–* constituye un problema emergente de salud pública debido a su alta frecuencia en la práctica clínica y su asociación con un riesgo elevado de fracaso renal agudo (FRA) y de hospitalización por FRA.
- La combinación *triple whammy* se asocia consistentemente con un mayor riesgo de FRA, con una certeza baja de la evidencia, como lo evidencian los resultados de una revisión sistemática con metanálisis que incluye cinco estudios observacionales caso-control.
- El riesgo de hospitalización por FRA aumenta no solo con AINEs sino también con metamizol, cuando se utilizan en combinación con diuréticos e ISRAA. Pese al uso extendido de metamizol en diversos países y la percepción de los profesionales acerca de su posible mayor seguridad, la mejor evidencia disponible indica que existe un riesgo de hospitalización por FRA comparable o incluso mayor al de los AINEs cuando se usa en combinación con diuréticos e ISRAA.
- En términos de la necesidad de TRR durante la hospitalización por FRA, los tres estudios desarrollados muestran que, aunque la interacción *triple whammy* está asociada con un mayor riesgo de FRA, no necesariamente conduce a la insuficiencia renal que requiera reemplazo renal.
- Aunque se observó una menor mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa en pacientes expuestos a TW, este hallazgo debe interpretarse con especial precaución debido a posibles sesgos (de confusión, de indicación, de paciente sano), y diferencias en la gravedad de los casos no equilibradas a través del ajuste.
- Los expuestos a la combinación *triple whammy* que incluía los AINE como parte de la combinación, tuvieron un riesgo menor de mortalidad por cualquier causa durante la hospitalización que los pacientes expuestos a la Triple Whammy que incluía el metamizol.
- De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente proyecto de investigación, se identifica un claro gradiente dosis-tiempo dependiente en la asociación entre el riesgo de FRA

y el uso de la *triple whammy*. Este riesgo es mayor cuanto más reciente y prolongada es la exposición a la combinación *triple whammy*.

- Este patrón es congruente con los mecanismos farmacológicos y fisiopatológicos de los fármacos implicados. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas con la subsecuente vasodilatación de la arteriola aferente del glomérulo renal mediada por los AINEs; el bloqueo de la acción de la angiotensina II por los ISRAA, que ocasiona un bloqueo de la vasoconstricción de la arteriola eferente; y la reducción de la presión de filtración glomerular. Finalmente, los diuréticos disminuyen el volumen plasmático efectivo mediante la promoción de la excreción urinaria de sodio y agua, lo que reduce la perfusión renal global. La combinación simultánea de estos efectos produce un impacto sinérgico adverso sobre la perfusión glomerular y la tasa de filtración glomerular, aumentando el riesgo de fallo renal agudo, especialmente en situaciones donde la autorregulación renal está comprometida, como en pacientes con hipovolemia, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal preexistente.

- La población mayor de 75 años representa un grupo especialmente vulnerable, en el cual la exposición a *triple whammy* conlleva un riesgo mayor de hospitalización por FRA que en la población global. Este hallazgo refuerza la necesidad de vigilancia intensificada en este subgrupo de población.

- El estudio BIFAP centrado en la valoración del riesgo de la combinación con metamizol, no aportó diferencias estadísticamente significativas en el cambio de los valores de CrS ni en TFGe entre los grupos, excepto para el intervalo desde el inicio a los 90 días. Tampoco se demostró que una exposición prolongada al *triple whammy* con metamizol o AINE se asocia con un mayor riesgo de hospitalización por FRA.

9. Bibliografía

1. Jackson E. Modulación de la función pulmonar, renal y cardiovascular: Fármacos que afectan la función renal. En: Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica 13a Edición_booksmedicos.pdf. 13th ed. Ciudad México, México: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A.; 2019. p. 445–71.
2. Dall, John. Los líquidos corporales y los riñones. En Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica. 12th ed. Barcelona, España: Elsevier España, S.L.; 2011. p. 285–409.
3. Carracedo Julia, Ramírez Rafael, Fisiología Renal. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/335>
4. Raff H, Levitzky M. Sección VII: Fisiología renal. En: Fisiología médica. Un enfoque por aparatos y sistemas. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A.2013
5. Robson L. The kidney – an organ of critical importance in physiology. The Journal of Physiology. 2014 ;592(18):3953–4. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.279216.
6. Górriz JL, Górriz-Zambrano C, Pallarés-Carratalá V. Fisiopatología renal y mecanismos farmacológicos de nefroprotección. Med Fam SEMERGEN. 2023;49 (S1). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-fisiopatologia-renal-mecanismos-farmacologicos-nefroproteccion-S1138359323001004>.
7. Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos. Informe-Insuficiencia-Renal. 2017. Disponible en: <https://www.farmaceuticos.com/wp-content/uploads/2020/02/Informe-Insuficiencia-Renal-PF113.pdf>.
8. Gainza FJ. Insuficiencia renal aguda. Monografías Sociedad Española de Nefrología; 2024. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-insuficiencia-renal-aguda-317-pdf>.
9. Rodríguez Benítez Patrocinio, Ramos Terrades Natalia, Poch Esteban, Insuficiencia Renal Aguda. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/690>
10. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. Crit Care. 2006;10(3):R73. DOI: 10.1186/cc4915.

11. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31. DOI: 10.1186/cc5713.
12. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN – time for reappraisal. *Crit Care*. 2009;13(3):211. DOI: 10.1186/cc7759.
13. Glanzmann C, Frey B, Vonbach P, Meier CR. Drugs as risk factors of acute kidney injury in critically ill children. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2016 Jan;31(1):145–51. DOI: 10.1007/s00467-015-3180-9.
14. Seller-Pérez G, Más-Font S, Pérez-Calvo C, Villa-Díaz P, Celaya-López M, Herrera- Gutiérrez ME. Acute kidney injury: Renal disease in the ICU. *Med Intensiva*. 2016 Aug;40(6):374–82. DOI: 10.1016/j.medin.2016.05.00.
15. Acute Kidney Injury (AKI) – KDIGO [Internet]. [cited 2024 Nov 17]. Disponible en: <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>.
16. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1–138. DOI: 10.1038/kisup.2012.2.
17. Levin A, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: known knowns and known unknowns. *Kidney Int*. 2024 Apr;105(4):684–701. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.016.
18. Ricci Z, Cruz DN, Ronco C. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria. *Nat Rev Nephrol*. 2011 Apr;7(4):201–8. DOI: 10.1038/nrneph.2011.14.
19. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MAJ, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int*. 2015 Jan 1;87(1):62–73. DOI: 10.1038/ki.2014.328.
20. Romero García M, Delgado Hito P, De La Cueva Ariza L. Revisión de conocimientos sobre el fracaso renal agudo en el contexto del paciente crítico. *Enferm Intensiva*. 2013 Jul;24(3):120–30. DOI: 10.1016/j.enfi.2013.02.001.

21. Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Maynar-Moliner J, Sánchez-Izquierdo-Riera JA. Epidemiología del fracaso renal agudo en las UCI españolas. Estudio prospectivo multicéntrico FRAMI. *Med Intensiva*. 2006 Sep 1;30(6):260–7. DOI: 10.1016/S0210-5691(06)74522-3.
22. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int*. 2012 Sep 1;82(5):516–24. DOI: 10.1038/ki.2012.208.
23. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World Incidence of AKI: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2013 Sep 6;8(9):1482–93. DOI: 10.2215/CJN.00710113.
24. Lewington AJP, Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int*. 2013 Sep 1;84(3):457–67. DOI: 10.1038/ki.2013.153.
25. Wonnacott A, Meran S, Amphlett B, Talabani B, Phillips A. Epidemiology and Outcomes in Community-Acquired Versus Hospital-Acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2014 Jun 6;9(6):1007–14. DOI: 10.2215/CJN.07920713.
26. Yong K, Dogra G, Boudville N, Pinder M, Lim W. Acute Kidney Injury: Controversies Revisited. *Int J Nephrol*. 2011 Apr 14;2011:762634. DOI: 10.4061/2011/762634.
27. Meier P, Bonfils RM, Vogt B, Burnand B, Burnier M. Referral patterns and outcomes in noncritically ill patients with hospital-acquired acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2011 Sep;6(9):2215–25. DOI: 10.2215/CJN.01880211.
28. Mehta RL, Burdmann EA, Cerdá J, Feehally J, Finkelstein F, García-García G, et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. *Lancet Lond Engl*. 2016 May 14;387(10032):2017–25. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)30240- 9.
29. Chávez-Iñiguez JS, García-García G, Lombardi R. Epidemiología y desenlaces de la lesión renal aguda en Latinoamérica. *Gac Med Mex*. 2018;154(Suppl 1):S6–14.
30. Liaño F, Pascual J, The Madrid Acute Renal Failure Study Group. Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int*. 1996 Sep 1;50(3):811–8. DOI: 10.1038/ki.1996.380.

