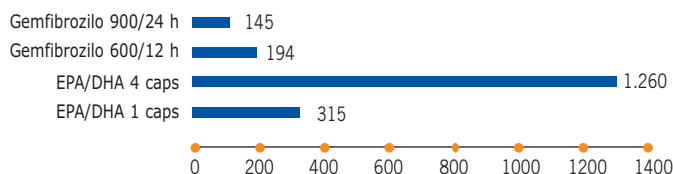


CCCC=CCCC=CCCC=CCCC=CCCC(=O)OC EPA
CCCC=CC=CC=CC=CC=CC=CC=CC(=O)OC DHA

[illegible]

Resumen

- Es la primera combinación de dos ácidos grasos poli-insaturados omega-3, el ácido eicosapentanoico (EPA) y el ácido docosahexanoico (DHA), comercializada como medicamento.
- Las indicaciones autorizadas son: adyuvante en postinfarto de miocardio a dosis de 1 cápsula/día y en el tratamiento de las hipertrigliceridemias endógenas de 2 a 4 cápsulas/día¹.
- Disminuye los triglicéridos. Reduce la producción de tromboxano. Aunque su mecanismo de acción no está totalmente establecido, la acción cardioprotectora^{1,2} se atribuye a posibles efectos antiarrítmicos, antihipertensivos y antiateromatosos.
- En el principal ensayo realizado con EPA/DHA (1g/d) en pacientes postinfartados³, se observó una reducción de la mortalidad cardiovascular, principalmente de muertes súbitas. No se encontraron diferencias en los acontecimientos cardiovasculares no mortales. Se trata de un ensayo abierto, lo que limita su validez interna. El tratamiento del IAM que recibían los pacientes del ensayo difiere del actual, lo que dificulta la extrapolación de los resultados a los pacientes postinfartados.
- Los ácidos Omega-3 existen desde hace tiempo en el mercado como suplementos dietéticos. Un gramo diario de EPA/DHA es equivalente a dos o tres raciones semanales de pescado azul².
- Se conoce por los datos epidemiológicos que la ingesta de pescado (rico en omega-3) reduce la mortalidad cardiovascular en poblaciones de alto riesgo. Sin embargo, los resultados contradictorios de dos metaanálisis^{5,6} sobre la eficacia de los omega-3 en pacientes con enfermedad coronaria, indican que su efecto beneficioso en los acontecimientos cardiovasculares y de disminución de mortalidad es menos concluyente de lo que se pensaba.
- En hipertrigliceridemia los ensayos realizados con EPA/DHA son de corta duración, en pocos pacientes y no se dispone de datos sobre resultados en morbimortalidad cardiovascular.
- No está establecida la seguridad a largo plazo de dosis altas de EPA/DHA y puede producir problemas hemorrágicos.

En hipertrigliceridemia endógena los fibratos continúan siendo los fármacos de elección. No está establecida la seguridad a largo plazo de dosis altas de EPA/DHA y deben tenerse presentes los posibles problemas hemorrágicos.

INDICACIONES Y POSOLOGIA¹

Omacor® es una combinación de dos ácidos grasos poliinsaturados omega-3, el eicosapentanoico (EPA) y el docosahexanoico (DHA) presentes en el pescado.

Disminuye los triglicéridos (TG), aumenta el HDL-colesterol de forma ligera y en algunos pacientes aumenta también el LDL-colesterol. No se conoce el efecto reductor de lípidos tras un año de tratamiento. Reduce la producción de tromboxano, lo que ocasiona un ligero aumento del tiempo de hemorragia. Sin embargo su mecanismo de acción no está totalmente establecido y son varios los efectos a los que se atribuye su posible acción cardioprotectora: antiarrítmico, mejora del endotelio, antihipertensivo, antiinflamatorio, antiateromatoso. Está indicado en:

- Post-infarto de miocardio, como tratamiento adyuvante, en combinación con los tratamientos de referencia; a dosis de 1 capsula/día.
- Hipertrigliceridemia endógena, como suplemento de la dieta, cuando las medidas dietéticas por sí solas resultan insuficientes. En la Tipo IV se usa en monoterapia y en la Tipo IIb/III en combinación con estatinas, cuando el control de los TG es insuficiente. La dosis es de 2 cápsulas/día y se puede aumentar hasta 4 cápsulas/día.

