



# HOJA DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS



Vol. 2, Nº 2/2007  
ISSN 1887-228X

## ACIDOS GRASOS OMEGA-3

Salas Martín, E. Farmacéutico Gerencia Atención Primaria de Lorca. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Ariza Copado, MA. Farmacéutica Gerencia Atención Primaria de Murcia. Ruiz Ramírez, JC. Farmacéutico Gerencia Atención Primaria de Murcia.

### NOMBRE COMERCIAL Y PREPRESENTACIONES

Omacor® 28 cápsulas (24,18 €).

### CONDICIONES DE DISPENSACIÓN

Con receta médica  
Financiado por el Sistema Nacional de Salud

### DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO

<b>INDICACIONES</b>	<p><b>Tras infarto de miocardio</b> Tratamiento adyuvante en la prevención secundaria tras un infarto de miocardio, en combinación con los tratamientos de referencia [incluyendo estatinas, medicamentos antiplaquetarios, betabloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)].</p> <p><b>Hipertrigliceridemia</b> En la hipertrigliceridemia endógena, como suplemento a la dieta, cuando las medidas dietéticas por sí solas resultan insuficientes para generar una respuesta adecuada:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• tipo IV en monoterapia.</li><li>• tipo IIb/III en combinación con estatinas, cuando el control de los triglicéridos es insuficiente.</li></ul>
<b>MECANISMO DE ACCION</b>	<p>Actúa sobre los lípidos plasmáticos reduciendo el nivel de los triglicéridos como resultado del descenso del colesterol VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) y también actúa sobre la homeostasia y la presión arterial. La reducción de la síntesis hepática de triglicéridos es debido a que EPA y DHA son malos substratos para las enzimas responsables de la síntesis de triglicéridos e inhiben la esterificación de otros ácidos grasos. El aumento de la oxidación de ácidos grasos en los peroxisomas del hígado también contribuye al descenso de los triglicéridos, reduciendo la cantidad de ácidos grasos libres disponibles para su síntesis. La inhibición de esta síntesis disminuye el VLDL.</p> <p>Aumenta el LDL-colesterol en algunos pacientes con hipertrigliceridemia. El aumento en HDL-colesterol sólo es reducido, significativamente menor que el que se observa después de la administración de fibratos, y no es constante.</p> <p>Se desconoce el efecto reductor de lípidos a largo plazo (tras más de un año).</p>
<b>FARMACOCINETICA</b>	<p>Existen tres vías metabólicas principales para el metabolismo de los ácidos grasos omega-3 durante y tras la absorción:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- primero, los ácidos grasos se transportan al hígado, en el cual se incorporan a diferentes tipos de lipoproteínas para luego ser llevados a los almacenes de lípidos periféricos;</li><li>- los fosfolípidos de la membrana celular se reemplazan por fosfolípidos lipoprotéicos, pudiendo entonces actuar los ácidos grasos como precursores para varios eicosanoides;</li><li>- la mayoría se oxida para la obtención de la energía requerida.</li></ul>

	La concentración de los ácidos grasos omega-3, EPA y DHA, en los fosfolípidos plasmáticos corresponde a la concentración de EPA y DHA incorporada en las membranas celulares. Estudios farmacocinéticos en animales han mostrado que tiene lugar una hidrólisis completa del éster etílico, acompañada de una absorción e incorporación satisfactoria de EPA y DHA en los fosfolípidos plasmáticos y los ésteres de colesterol.
<b>POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION</b>	Tras infarto de miocardio: Una cápsula diaria. Hipertrigliceridemia: Tratamiento inicial de dos cápsulas diarias pudiendo aumentar hasta cuatro cápsulas diarias si no se obtiene una respuesta adecuada. Las cápsulas pueden tomarse con los alimentos, a fin de evitar trastornos gastrointestinales. No existe información sobre el uso de Omacor® en niños, en pacientes de más de 70 años de edad, o en pacientes con disfunción hepática, y sólo existe información limitada en relación al uso en pacientes con disfunción renal. No hay datos adecuados sobre su uso en mujeres embarazadas. No debería ser usado durante la lactancia.
<b>REACCIONES ADVERSAS</b>	Frecuentes (>1/100, <1/10): dispepsia, náuseas. Poco frecuentes (>1/1000, <1/100): gastroenteritis, hipersensibilidad, mareo, disgeusia, dolor abdominal, trastornos gastrointestinales, gastritis, epigastralgia. Raros (>1/10.000, <1/1000): hiperglucemia, cefalea, dolor gastrointestinal, alteraciones hepáticas, acné, erupción pruriginosa, Muy raros (<1/10.000), incluyendo notificaciones aisladas: hipotensión, sequedad nasal, hemorragia gastrointestinal baja, urticaria, aumento del recuento de leucocitos, incremento sérico de la lactato deshidrogenasa. Se ha observado una elevación moderada de las transaminasas en pacientes con hipertrigliceridemia.

### EFICACIA CLÍNICA COMPARATIVA

En el estudio de “GISSI-Prevenzione” multicéntrico, aleatorizado y abierto realizado en Italia (Lancet 1999) se aleatorizaron 11.324 pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio recientemente (menos de 3 meses) y que recibían un tratamiento preventivo recomendado asociado a una dieta mediterránea con el fin de administrarles EPA/DHA 1g/día (n=2836), vitamina E (n= 2830), EPA/DHA+vitamina E (n= 2830) o ningún tratamiento (n=2828). Tras 3,5 años de seguimiento, se observó en los pacientes tratados con EPA/DHA una reducción significativa en las dos variables principales de eficacia al comparar con el grupo control sin tratamiento. En la primera variable (combinado de muerte por todas las causas, IM no fatal e ictus no fatal), se observó una RRR de 15% (IC95% 2-26%; p=0,023) y una RAR de 2,3%. En la segunda variable principal (combinado de muerte cardiovascular, IM no fatal e ictus no fatal), se observó una RRR de 20% (IC 95% 5-32%; p=0,008) y una RAR de 2,2%. El análisis individual de cada uno de los componentes de las variables combinadas de eficacia mostró una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular, pero no hubo diferencias entre los grupos en los episodios cardiovasculares no mortales.