31. Martin-Cleary C, Molinero-Casares LM, Ortiz A, Arce-Obieta JM. Development and internal validation of a prediction model for hospital-acquired acute kidney injury. *Clin Kidney J.* 2021 Jan 1;14(1):309–16. DOI: 10.1093/ckj/sfz139.
32. Carpio JD, Marco MP, Martin ML, Ramos N, de la Torre J, Prat J, et al. Development and Validation of a Model to Predict Severe Hospital-Acquired Acute Kidney Injury in Non-Critically Ill Patients. *J Clin Med.* 2021 Jan;10(17):3959. DOI: 10.3390/jcm10173959.
33. Consulta Interactiva del SNS [Internet]. [cited 2024 Dec 3]. Disponible en: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/S>.
34. Iavecchia L, Cereza García G, Sabaté Gallego M, Vidal Guitart X, Ramos Terrades N, de la Torre J, et al. Drug-related acute renal failure in hospitalised patients. *Nefrología.* 2015;35(6):523–32. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2015. Nov.14180.
35. Gimeno JA, Gómez Sánchez R, Beguer P, Boned B, Cruz A, Telmo S, Lou M et al. Epidemiología, aspectos clínicos y manejo del fracaso renal agudo en una población envejecida dependiente de un hospital comarcal. *Nefrología.* 2002 Dec 1;22(6):547– 54.
36. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *The Lancet.* 2012 Aug 25;380(9843):756–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61454-2.
37. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(4):209–17. DOI: 10.1038/nrneph.2011.13.
38. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009 Jun;53(6):961–73. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.11.034.
39. Morgera S, Kraft AK, Siebert G, Luft FC, Neumayer HH. Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am J Kidney Dis.* 2002 Aug;40(2):275–9. DOI: DOI: 10.1053/ajkd.2002.34505.
40. Liaño F, Felipe C, Tenorio MT, Rivera M, Abaira V, Sáez-de-Urturi JM, et al. Long- term outcome of acute tubular necrosis: a contribution to its natural history. *Kidney Int.* 2007 Apr;71(7):679–86. DOI: 10.1053/ajkd.2002.34505.
41. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012 Mar;81(5):442–8.DOI: 10.1038/ki.2011.379.

42. Block CA, Schoolwerth AC. The epidemiology and outcome of acute renal failure and the impact on chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2006;19(6):450-4. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2006.00206.x.
43. Sawhney S, Mitchell M, Marks A, Fluck N, Black C. Long-term prognosis after acute kidney injury (AKI): what is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review. *BMJ Open.* 2015 Jan 6;5(1):e006497. DOI:10.1136/bmjopen-2014-006497.
44. Wang H, Lambourg E, Guthrie B, Morales DR, Donnan PT, Bell S. Patient outcomes following AKI and AKD: a population-based cohort study. *BMC Med.* 2022 Jul 20;20(1):229. DOI: 10.1186/s12916-022-02428-8.
45. Vandijck DM, Oeyen S, Decruyenaere JM, Annemans L, Hoste EA. Acute Kidney Injury, Length of Stay, and Costs in Patients Hospitalized in the Intensive Care Unit. *Acta Clinica Belgica.* 2007 Jan 1;62(sup2):341–5. DOI: 10.1179/acb.2007.077.
46. Collister D, Pannu N, Ye F, James M, Hemmelgarn B, Chui B, et al. Health Care Costs Associated with AKI. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2017 Nov 7;12(11):1733–43. DOI: 10.2215/CJN.00950117.
47. 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 Nov;16(11):3365. DOI: 10.1681/ASN.2004090740
48. Navarro González JF, Ortiz A, Cebrián Cuenca A, Moreno Barón M, Segú L, Pimentel B, et al. Proyección de la carga clínica y económica de la enfermedad renal crónica entre 2022 y 2027 en España: resultados del proyecto Inside CKD. *Nefrología.* 2024 Nov 1;44(6):807–17. DOI: 10.1016/j.nefro.2024.03.002.
49. Manns B, Doig CJ, Lee H, Dean S, Tonelli M, Johnson D, et al. Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit: clinical and resource implications of renal recovery. *Crit Care Med.* 2003 Feb;31(2):449–55. DOI: 10.1097/01.CCM.0000045182.90302.B3
50. Morales J. Drogas nefrotóxicas. *Tema Cent Nefrol.* 2010 Jul 1;21(4):623–8.
51. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2017 Aug 1;18(1):256. DOI: 10.1186/s12882-017-0673-8.

52. Thomas M.C. Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs - The triple whammy. *Med J Aust* [Internet]. 2000;172(4):184–5. Disponible en: <http://www.mja.com.au>
53. Prieto-Garcia L, Pericacho M, Sancho-Martinez SM, Sanchez A, Martinez-Salgado C, Lopez-Novoa JM, et al. Mechanisms of triple whammy acute kidney injury. *Pharmacol Ther.* 2016;167(p44,7905840):132–45. DOI: 0.1016/j.pharmthera.2016.07.011.
54. Lobo KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function – the ‘triple whammy.’ *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(2):239–43. DOI: 10.1111/j.0306-5251.2004.2188.x.
55. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2015 Aug;88(2):396–403. DOI: 10.1038/ki.2015.101.
56. Kunitsu Y, Isono T, Hira D, Terada T. Chronic effects on kidney function by “triple Whammy” (Combination of Renin and Angiotensin Type Inhibitor, Diuretic Drug and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug). *Yakugaku Zasshi* 2019;139(11):1457–62. DOI:10.1248/yakushi.19-00096.
57. 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 Jan 8;346:e8525. DOI: 10.1136/bmj.e8525.
58. Camin R, Cols M, Chevarria JL, Osuna RG, Carreras M, Lisbona JM, et al. Acute kidney injury secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NSAIDs: “The Triple Whammy”. *Nefrología.* 2015;35(2):197–206. DOI:10.1186/s40780-025-00485-8.
59. Arrufat-Goterris G, do Pazo-Oubiña F, Malpartida-Flores M, Rodríguez-Rincón RM. Intervención farmacéutica para reducir el riesgo de iatrogenia asociada a la combinación triple whammy. *Aten Primaria.* 2017 Mar;49(3):150–5. DOI: 10.1016/j.aprim.2016.05.007.
60. Maciá-Martínez M, Gil M, Huerta C, Martín-Merino E, Álvarez A, Bryant V, et al. Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP): A data resource for pharmacoepidemiology in Spain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29(10):1236–45. DOI: 10.1002/pds.5006.

61. VigiAccess [Internet]. [citado 5 agosto 2020]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>.
62. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (España). BDCAP-Base de Datos Clínicos de Atención Primaria [Internet]. España: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; [2023] [citado 4 julio 2025]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/portada/home.htm>.
63. Montero Corominas D, García del Pozo J, de Abajo Iglesias FJ. Utilización de antihipertensivos en España (1992–2006) [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; [citado 4 de julio 2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/>.
64. Greciano V, Macías Saint-Gerons D, González-Bermejo D, Montero D, Catalá-López F, de la Fuente Honrubia C. Uso de medicamentos antihipertensivos en España: tendencias nacionales en el periodo 2000-2012. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:899-903. DOI: 10.1016/j.recesp.2015.08.008.
65. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Encuesta Nacional de Salud de España 2017 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; citado 4 julio 2025]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/portada/home.htm>.
66. Banegas JR, Sánchez-Martínez M, Gijón-Conde T, López-García E, Graciani A, Guallar-Castillón P, García-Puig J, Rodríguez-Artalejo F. Cifras e impacto de la hipertensión arterial en España. *Rev Esp Cardiol*. 2024;77(9):767–778. DOI: 0.1016/j.recesp.2024.03.002.
67. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024 Oct 7;45(38):3912– 4018.DOI: 0.1093/eurheartj/ehaf031.
68. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al.ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627– 3639. DOI: 10.1002/ehhf.3024.