Se recomienda tomar con los alimentos, para evitar trastornos gastrointestinales.

EFICACIA

Post infarto

El GISSI-P³ es un ensayo aleatorizado, abierto, realizado en 11.324 pacientes con IAM reciente (<3 meses). Además de una dieta mediterránea podían recibir tratamiento de su IAM (acetil salicílico, estatinas, beta-bloqueantes e IECA). Los pacientes se distribuyeron en cuatro grupos: 1) 1 g/día de EPA/DHA. 2) Vitamina E 300 mg/día. 3) Ambos fármacos EPA/DHA + VIT E. 4) Ningún tratamiento.

A los 3,5 años, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de las dos variables combinadas principales del estudio entre el grupo tratado con EPA/DHA y el grupo que no recibía ningún tratamiento:

- "Mortalidad total + IAM no fatal + Ictus no fatal", en la que se observó una reducción relativa del riesgo RRR del 15% y una reducción absoluta del riesgo RAR=2.3%.
- "Mortalidad por causa cardiovascular + Infarto de miocardio no fatal + Ictus no fatal", RRR=20% y RAR=2.2%.

c) En cuanto a las variables secundarias, hubo diferencias en: "Mortalidad total", "Mortalidad de origen cardiovascular", y "Mortalidad de origen cardíaco", debido sobre todo a la disminución de las muertes súbitas RAR=1.9% y RRR=45%. Esta diferencia⁴ en la incidencia de muertes súbitas es significativa a los tres meses de iniciado el estudio y se mantiene hasta el final. No se observaron diferencias en la incidencia de "eventos cardiovasculares no-fatales" ni en "ictus fatales y no fatales".

El diseño abierto, no ciego, limita la validez interna del ensayo. Los resultados en la variable principal fueron menores a los esperados. Los pacientes en tratamiento con estatinas pasaron de ser un 4,2% al inicio del estudio al 45% al final y los pacientes revascularizados de un 5% a un 25%. Es decir, al inicio del estudio los pacientes postinfartados recibían un tratamiento que difiere del recomendado actualmente, en el que la utilización de estatinas en prevención secundaria es mayor que en los pacientes del estudio. Resulta difícil por tanto extrapolar estos resultados a los postinfartados actuales en los que el tratamiento con estatinas, beta-bloqueantes y antiagregantes es una práctica habitual.

Este ensayo fue incluido en dos metaanálisis^{5,6} dirigidos a valorar la eficacia de la suplementación con omega-3 en pacientes con enfermedad coronaria. Los resultados del primero⁵ fueron similares a los del GISSI-P. Sin embargo, en el segundo metaanálisis⁶ no se observó disminución en la mortalidad ni en los acontecimientos cardiovasculares en los pacientes que recibían omega-3. La diferencia fundamental entre ambos meta-análisis se debía a la inclusión en el segundo de un nuevo ensayo⁷ en pacientes con angina, en el que hubo una mayor incidencia de muerte súbita en el grupo tratado con omega-3.

Hipertrigliceridemia

Dos ensayos de 89⁹ y 28¹⁰ pacientes con hipertrigliceridemia de 12 semanas de duración compararon los grupos tratados con 4 g/día de EPA/DHA y los que recibieron 1,2 g/día de gemfibrozilo. En el primer estudio⁹ se observó una disminución de TG de 28,9 y 51,2%, p=0.007 a favor del gemfibrozilo. Hubo un aumento del HDL-C, de 1,2% para el EPA/DHA y de 27,9% para el gemfibrozilo (p=0,0012). No fueron significativos los cambios en colesterol total ni en VLDL. En el segundo ensayo¹⁰ no se encontraron diferencias significativas entre el efecto del trata-

miento con EPA/DHA y gemfibrozilo en CT, TG, HDL y LDL.