El ensayo GISSI-P presenta algunas limitaciones metodológicas que comprometen de forma importante su validez interna: se trata de un ensayo abierto, el porcentaje de pérdidas fue alto (28,5% de los pacientes en el grupo EPA/DHA, 26,2% en el de vitamina E), el porcentaje de pacientes que recibían tratamiento para la prevención secundaria de IAM era muy pequeño (al inicio del ensayo, una media de 4,7% recibían estatinas; más tarde se incrementó al 28,6% a los 6 meses y al 45,5% a los 42 meses), lo que contrasta con las recomendaciones actuales. En cuanto a su validez externa, debido a la fecha de realización del estudio (comenzado en 1993) y a los importantes cambios que ha habido desde entonces en las recomendaciones de tratamiento de los pacientes post-IAM, sus resultados no se pueden extrapolar a la situación actual, ya que se desconoce cuáles serían los efectos de la administración de EPA/DHA a una población de pacientes postinfartados con un consumo generalizado de estatinas.

Posteriormente se llevó a cabo un reanálisis de los datos para determinar el tiempo necesario para observar los efectos de EPA/DHA en la mortalidad (Marchioli, 2002), en el que se constata que las diferencias en los resultados de las dos variables principales eran estadísticamente significativas a los 9 meses del estudio.

Recientemente se ha publicado un estudio aleatorizado y abierto en pacientes japoneses (Lancet 2007). Se aleatorizan 18.645 pacientes con hipercolesterolemia para recibir 1800mg de EPA+estatinas (n=9326) o estatinas solas (n=9319) con un seguimiento de 5 años. El objetivo primario es cualquier evento coronario incluyendo muerte cardíaca súbita, infarto de miocardio fatal y no fatal y otros eventos no fatales. A los 4,6 años de seguimiento se observan 262 eventos coronarios en el grupo de EPA y 324 en el grupo control con una reducción relativa del riesgo del 19% (p=0,011). Se encuentran diferencias significativas en angina inestable y otros eventos no fatales y no en muerte cardíaca súbita y muerte coronaria. En el análisis de subgrupos en pacientes con historial de enfermedad coronaria se observan diferencias significativas en la reducción de eventos coronarios y en pacientes sin historial de enfermedad coronaria no existen diferencias significativas entre el grupo EPA y grupo control.

En hipertigliceridemia se han realizado varios estudios a corto y, algunos, a largo plazo en un total de 608 pacientes tratados con EPA/DHA (4g/día) en monoterapia o asociado a estatina y uno con comparador activo (gemfibrozilo o niacina); la principal variable de eficacia fue la variación en los niveles séricos de TG y como secundarias los niveles de VLDL, LDL y HDL-colesterol. Aunque los resultados han sido diferentes dependiendo del estudio, se puede considerar que no han mostrado diferencias significativas frente a placebo ni tampoco con los comparadores activos.

## CONCLUSIONES

Los ácidos grasos omega-3 (EPA/DHA) están autorizados para su utilización en prevención secundaria tras infarto de miocardio en combinación con tratamientos de referencia y en hipertrigliceridemia endógena como suplemento a dieta cuando hay una respuesta inadecuada a medidas dietéticas.

La indicación en prevención secundaria tras IAM se basa fundamentalmente en los resultados del ensayo GISSI-P. La limitada validez interna del ensayo y la dificultad para extrapolar sus resultados a nuestro medio (debido a la sobreestimación de los efectos del tratamiento por la infrutilización de estatinas) hace que la información disponible sobre EPA/DHA sea poco concluyente e insuficiente para valorar su posible aportación terapéutica en el post-infarto de miocardio.

En HTG se necesitan ensayos de mayor duración y tamaño, que determinen exactamente su efecto reductor de TG frente a gemfibrozilo y su papel en la reducción de eventos cardiovasculares.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Omacor® (Ferrer Internacional).
2. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-prevenzione trial. *Lancet*. 1999;354:447-455.
3. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. Time-course analysis of the results of GISSI-Prevenzione. *Circulation*. 2002; 105:1897-1903.
4. Nuevos principios activos: revisión 2004. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2005;29(1):12-27.
5. Mitsuhiro Yokoyama, Hideki Origasa, Masunori Matsuzaki, Yuji Matsuzawa, Yasushi Saito, Yuichi Ishikawa, Shinichi Oikawa, Jun Sasaki. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090-98.

Comité de redacción: Juan Carlos Ruiz Ramírez, María Angeles Ariza Copado, Eduardo Salas Martín, Francisco Sánchez Rodríguez, María del Mar Soler Soler y Isabel Susana Robles García.

Edita: Gerencia de Atención Primaria de Murcia, Cartagena, Lorca y Caravaca. Servicio Murciano de Salud.

La Hoja de Evaluación Terapéutica es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de A. Primaria de la Región de Murcia, cuyo objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos, bajo la supervisión de las Comisiones de Uso Racional del Medicamento. Cualquier profesional interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a las Unidades de Farmacia de las Gerencias de A. Primaria de Murcia, Cartagena y Lorca.