69. García González D, Martín-Suárez A, Salvador Sánchez JJ, Sánchez Serrano JA, Calvo Hernández MV. Efectos adversos de la interacción triple whammy detectados en un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias*. 2023;35:388–396.
70. Calvo DM, Saiz LC, Leache L, Celaya MC, Gutiérrez-Valencia M et al. Acute Kidney Injury associated with "Triple whammy" combination: a protocol for a systematic review. *F1000Research* 2022, 11:496. DOI:0.12688/f1000research.109987.171.
71. Calvo DM, Saiz LC, Leache L, Celaya MC, Gutiérrez-Valencia M et al. Acute kidney injury associated with the 'triple whammy' combination: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2025;1-11. DOI: 10.1002/bcp.70263.
72. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, McKenzie J E, Bossuyt P M, Boutron I, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372:n71. DOI:10.1136/bmj.n71.
73. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons; 2019.
74. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016; 355:i4919. DOI:10.1136/bmj.i4919.
75. Sanabria AJ, Rigau D, Rotaecche R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *AtenPrim aria*. 2015; 47(1): 48-55. DOI:10.1016/j.aprim.2013.12.013.
76. Leache L, Celaya MC, Saiz LC, Erviti J, Gutiérrez-Valencia M, Calvo DM et al. Effect of “triple whammy” combination in hospitalization due to acute kidney injury: a protocol of a nested case-control study. *Rev OFIL·ILAPHAR* 2021;31(4):417-420. DOI: 10.4321/S1699-714X20210004000015 .
77. Calvo DM, Saiz LC, Leache L, Celaya MC, Gutiérrez-Valencia M, Alonso A, et al. Effect of the combination of diuretics, renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors, and non-steroidal anti-inflammatory drugs or metamizole (triple whammy) on hospitalisation due to acute kidney injury: A nested case–control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2023;32(8):898–909. DOI: 10.1002/pds.5621.
78. Calvo DM, Saiz LC, Leache L, Celaya MC, Gutiérrez-Valencia M, Alonso A, Erviti J. Does Metamizole Cause Less Acute Kidney Injury than Non-Steroidal Anti-

Inflammatory Drugs When Combined with Diuretics and Antihypertensives? *Toxics*. 2025; 13(5):417. DOI:10.3390/toxics13050417.

79. Bories M, Bacle A, Gilardi H, Le Corre P. Risk of acute kidney injury by initiation of non-steroidal anti-inflammatory drugs in hospitalised patients treated with diuretics and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. 398 *Eur J Hosp Pharm*. 2022 Nov;29(6):359-361. DOI: 10.1136/ejhpharm-2020-002550.

80. Mangoni AA, Kholmurodova F, Mayner L, et al. The Concomitant use of diuretics, non-steroidal antiinflammatory drugs, and angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers (triple whammy), extreme heat, and in-hospital acute kidney injury in older medical patients. *Adv Ther*. 2017;34(11):2534-2541. DOI:10.1007/s12325-017-0629-1.

81. Agencia Española de Medicamentos. Nota: BIFAP, la mayor base de datos española de registros médicos para investigación independiente, se integra en la red de big data de la Agencia Europea de Medicamentos [Internet]. Fecha de publicación: 07 mar 2024 [citado 4 julio 2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/bifap-la-mayor-base-de-datos-espanola-de-registros-medicos-para-investigacion-independiente-se-integra-en-la-red-de-big-data-de-la-agencia-europea-de-medicamentos/>.

82. Salvador Rosa, A.; Moreno Pérez, J. C.; Sonego, D.; García Rodríguez, L. A.; de Abajo Iglesias, F. J. El Proyecto BIFAP: Base de Datos Para La Investigación Farmacoepidemiológica En Atención Primaria. *Aten Primaria* **2002**, 30 (10), 655–661. [https://doi.org/10.1016/S0212-6567\(02\)79129-4](https://doi.org/10.1016/S0212-6567(02)79129-4).

83. Cerdá J, Castrodeza J, Escudero M, Esnaola S, Gutiérrez-Fuentes JA, Orive M, et al. Calidad de las variables administrativas del Conjunto Mínimo Básico de Datos de Hospitalización de Osakidetza. *Rev Calid Asist*. 2005;20(4):186–92.

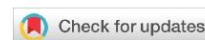
84. Ministerio de Sanidad. Registro de Actividad de Atención Especializada – Conjunto Mínimo Básico de Datos (RAE-CMBD). Madrid: Ministerio de Sanidad;2016. Disponible en: Miano TA, Shashaty MG, Yang W, Brown JR, Zuppa AF, Hennessy S. Effect of Renin–Angiotensin System Inhibitors on the Comparative Nephrotoxicity of NSAIDs and Opioids During Hospitalization. *Kidney360*. 2020;1(10):1065–75. DOI: 10.34067/kid.0001432020.

85. Rivosecchi RM, Kellum JA, Dasta JF, Armahizer MJ, Bolesta S, Buckley MS, et al. Drug Class Combination–Associated Acute Kidney Injury. *Ann Pharmacother*. 2016;50(10):877–84. DOI: 10.1177/1060028016657839.
86. Metamizol y riesgo de agranulocitosis: conclusiones de la evaluación europea [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2024[20julio2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/metamizol-y-riesgo-de-agranulocitosis-conclusiones-de-la-evaluacion-europea/>.
87. Stueber T, Buessecker L, Leffler A, Gillmann HJ. The use of dipyrrone in the ICU is associated with acute kidney injury: A retrospective cohort analysis. *European Journal of Anaesthesiology | EJA*. 2017 Oct;34(10):673. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000627.
88. Schulte B, Tergast TL, Griemsmann M, Menti D, Deveci N, Kahlhöfer J, et al. Metamizole-Associated Risks in Decompensated Hepatic Cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2022 Oct;119(41):687–93. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000627.
89. Schulte B, Tergast TL, Griemsmann M, Menti D, Deveci N, Kahlhöfer J, et al. Metamizole-Associated Risks in Decompensated Hepatic Cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2022 Oct;119(41):687–93. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000627.
90. Santos RPD, Carvalho ARS, Peres LAB, Ronco C, Macedo E. An epidemiologic overview of acute kidney injury in intensive care units. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2019 Sep 12;65(8):1094–101. DOI: 10.1590/1806-9282.65.8.1094.
91. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic Kidney Disease after Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Int*. 2012 Mar;81(5):442–8. DOI:10.1038/ki.2011.379.
92. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2009 Oct;76(8):893–9. DOI: 10.1038/ki.2009.289.
93. Ishani A, Nelson D, Clothier B, Schult T, Nugent S, Greer N et al. The Magnitude of Acute Serum Creatinine Increase After Cardiac Surgery and the Risk of Chronic Kidney Disease, Progression of Kidney Disease, and Death. *Archives of Internal Medicine*. 2011 Feb 14;171(3):226–33. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.514.
94. Parr SK, Siew ED. Delayed Consequences of Acute Kidney Injury. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016 May;23(3):186–94. DOI: 10.1053/j.ackd.2016.01.014

95. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI- EPI study. *Intensive Care Med.* 2015 Aug 1;41(8):1411–23. DOI: 10.1007/s00134- 015-3934-7.
96. Lombardi R, Ferreiro A, Claure-Del Granado R, Burdmann EA, Rosa-Diez G, Yu L, et al. EPILAT-IRA Study: A contribution to the understanding of the epidemiology of acute kidney injury in Latin America. *PLoS ONE.* 2019;14(11):e0224655. DOI: 10.1371/journal.pone.0224655.

Anexo 1.

Artículo 4. Calvo DM, Saiz LC, Leache L, Celaya MC, Gutiérrez-Valencia M et al. Acute Kidney Injury associated with "Triple whammy" combination: a protocol for a systematic review. F1000Research 2022, 11:496. DOI: 0.12688/f1000research.109987.1



STUDY PROTOCOL

Acute Kidney Injury associated with "Triple whammy" combination: a protocol for a systematic review.

[version 1; peer review: 1 approved]

Dulce Maria Calvo Barbado ¹, Luis Carlos Saiz Fernández ²,
Leire Leache Alegría ², Maria Concepción Celaya Lecea³,
Marta Gutiérrez-Valencia. ²

¹PhD Program, Autonomus University of Barcelona, Barcelona, Barcelona, 08193, Spain²Unit Innovation and Organization, Navarra Health Service, Pamplona, Navarra, 31004, Spain³Pharmacy, Navarra Health Service, Pamplona, Navarra, 31004, Spain

V1 First published: 05 May 2022, 11:496
<https://doi.org/10.12688/f1000research.109987.1>
 Latest published: 26 Jul 2022, 11:496
<https://doi.org/10.12688/f1000research.109987.2>

Abstract

Background: "Triple whammy" (TW) refers to the simultaneous use of diuretics, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). To date, the risk of developing acute kidney injury (AKI) associated to this combination has not been deeply investigated. The objectives are to analyze the incidence of AKI associated to the exposure to "triple whammy" including all NSAIDs versus non-exposure to this combination. Secondly, the risk of hospitalization, severe adverse events, requirement of renal replacement therapy and mortality will be assessed. Also, the incidence of AKI associated to the exposure to "triple whammy" versus non-exposure will be analyzed, including only metamizole as NSAID.

Methods: A systematic literature search of intervention studies and analytical observational studies will be conducted in the Cochrane Library, Medline and EMBASE, among others. AKI 12 months after the last prescription of the triple combination will be the main outcome. Relative frequencies, risk of bias and certainty of evidence will be analyzed. Additionally, sensitivity and subgroup analyses will be performed.

Results: Once this systematic review has been completed, the results are expected to provide an estimate of the risk associated with this triple combination and the renal variables, in addition to new guidance on the renal treatment of patients potentially receiving triple therapy.

Conclusions: This is intended to be the first systematic review of observational studies to analyse TW combination and AKI's risk based on well-validated epidemiological databases exploring drug safety issues.

Open Peer Review**Approval Status**

	1	2
version 2		
(revision)		
26 Jul 2022		
version 1		
05 May 2022		

1. **Antònia Agustí Escasany** , Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain
Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain
Vall d'Hebron Institute of research, Barcelona, Spain
2. **Cesar Loza Muñarriz** , Vall d'Hebron Institute of research, Barcelona, Spain

Any reports and responses or comments on the article can be found at the end of the article.

Keywords

Acute kidney injury, triple whammy, diuretics, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents, metamizole, dipyron

Corresponding author: Dulce Maria Calvo Barbado (1594637@uab.cat)

Author roles: Calvo Barbado DM: Formal Analysis, Methodology, Writing – Original Draft Preparation, Writing – Review & Editing; Saiz Fernández LC: Methodology, Writing – Review & Editing; Leache Alegría L: Methodology, Writing – Review & Editing; Celaya Lecea MC: Conceptualization, Methodology, Writing – Review & Editing; Gutiérrez-Valencia. M: Methodology, Writing – Review & Editing

Competing interests: No competing interests were disclosed.

Grant information: This study received funds from the 2019 call for research grants of the Regional Department of Health of the Government of Navarre, Spain (Project n. 24/2019). The Government of Navarre had no role in the design, preparation, review, or approval of the manuscript, and decision to submit the manuscript for publication.

The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Copyright: © 2022 Calvo Barbado DM *et al.* This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

How to cite this article: Calvo Barbado DM, Saiz Fernández LC, Leache Alegría L *et al.* Acute Kidney Injury associated with "Triple whammy" combination: a protocol for a systematic review. [version 1; peer review: 1 approved] F1000Research 2022, 11:496 <https://doi.org/10.12688/f1000research.109987.1>

First published: 05 May 2022, 11:496 <https://doi.org/10.12688/f1000research.109987.1>

List of abbreviations

AECI: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors
 AKI: Acute Kidney Injury
 ARB: Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers,
 GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
 KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes
 NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drugs
 ROBINS-I: Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions
 WHO: World Health Organization

Background

The term “triple whammy” corresponds to the simultaneous use of diuretics, antihypertensive inhibitors of the renin system angiotensin (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEi) or Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers (ARB) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).¹ These groups of drugs affect kidney function through different mechanisms such as producing hypovolemia, and reduction of glomerular filtration rate and glomerular perfusion.²

This combination of drugs has been correlated with an increased incidence of Acute Kidney Injury (AKI).³ In this sense, Lobo *et al.* found a significant association between the number of drugs components of the triple therapy and the deterioration of renal function, established as an increase of serum creatinine or reduction of creatinine clearance.³ Specifically, the triple association has been associated with an increase of about 30% in the risk of AKI.^{4,5} Furthermore, in the case-control study carried out by Lapi *et al.* it was concluded that the risk of developing AKI was higher during the first 30 days of treatment with the triple therapy.⁶

AKI has important social and economic consequences. There is a wide variation in prevalence (1-25%) and mortality (15-60%) estimates for AKI due to the existence of multiple pathology definitions.⁷ In economic terms, the cost associated with AKI is around 5% of the hospital budget and 1% of total health expenditure, due to an increase in hospital stay, intensified monitoring and dialysis requirements.^{8,9}

In Spain, there has been an exponential increase in the number of hospitalizations with diagnosis of AKI over time.¹⁰ The number of hospitalizations for AKI in 1997 was 15,885, reaching 207,287 hospitalizations in 2015.¹⁰ Iavecchia *et al.* found that 54.1% of the hospitalizations were related to drugs that were diuretics and ones that acted on the renin-angiotensin system.¹¹ García Camín *et al.* showed that the incidence of out-of-hospital AKI due to drugs considered in the “triple whammy” association was 3.4 cases per 1,000 consumers/year, with a mortality of 11.3% during hospital admission and 38.7% at 12 months. In addition, an average avoidable cost of 214,604 euros per 100,000 inhabitants/year was estimated.¹²

Scientific evidence of the “triple whammy” combination effect from studies is scarce. The initial review of the literature provides three nested case control studies conducted in the United Kingdom,⁴ Canada,⁶ and the United States.¹³ Descriptive, cross-sectional, and retrospective studies in Australia^{3,14} and Japan.⁵ Only three investigations carried out in Spain have been identified,^{12,15,16} of which only two analyzed the incidence of AKI, mortality and costs associated with “triple whammy”. The third study analyzed the effect of pharmaceutical interventions on the frequency of prescription of the combination therapy.

Two Pharmacovigilance studies conducted in France have also provided information on this association and the risk of AKI.^{17,18}

In contrast with other countries, metamizole is used largely for pain management in Spain. Safety data from the WHO international database VigiAccess contains 23,582 reports of adverse reactions related to metamizole. Of these, 534 (2.3 %) affect the renal and urinary system, with 197 (37.6 %) corresponding to acute renal failure and 112 to related terms (21%), 57% reports related to metamizole come from Europe.¹⁷ The European database of suspected adverse reactions (Eudravigilance) contained 9,906 reports with metamizole up to June 2020, of which 25.2% come from Spain. In total, 5.3% of the reports corresponded to reactions affecting the renal and urinary system, of which 261 (49.4%) were recorded as acute renal failure, and 26 (4.9%) reported severe reactions.¹⁷

Despite these reported data, there is no strong evidence showing that metamizole relates to a lower risk of AKI compared to other types of NSAIDs. To date, studies examining the effect of metamizole in combination with diuretics and ACE inhibitors/ARBs on the risk of developing AKI have also not been conducted. Therefore, it is particularly relevant to determine the actual impact of metamizole on kidney function.

Review question: Do patients exposed to the “triple whammy” combination with/without metformin have a higher risk of AKI compared those not exposed to the “triple whammy” combination?

The main objective is to analyze the incidence of AKI associated to the exposure versus non-exposure of the “triple whammy” combination.

Methods

This protocol has been registered with PROSPERO international prospective register of systematic reviews (registration number CRD42020213680) and has been reported in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement (See Reporting Guidelines).¹⁸

The methodology of this review is according to the Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions.¹⁹

Eligibility criteria

Type of studies

Clinical trials and analytical observational studies assessing the risk of AKI or morbidity-mortality associated with the “triple whammy” combination will be included. Priority will be given to randomized controlled trials, but non-randomized controlled trials, controlled before-after studies, historically controlled studies, cohort studies and case-control studies will also be considered for inclusion. In order to be included, studies must have analyzed the primary outcome or at least one secondary outcome. There will be no restrictions regarding the publication date, setting and languages. Animal studies will be excluded.

Type of participants

Patients ≥ 18 years will be included. Patients with any type of cancer, except from basal cell carcinoma, will be excluded.

Exposure

Exposure to the “triple whammy” combination will be analyzed. The combination refers to the simultaneous use of at least one diuretic of any class, plus ACEI or ARB or aliskiren plus NSAIDs.

Comparator/control

No exposure to the “triple whammy” combination.

Outcome variables

Acute Kidney Injury (AKI) will be the main outcome. Secondary outcome variables will be the following: hospitalization due to AKI, serious adverse events, mortality within 30 days after AKI, mortality from any cause and requirement of kidney replacement therapy. Events (primary and secondary outcomes) within 12 months after the last prescription of the triple combination will be considered, except for mortality within 30 days after AKI.

Condition or domain under study

The definitions of AKI used in the different studies will be accepted to determine the occurrence of AKI. In the case of studies that do not provide a certain AKI definition, the definition established by Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) will be adopted.

According to the criteria established by KDIGO, AKI is defined as an increase in serum creatinine of 26 micromol/liter (0.3 mg/dl) or more within 48 hours, or a 50% or greater increase in serum creatinine known or suspected to have occurred in the last 7 days or a drop in urine output to less than 0.5 ml/kg/hour for more than 6 hours in adults, plus 25% of the estimated glomerular filtrate value in the last 7 days.^{20–23}

Sources of information

A systematic search of the literature will be conducted through the following sources: Cochrane Library, Medline, Epistemonikos, EMBASE, Scopus, Web of Science, CINAHL, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) Bireme and Scientific Electronic Library Online (SciELO).

Primary studies will be identified through the [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) database, the Spanish Clinical Trials Registry (REEC), the EU Clinical Trials Registry, the EU post-authorization study registry (ENCePP), and the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) of the World Health Organization. A search in PROSPERO will be carried out to identify completed and/or ongoing reviews. In addition to the electronic database search, citation tracking (checking reference

lists of all included and excluded studies) will be performed to search for other relevant articles and to identify additional trials and studies. References from reviews, clinical practice guidelines and position papers from health care institutions or organizations will be accessed.

Search strategy

The strategy will be built with the following keywords and boolean operators for the initial question:

((“Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors” [Mesh]) OR (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors [Pharmacological Action]) OR (Angiotensin Receptor Antagonists [Mesh]) OR (Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers [Mesh])) AND ((Diuretics [Mesh]) OR (Diuretics [Pharmacological Action])) AND ((Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal [Pharmacological Action]) OR (Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal [Mesh]) OR (Dipyrrone [Mesh]) OR (Metamizole magnesium [Supplementary Concept])) OR (“triple whammy”)) AND (“Acute Kidney Injury” [Mesh]).

Screening and data extraction

Two independent reviewers will carry out the selection of papers based on the title, keywords and abstract, and eligibility criteria. The full text of each paper considered for inclusion will be obtained. If the information relevant to the inclusion criteria is not available in the abstract or if the title is relevant but the abstract is not available, the full text of the report will be obtained. Discrepancies will be resolved by discussion or by a third author if necessary. A PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses' statement) flowchart of included and excluded articles will be prepared.

Two reviewers will independently extract the data from the included trials with a previously prepared data extraction form. Differences between authors will be resolved by consensus and the participation of a third author, if necessary. The data extraction form will include descriptive information of the included studies (general data, eligibility, inclusion and exclusion criteria, methodology used, and assessment of risk of bias) and information on primary and secondary outcomes. Microsoft Access and Microsoft Excel will be used to organize and analyze the data of individual participants. If it is deemed necessary to complete the information, the authors will be contacted for additional data. Whenever possible, analyses will be carried out using the individual data from the included studies.

Outcomes and prioritization

Acute Kidney Injury (AKI) occurring 12 months after the last prescription of the triple combination, or “triple whammy” will be the main outcome.

Secondary outcomes

1. Hospitalization for AKI
2. Serious adverse events: Any unfortunate medical event that may occur during treatment with a drug but does not necessarily have a causal relationship with that treatment. In this case, the coincidence in time occurs without any suspicion of a causal relationship. The serious event of those that cause death, threaten the life of the patient, produce permanent or substantial disability, require hospitalization or prolong the time of hospitalization, produce congenital anomalies or malignant processes.
3. Mortality within 30 days after Acute Kidney Injury: only deaths occurring within 30 days after the AKI that must have occurred in the year following the exposure to the triple whammy will be considered.
4. Mortality from any cause.
5. Kidney replacement.

Risk of bias and quality of the evidence

Risk of bias will be evaluated for each study using for randomized clinical trials, the Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) tool, according to the method described in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0,¹⁹ the ROBINS-I tool²⁴ and Newcastle-Ottawa Scale.²⁵ The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE) methodology²⁶ will be applied to evaluate the quality of the evidence for the main and secondary outcomes. A funnel plot will be carried out in the case of having 10 or more studies for each of the variables, in order to evaluate the possible existence of publication bias.

Data analysis

Data synthesis and analysis will be performed using (RevMan, RRID:SCR_003581) version #5.4. Exposure to the “triple whammy” combination (regardless of whether the NSAID is metamizole or another drug) will be considered for the main analysis. The secondary analysis will consider exposure to the triple whammy combination in which the NSAID is metamizole.

Randomized and non-randomized clinical trials will be analyzed separately. In addition, non-randomized studies will be analyzed separately according to the specific study design.

Relative frequencies will be used to compare the incidence or the frequency of the event among the patients exposed and not exposed to the triple combination. The risk ratio (RR) or odds ratio (OR), with their corresponding 95% confidence interval, will be used. The χ^2 and the I^2 statistics will be used to describe the heterogeneity. Indication of substantial heterogeneity will be $I^2 > 60\%$.

When substantial heterogeneity (I^2 value greater than 60%) is found, the pooled effect estimator will not be provided; in this case, a narrative description of the results will be provided. With respect to observational studies, if both unadjusted and adjusted effect estimates are reported, the adjusted effects will be preferred.

Qualitative results should be presented in a narrative form.

Subgroup analyses

Subgroup analyses will be carried out for the following populations: patients over 75 years; patients with previous chronic renal failure; patients with cardiovascular disease.

Sensitivity analyses

Sensitivity analyses will be performed excluding studies with high risk of bias and including only those studies that used KDIGO's definition of AKI.

Discussion

Beyond the individual well-known renal action of diuretics, ACEI, ARB and NSAID, the effect of the combination and its potential association with the risk of AKI still needs to be explored. On the other hand, there is not much evidence on the use of metamizole and its risk. This systematic review will provide updated evidence relative to the risk of AKI and “triple whammy”. As a result, the project is expected to provide a new strategy to decrease the risk of renal injury in patients potentially using this triple combination.

This is a protocol for a systematic review and any amendment will be reported by updating the submitted protocol at PROSPERO (an international and prospective register of systematic reviews) and will be reported in the final manuscript. There is a plan to disseminate all results by means of a subsequent publication, which will be part of the evidence to support a nested case-control study on triple whammy and AKI in Spain.

To the best of our knowledge, there is a lack of high-quality data on this topic, which makes this research particularly timely.

Conclusion

AKI is a growing global disease that causes major morbidity and death and has significant resource consequences. The concurrent use of nephrotoxic medications raises the risk of AKI. Based on their pharmacological mechanism, simultaneous administration of diuretics, antihypertensives such as RASi, and NSAIDs or metamizole, known as “triple whammy”, may be linked to AKI. To our knowledge, this is the first systematic review of case-control studies to analyse the “triple whammy” combination and AKI's risk based on well-validated epidemiological databases exploring drug safety issues. The evidence generated by this study can be used as a basis for future studies in order to better understand the risk of AKI and triple therapy combinations. These future studies could explore other confounding factors such as dose, individual's pharmacokinetics, existence of arteriosclerosis, salt consumption, other medicines, and genetic polymorphisms in enzymes.

Data availability

Underlying data

No data are associated with this article.

Reporting guidelines

Open Science Framework: PRISMA-P checklist for 'Acute Kidney Injury associated with "Triple whammy" combination: a protocol for a systematic review'.

Calvo Barbado, Dulce Maria (2022): PRISMA-P 2015 checklistalffull20032022.docx. figshare. Journal contribution. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.19501465.v1>.¹⁸

Data are available under the terms of the [Creative Commons Zero "No rights reserved" data waiver](#) (CC0 1.0 Public domain dedication).

Author contributions

Dulce Maria Calvo: Formal analysis (lead) writing – original draft (lead); investigation (lead), methodology (equal); review and editing (equal); guarantor (lead). Luis Carlos Saiz: Formal analysis (supporting), investigation (supporting), methodology (equal); writing – original draft (supporting); review and editing (equal). Leire Leache Alegría: Methodology (equal); writing – original draft (supporting); review and editing (equal). María Concepción Celaya: Conceptualization (lead); methodology (equal); review and editing (equal). Marta Gutiérrez Valencia: Methodology (equal); writing – original draft (supporting); review and editing (equal).

Competing interests

No competing interests were disclosed.

Grant information

This study received funds from the 2019 call for research grants of the Regional Department of Health of the Government of Navarre, Spain (Project n. 24/2019). The Government of Navarre had no role in the design, preparation, review, or approval of the manuscript, and decision to submit the manuscript for publication.

References

1. Thomas MC: **Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs—the triple whammy**. *Med. J. Aust.* 2000; **172**(4): 184–185. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
2. Prieto-García L, Pericacho M, Sancho-Martínez SM, et al.: **Mechanisms of triple whammy acute kidney injury**. *Pharmacol. Ther.* 2016; **167**(p44, 7905840): 132–145. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
3. Loboz KK, Shenfield GM: **Drug combinations and impaired renal function – the 'triple whammy'**. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005; **59**(2): 239–243. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
4. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, et al.: **Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury**. *Kidney Int.* 2015; **88**(2): 396–403. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
5. Kunitsu Y, Isono T, Hira D, et al.: **Chronic Effects on Kidney Function by «Triple Whammy» (Combination of Renin and Angiotensin Type Inhibitor, Diuretic Drug and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug)**. *Yakugaku Zasshi.* 2019; **139**(11): 1457–1462. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
6. Lapi F, Azoulay L, Yin H, 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.* 2013; **346**: e8525. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
7. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, et al.: **Acute kidney injury: an increasing global concern**. *Lancet.* 2013; **382**(9887): 170–179. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
8. Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al.: **Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients**. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; **16**(11): 3365–3370. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
9. Vandijck DM, Oeyen S, Decruyenaere JM, et al.: **Acute kidney injury, length of stay, and costs in patients hospitalized in the intensive care unit**. *Acta Clin. Belg.* 2007; **62**(suppl 2): 341–345. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
10. Consulta Interactiva del SNS: [cited 14 June 2020]. [Reference Source](#)
11. Javecchia L, Cereza García G, Sabaté Gallego M, et al.: **Drug-related acute renal failure in hospitalised patients**. *Nefrologia.* 2015; **35**(6): 523–532. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
12. García Camín RM, Cols M, Chevarría JL, et al.: **Acute kidney injury secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NSAIDs: "The Triple Whammy"**. *Nefrologia (English Edition).* 2015; **35**(2): 197–206. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Reference Source](#)
13. Townsend RR, Cohen DL: **Use of diuretics with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers and NSAIDs increases the risk of acute kidney injury**. *Evid.-Based Med.* 2013; **18**(6): 232–233. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Reference Source](#)
14. Mangoni AA, Kholmurodova F, Mayner L, et al.: **The Concomitant Use of Diuretics, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers (Triple Whammy), Extreme Heat, and In-Hospital Acute Kidney Injury in Older Medical Patients**. *Adv. Ther.* 2017; **34**(11): 2534–2541. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Reference Source](#)
15. Arrufat-Goterris G, do Pazo-Oubiña F, Malpartida-Flores M, et al.: **Pharmaceutical intervention to reduce the iatrogenic risk associated with the triple whammy combination**. *Aten. Primaria.* 2017; **49**(3): 150–155. [PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
16. Congreso 2016 de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria. SEFAP. [Reference Source](#)
17. Oracle BI Interactive Dashboards - DAP. [Reference Source](#)

18. Barbado C, Maria D: **PRISMA-P 2015 checklist** [full20032022.docx, figshare, Journal Contribution](#). 2022.
[Publisher Full Text](#)
19. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, et al.: *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons; 2019.
20. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al.: **Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group**. *Crit. Care*. 2004; **8**(4): R204–R212.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
21. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al.: **Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury**. *Crit. Care*. 2007; **11**(2): R31.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)
22. Group KDIGO (KDIGO) AKIW: **KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury**. *Kidney Int. Suppl.*. 2012; **2**(1): 1–138.
23. *Recommendations | Acute kidney injury: prevention, detection and management | Guidance | NICE*. NICE.
[Reference Source](#)
24. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al.: **ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions**. *BMJ*. 2016; **355**.
[Publisher Full Text](#) | [Reference Source](#)
25. Oliveras Boté J: **Evaluación e incorporación del riesgo de sesgo de estudios no experimentales en revisiones sistemáticas y metaanálisis** [Ph.D. Thesis]. TDX (Tesis Doctorals en Xarxa). Universitat Autònoma de Barcelona. 2018.
[Reference Source](#)
26. Sanabria AJ, Rigau D, Rotaecche R, et al.: **Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica**. *Aten. Primaria*. 2015; **47**(1): 48–55.
[PubMed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

Open Peer Review

Current Peer Review Status: 

Version 1

Reviewer Report 21 July 2022

<https://doi.org/10.5256/f1000research.121551.r142589>

© 2022 Escasany A. This is an open access peer review report distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

 **Antònia Agustí Escasany** 

¹ Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

² Clinical Pharmacology Service, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

³ Clinical pharmacology research group, Vall d'Hebron Institute of research, Barcelona, Spain

Acute Kidney Injury associated with "Triple whammy" combination: a protocol for a systematic review.

Calvo Barbado DM, Saiz Fernández LC, Leache Alegría L, Celaya Lecea MC and Gutiérrez-Valencia. M

The authors will perform a systematic review to calculate the incidence of AKI (Acute Kidney Injury) associated with triple whammy treatment apart from other secondary objectives. In the review clinical trials and also observational studies are going to be included without any restriction regarding the publication date, setting and languages. The methodology of the review is correct and the authors provide with sufficient details in order to be able to replicate the results by others.

The only comments I have are the following:

1. I do not know why the authors have chosen 12 twelve months as the period to consider the main and the secondary objectives of the study.
2. I agree to include in the review the different kind of design studies (clinical trials and the observations ones) and analysed them according to the design of the studies, but I think it could be quite a lot of work.

References

1. Calvo Barbado D, Saiz Fernández L, Leache Alegría L, Celaya Lecea M, et al.: Acute Kidney Injury associated with. *F1000Research*. 2022; **11**. [Publisher Full Text](#)

Is the rationale for, and objectives of, the study clearly described?

Yes

Is the study design appropriate for the research question?

Yes

Are sufficient details of the methods provided to allow replication by others?

Yes

Are the datasets clearly presented in a useable and accessible format?

Not applicable

Competing Interests: No competing interests were disclosed.

Reviewer Expertise: Pharmacovigilance and pharmacoepidemiology.

I confirm that I have read this submission and believe that I have an appropriate level of expertise to confirm that it is of an acceptable scientific standard.

Author Response 24 Jul 2022

Dulce Maria Calvo Barbado

Dear Reviewer, Thanks for your comments and review process.

Regarding your comments, maybe it is something that we will need to clarify in our protocol. We refer "Events (primary and secondary outcomes) within 12 months after the last prescription of the triple combination will be considered", due to AKI is not to be measured "at" 12 months but "in" the 12 months following the end of exposure to TW. We sought to extend the AKIs not only to the time patients are exposed, but also to the following 12 months (beyond 12 months we interpret the AKI as not being due to previous exposure). Maybe we need to clarify more in our protocol to be understood better for readers.

Regarding your second comments, we agree that it will be a lot of work, but thinking that it is a safety problem, observational studies can be a proper way to do it.

Again we are thankful for your comments and will take in mind.

Dulce Maria Calvo

Competing Interests: No competing interests

The benefits of publishing with F1000Research:

- Your article is published within days, with no editorial bias
- You can publish traditional articles, null/negative results, case reports, data notes and more
- The peer review process is transparent and collaborative
- Your article is indexed in PubMed after passing peer review
- Dedicated customer support at every stage

For pre-submission enquiries, contact research@f1000.com

F1000Research

Anexo 2.

Artículo 5. Leache L, Celaya MC, Saiz LC, Erviti J, Gutiérrez-Valencia M, Calvo DM et al. Effect of “triple whammy” combination in hospitalization due to acute kidney injury: a protocol of a nested case-control study. Rev OFIL·ILAPHAR 2021;31(4):417-420. DOI: 10.4321/S1699- 714X20210004000015

Effect of "triple whammy" combination in hospitalization due to acute kidney injury: a protocol of a nested case-control study

LEACHE L¹, CELAYA MC², ALZUETA N^{2,3}, ECHEVERRÍA A^{2,3}, SAIZ LC¹, ERVITI J¹, GARJÓN J^{2,3}, FONTELA C⁴, SANZ L², ACÍN MT^{2,3}, FERNÁNDEZ ML^{3,5}, GÓMEZ N^{3,5}, GUTIÉRREZ-VALENCIA M^{1,3}, CALVO DM^{6,7}

¹ Unit of Innovation and Organization. Navarre Health Service. Pamplona. Navarre (Spain)

² Subdirector of Pharmacy and Health Benefits. Navarre Health Service. Pamplona. Navarre (Spain)

³ Navarre Institute for Health Research (IdiSNA) (Spain)

⁴ Pharmacy Service. Donostia University Hospital. OSI Donostialdea, Osakidetza. San Sebastián. Basque Country (Spain)

⁵ Nephrology Service. Navarra Hospital Complex. Navarre Health Service. Pamplona. Navarre (Spain)

⁶ Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. Catalonia (Spain)

⁷ Oblikue Consulting, Barcelona. Catalonia (Spain)

Fecha de recepción: 10/09/2021 - Fecha de aceptación: 15/09/2021

SUMMARY

Objective: Acute kidney injury (AKI) is a life-threatening condition characterized by an abrupt deterioration in kidney function. The simultaneous use of diuretics, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or metamizol, known as "triple whammy" (TW), has been associated with an increased risk of AKI. The main objective of the study is to analyse the risk of hospitalization due to AKI with the TW combination versus non-exposure to TW. Additionally, hospitalization due to AKI according to the time and duration of the TW exposure, and depending on whether the TW includes NSAIDs or metamizol; mortality; and the requirement of renal replacement therapy will be determined.

Methods: A case-control study nested in a cohort will be carried out. Data for the study will be extracted from the Spanish Database for Pharmacoepidemiological Research in Primary Care (BIFAP), managed by the Spanish Agency for Medicines and Medicine and Health Products (AEMPS). Adults admitted to hospital due to AKI between 2010 and 2018 (cases) will be matched with up to 10 controls per case. The exposure to TW during the 12 months prior to the index date will be determined. The association between the exposure to TW and the outcomes will be analysed using multivariate logistic regression models adjusting by potential confounding factors. A subgroup analysis will be performed to evaluate the risk of hospitalization due to AKI with the exposure to TW in patients older than 75 years.

Key words: Triple whammy, nephrotoxic drugs, acute kidney injury, hospitalization, mortality, safety.

Efecto de la combinación "triple whammy" en la hospitalización por fallo renal agudo: protocolo del estudio de casos y controles anidado en una cohorte

RESUMEN

Objetivo: El fallo renal agudo (FRA) se caracteriza por un deterioro abrupto de la función renal que puede aumentar el riesgo de mortalidad. El uso simultáneo de diuréticos, antihipertensivos inhibidores del sistema renina-angiotensina, y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o metamizol, conocido como "triple whammy" (TW), se ha visto asociado a un incremento del riesgo de FRA. El objetivo principal

consiste en analizar el riesgo de hospitalización por FRA con la combinación TW frente a la no exposición a dicha combinación. Adicionalmente se analizará la hospitalización por FRA en función del momento de la exposición a TW y de su duración, y dependiendo de si la TW incluye AINE o metamizol; la mortalidad; y el requerimiento de terapia de reemplazo renal.

Métodos: Se llevará a cabo un estudio de

casos y controles anidado en una cohorte. Los datos para el estudio se extraerán de la Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP), gestionada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Los adultos con hospitalización por FRA entre 2010-2018 (casos) se emparejarán con hasta 10 controles por caso. La asociación entre la exposición a TW y las variables de resultado se analizará mediante modelos de regresión logística ajustados por potenciales factores de confusión. Se realizará un análisis de subgrupos para evaluar la variable principal en pacientes mayores de 75 años.

Palabras clave: Triple whammy, fármacos nefrotóxicos, fallo renal agudo, hospitalización, mortalidad, seguridad.

✉ Leire Leache • Unit of Innovation and Organization, Navarre Health Service • Tudela Street 20, first floor • 31003 Pamplona. Navarre (Spain)
✉ lleachea@navarra.es

INTRODUCTION

Acute kidney injury (AKI) is defined as an abrupt increase in serum creatinine and/or a reduction in the rate of diuresis¹. Several mechanisms are involved in AKI development, including changes in systemic and renal haemodynamics, blood pressure, volemia, renal blood flow, and glomerular filtration rate². Risk factors for its development include both exposure to nephrotoxic drugs and patients' conditions (chronic cardiac diseases, diabetes mellitus, advanced age, and cancer, among others)¹. AKI in turn contributes to the development of chronic kidney disease, cardiovascular events and reduced quality of life, increasing mortality risk^{3,4}.

Published data on the prevalence of AKI are discordant, ranging from less than 1% to 66%, which may be due to differences in diagnostic criteria and characteristics of studied populations, among other factors⁵. It is estimated that 13.3 million people worldwide suffer AKI annually, with 1.7 million deaths due to AKI per year⁶. Mortality associated with AKI is around 24% in adults⁷. In critically ill patients, the risk can reach 80%². In addition, AKI is associated with an increase in hospital stay and a greater resource consumption^{8,9}.

The use of nephrotoxic drugs contributes to the risk of AKI, and this risk could be higher with the concomitant use of several drugs that affect kidney function. This situation is frequent in patients with multiple pathologies. In this regard, the simultaneous administration of diuretics, antihypertensives that inhibit the renin-angiotensin system [Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI), Angiotensin II Receptor Blockers (ARB) or aliskiren], and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), known as "triple whammy" (TW), has been associated with development of AKI¹⁰.

A retrospective study carried out using data from United Kingdom showed that TW was associated with a 31% increased risk of AKI, being the risk higher (82%) in the first 30 days¹¹. A nested case-control study including 78,379 patients aged 30 years or older treated with renin-angiotensin system inhibitors and/or diuretics found that TW exposure increased AKI risk by 64% [relative risk 1.64; 95% confidence interval (95%CI) 1.25-2.14]¹². According to a retrospective study carried out in Spain, the incidence of AKI was 8.82 cases/1,000 patients exposed to TW/year (95%CI 4.48-17.31), with a mortality rate of 40.3% at 12 months¹³.

Many of the studies related to TW include data generated in a single region in Spain^{13,14}, whereas the present study will integrate data from the majority of the regions in Spain, being representative of the Spanish population. This approach will allow having a significantly larger sample size than in previous studies, generating more solid evidence.

Metamizol is widely used in Spain for pain management. However, to date limited safety data on metamizol have been published, and there is no evidence to show that this drug produces less impairment of kidney function compared to NSAIDs. In addition, no studies have been carried out to determine the risk of AKI associated with metamizol when it is used concomitantly with diuretics and antihypertensive drugs. Therefore, it is of particular interest to determine the effect of metamizol on kidney function, and this study will generate new evidence on this issue.

The study aims to analyse whether the exposure to the TW combination versus non-exposure to TW is associated with an increased risk of hospitalization due to AKI. Secondly, the risk associated with the TW combination that includes metamizol and the risk associated with the TW

including a NSAID will be analysed separately, taking the non-exposure to TW as reference. In addition, the risk of hospitalization due to AKI depending on the moment and duration of the TW exposure will be assessed. The requirement of renal replacement therapy and mortality during hospitalization due to AKI will also be compared between people exposed and those not exposed to TW.

METHODS

Study design and source of data

A population-based case-control study nested in a cohort will be carried out. Data for the study will be extracted from the Spanish Database for Pharmacoepidemiological Research in Primary Care (BIFAP), which is managed by the Spanish Agency for Medication and Healthcare Products¹⁵. At this moment, the database includes more than 13 million anonymized medical records from the majority of regions in Spain. BIFAP mainly integrates clinical data generated in the Primary Care setting, and from some regions it also includes data from the hospital setting.

Study cohort and follow-up

The cohort will consist of adults with at least one prescription of a diuretic or an antihypertensive drug (ACEI, ARB or aliskiren) between 01/01/2009-31/12/2018. The date of the prescription of any of these drugs will be considered as the date of the cohort entry. Subjects have to be at least 18 years old at cohort entry and must have at least one year of follow-up in BIFAP database prior to cohort entry. Patients with a history of cancer, except basal cell carcinoma, will be excluded.

Subjects will be followed up until the first hospitalization due to AKI occurs during the study period (01/01/2010-31/12/2018), the occurrence of cancer (except basal cell carcinoma), death from any cause, loss to follow-up, or study termination (31/12/2018), whichever occurs first.

Patients suffering a hospitalization due to AKI during the study period will be considered potential cases. Each case will be matched with up to 10 randomly selected controls of the same age, sex, and region in Spain, and according to the calendar year of registration in BIFAP database. Controls must not have suffered hospitalization due to AKI on the index date corresponding to their case.

Definition of the main event

The first hospitalization due to AKI during the follow-up period will constitute the main event, and the date on which this hospitalization occurs will be considered the index date. The Ninth and Tenth Revisions of the International Classification of Diseases (ICD-9 and ICD-10) will be used to identify cases of hospitalization in which AKI figures as the main or secondary diagnosis of hospitalization (table 1).

Validation of potential cases

A validation of identified potential cases will be performed by members of the research team. This process will be carried out by selecting a randomly selected sample of cases. The medical record of these patients will be revised using the BIFAP platform. The investigators involved in this activity will review the medical records blinded to the patients' drug exposure in order to avoid potential bias. Any detected discrepancies will be solved by consensus. The results of the validation process will be provided along with the research findings.

Table 1. International Classification of Diseases (ICD) codes for acute kidney injury (AKI)

Classification	Code	Description
ICD-9	584	Acute kidney injury
	584.5	Acute kidney injury with tubular necrosis
	584.6	Acute kidney injury with (papilar) necrosis of the renal cortex
	584.7	Acute kidney injury with renal medullary necrosis
	548.8	Acute kidney injury with other specified renal injury
	548.9	Acute kidney injury, unspecified
ICD-10	N17.0	Acute kidney injury with tubular necrosis
	N17.1	Acute kidney injury with acute cortical necrosis
	N17.2	Acute kidney injury with medullary necrosis
	N17.8	Other acute renal failure
	N17.9	Acute kidney injury, unspecified

Drug exposure

The prescription of TW at any moment during the 12 months prior to the index date will represent the main exposure. The TW combination will be considered as the simultaneous prescription of at least: a) A diuretic; b) An antihypertensive drug (ACEI, ARB or aliskiren); and c) A NSAID or metamizol. Only those cases and days in which simultaneous exposure to the three components takes place will be considered as TW exposure.

The duration of a prescription will be considered to be 30 days unless otherwise stated. A treatment course will be considered continuous when there is a gap of no more than 60 days between the date of the prescription and the last dose of the previous prescription.

According to the moment of TW exposure, subjects will be classified into three categories: "current user" (exposed to TW in the 30 days prior to the index date); "recent user" (exposed to TW between 31 days and 3 months before the index date) and "past user" (exposed to TW between more than 3 months and up to 12 months before the index date). Patients without exposure to TW at any time in the 12 months prior to the index date will be considered "never users".

Two situations will be established in order to assess the risk of hospitalization due to AKI according to the duration of TW exposure. "Continuous duration" will be defined as the number of days exposed to TW continuously without interruptions, and "cumulative duration" as the total number of days exposed to TW, regardless of whether it was continuous or not.

Sample size estimation

Assuming that 11% of the controls may have been exposed to TW, it will be necessary to include 1,525 cases (which will be matched with up to 10 controls) to detect an Odds Ratio (OR) of hospitalization due to AKI of at least 1.3, with a 90% power and an alpha risk of 5%¹¹.

Analysed variables and data analyses

Information related to participants' baseline characteristics such as age, sex, presence of comorbidities and exposure to TW and to other drugs than can affect kidney function in the 12 months prior to the index date will be extracted. Analysed comorbidities include chronic kidney disease, car-

diovascular diseases, cerebrovascular diseases and chronic liver disease. Information on the patients' alcohol and smoking habits and substance abuse will be also explored. Regarding to the outcome variables, the occurrence of hospitalization due to AKI will be identified using internationally established diagnostic codes (ICD-9 and ICD-10). Among those participants who suffer from hospitalization due to AKI, the requirement of renal replacement will be examined using the corresponding ICD-9 and ICD-10 codes. In addition, in the case of patients who died during the hospitalization due to AKI, this date will be registered.

Characteristics of cases and controls will be compared. Categorical variables will be described as frequency distribution, and quantitative variables as mean and standard deviation or median and interquartile range, as appropriate. Comparison of categorical variables between cases and controls will be carried out using Chi-square or Fisher's test, and in the case of continuous variables using Student's t-test or Mann-Whitney test, depending on their normality.

The main analysis will compare the risk of hospitalization due to AKI among those exposed to TW versus those not exposed to TW. In addition, the risk of hospitalization due to AKI will be analysed separately with a) the TW that includes metamizol and b) the TW that includes a NSAID, using in both cases the patients not exposed to TW as comparator.

The risk of hospitalization due to AKI will be determined depending on the moment of TW exposure ("current user", "recent user" and "past user"), and the duration of the exposure (≤ 3 months, > 3 and ≤ 6 months, > 6 and ≤ 9 months, and > 9 months and ≤ 12 months), compared to no exposure to TW.

With regard to the cases, the requirement of renal replacement therapy and mortality during hospitalization will be compared among those patients exposed to TW and those non-exposed to TW.

The association between the TW exposure and the outcome variables will be evaluated using multivariate conditional logistic regression models. Analyses will be adjusted using relevant patients' comorbidities and exposure to drugs than can affect kidney function in the 12 months prior to the index date. Results of both the crude models and the adjusted models will be presented using OR, adjusted OR and 95%CI.

A subgroup analysis will be performed to determine the risk of hospitalization due to AKI with the exposure to TW in patients older than 75 years. A sensitivity analysis restricting to cases of hospitalization in which AKI figures as the main diagnosis of hospitalization will also be carried out.

Ethics and dissemination

The study protocol was approved by the Ethics Committee of Navarre (Spain) (Pyto2019/87) and by the BIFAP scientific committee. The protocol is registered in The European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies (EU PAS Register) of the European Network of Centres for Pharmacoeconomics and Pharmacovigilance (ENCePP) (EUPAS35832)¹⁶.

Data for the study will be extracted exclusively from BIFAP. All the information contained in this database is anonymized, not allowing the identification of the subjects. Data extraction from the BIFAP database will be carried out by its managers and by study investigators following the study protocol. All the data will be treated according to data protection regulation applicable in Spain. Obtained data will not be used for purposes other than those included in the study protocol.

The results of the investigation will be published in medical journals following The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines for reporting observational studies¹⁷.

DISCUSSION

Despite the already known effect of diuretics, antihypertensive drugs that inhibit the renin-angiotensin system and NSAIDs in kidney function, the impact of the simultaneous use of these drug classes on the development of AKI needs to be analysed with greater precision using databases with a higher power than those used in previous studies, including representative population with diverse clinical conditions. The proposed approach will guarantee the validity of the findings and will therefore allow generating more solid evidence.

One of the main limitations of the study is based on the possibility of bias in relation to the categorization of the participants according to their drug exposure status. This may be due to the fact that NSAIDs and metformin can be acquired in community pharmacies without a medical prescription, and therefore such information will not be registered in the patients' medical records. However, it can be expected that this circumstance will be equally distributed both in cases and controls.

In the hospital setting, patients' diagnoses are registered by the responsible healthcare professionals, and this information is then routinely validated by professionals dedicated to the coding of hospital clinical data. Therefore, there is a high degree of confidence on the validity of the categorization of the patients as cases or controls. However, as additional guarantee, an individual validation of a randomly selected sample of cases will be carried out by the research team in a blinded manner. In addition, the multivariable conditional logistic regression models that will be carried out to adjust the results by several clinical conditions and concomitant pharmacological treatments, will guarantee that the research findings are not biased by factors other than exposure to the TW combination.

Funding: This research has been funded by the Government of Navarre (Spain), Resolución 1021/2019, project n°24.

Ethical approval: The study protocol was approved by the Ethics Committee of Navarre (Spain) (Pyto2019/87).

Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest in relation to the work presented. Dulce Mª Calvo is an employee of Oblivue Consulting, performing activities not directly related to the work presented.

BIBLIOGRAPHY

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138.
2. Prieto-García L, Vicente-Vicente L, Blanco-Gonzalo V, Hidalgo-Thomas O, García-Macias MC, Kurtz A, et al. Pathophysiological Mechanisms Underlying a Rat Model of Triple Whammy Acute Kidney Injury. *Lab Invest.* 2020;100(11):1455-64. DOI: 10.1038/s41374-020-0473-9.
3. Legrand M, Rossignol P. Cardiovascular Consequences of Acute Kidney Injury. *NEJM.* 2020;382(23):2238-47. DOI: 10.1056/NEJMa1916393.
4. Silver SA, Chertow GM. The Economic Consequences of Acute Kidney Injury. *Nephron.* 2017;137(4):297-301. DOI: 10.1159/000475607.
5. Hoste EA, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Injury. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(10):607-25. DOI: 10.1038/s41581-018-0052-0.
6. Bjornstad EC, Muronya W, Smith ZH, Gibson K, Mottl AK, Charles A, et al. Incidence and Epidemiology of Acute Kidney Injury in a Pediatric Malawian Trauma Cohort: A Prospective Observational Study. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):98. DOI: 10.1186/s12882-020-01755-3.
7. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology: World Incidence of AKI: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1482-93. DOI: 10.2215/CJN.00710113.
8. Silver SA, Long J, Zheng Y, Chertow GM. Cost of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients. *J Hosp Med.* 2017;12(2):70-6. DOI: 10.12788/jhm.2683.
9. Kerr M, Bedford M, Matthews B, O'Donoghue D. The Economic Impact of Acute Kidney Injury in England. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(7):1362-8. DOI: 10.1093/ndt/gfu016.
10. Thomas MC. Diuretics, ACE Inhibitors and NSAIDs-The Triple Whammy. *Med J Aust.* 2000;172(4):184-5. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2000.tb125548.x.
11. 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. DOI: 10.1136/bmj.e8525.
12. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs with Diuretics And/or Renin-Angiotensin System Inhibitors in the Community Increases the Risk of Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2015;88(2):396-403. DOI: 10.1038/ki.2015.101.
13. García Camín RM, Cols M, Chevarría JL, Osuna RG, Carreras M, Lisbona JM, et al. Acute Kidney Failure Secondary to a Combination of Renin-Angiotensin System Inhibitors, Diuretics and NSAIDs: "The Triple Whammy". *Nefrologia.* 2015;35(2):197-206. DOI: 10.1016/j.nefro.2015.05.021.
14. Arrufat-Goterris G, do Pazo-Oubiña F, Malpartida-Flores M, Rodríguez-Rincón RM. Pharmaceutical Intervention to Reduce the Iatrogenic Risk Associated with the Triple Whammy Combination. *Aten Primaria.* 2017;49(3):150-5. DOI: 10.1016/j.aprim.2016.05.007.
15. Base de Datos Para La Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP) [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Accessed 27 August 2021]. Available from: <http://www.bifap.org/>.
16. The European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies (EU PAS Register) [Internet]. European Network of Centres for Pharmacoeconomics and Pharmacovigilance (ENCePP). [Accessed 27 August 2021]. Available from: <http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>.
17. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. STROBE Initiative. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *Ann Intern Med.* 2007;147(8):573-7. DOI: 10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010.

 Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObrasDerivadas 4.0 Internacional.