En otro ensayo se estudiaron 59 pacientes con cardiopatía coronaria que aunque estaban tratados con simvastatina (10-40 mg/día) tenían hipertrigliceridemia¹¹. Se administraron 4 g/día de EPA/DHA frente a placebo. El ensayo es doble ciego y se realiza durante 24 semanas. Posteriormente se realizó una extensión de dicho estudio durante otras 24 semanas de forma abierta. Los valores de TG disminuyeron un 20-30% (p<0,005) y los de VLDL en un 30-40% (p<0,005), en comparación con los niveles basales o el placebo.

SEGURIDAD

No está establecida la seguridad a largo plazo de dosis altas de omega-3, ya que la duración de los ensayos con dosis altas de 4g/día ha sido solo de 6 meses.

Es interesante conocer que la FDA^{13,14} recomienda no superar los 3g diarios de omega-3 cuando se utilizan como suplementos dietéticos en personas sanas, por los posibles problemas de salud asociados con el uso de dosis altas: aumento de tiempo de hemorragia, accidentes cerebrovasculares hemorrágicos, aumento de LDL-c en pacientes diabéticos o hiperlipémicos, disminución del control glucémico en pacientes diabéticos y disminución de la respuesta inflamatoria.

Esta recomendación no se refiere al uso de Omacor® en las indicaciones autorizadas.

Precauciones¹

No debe utilizarse en: embarazo, lactancia, niños ni pacientes de más de 70 años.

Debe tenerse en cuenta el aumento del tiempo de hemorragia en pacientes con riesgo de hemorragia: cirugía, traumatismo... En los pacientes en tratamiento con anticoagulantes es necesario controlar el tiempo de protrombina al iniciar o suspender el tratamiento con EPA/DHA.

En pacientes con alteración hepática, sobre todo a dosis altas de 4g/día, es necesario una monitorización regular de la función hepática (ASAT y ALAT).

Reacciones Adversas^{1,12}

Los efectos adversos más frecuentes son los trastornos gastrointestinales, las náuseas y dispepsia. Con menor frecuencia se ha descrito la aparición de hipersensibilidad, mareo, disgeusia; y mas raramente: cefalea, hiperglucemia, alteraciones hepáticas, acné, erupción pruriginosa.

Bibliografía

- 1 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Omacor. <http://www.aged.es>.
- 2 Din JN, Newby DE, Flapan AD. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease—fishing for a natural treatment. *BMJ*. 2004 Jan 3;328(7430):30-5.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2002 Mar;112(4):298-304.
- 6 Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, Durrington PN, Ness AR, Capps NE, Davey Smith G, Riemersma RA, Ebrahim SBJ. Ácidos grasos omega-3 para la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006, Nº 1. Oxford : Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 7 Brunner E. Oily fish and omega 3 fat supplements. *BMJ*. 2006 Apr 1;332(7544):739-40.
- 8 Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, Fehily AM, Breay P, Ashton T, Zotos PC, Haboubi NA, Elwood PC. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2003 Feb;57(2):193-200.
- 9 Van Dam M, Stalenhoef AFH, Wittekoek J, Prins MH, Kastelein JJP. Efficacy of concentrated n-3 fatty acids in hypertriglyceridaemia: a comparison with gemfibrozil. *Clin Drug Invest*. 2001;21:175-181.
- 10 Stalenhoef AFH, de Graaf J, Wittekoek ME, Bredie SJ, Demacker PN, Kastelein JJ et al. The effect of concentrated n-3 fatty acids versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridaemia. *Atherosclerosis*. 2000; 153: 129-138.
- 11 Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, Morgan J, Julier K, Khan MA et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. *Heart*. 2001;85:544-548.
- 12 Micromedex. Drugdex: Omega-3-acid ethyl esters.
- 13 Letter Regarding Dietary Supplement Health Claim for Omega-3 Fatty Acids and Coronary Heart Disease. Disponible en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01115.html>.
- 14 Letter Responding to Health Claim Petition dated June, 2003 (Wellness petition): Omega-3 Fatty Acids and Reduced Risk of Coronary Heart Disease. Disponible en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01115.html>.



Comité Editorial: Rosa Miranda Hidalgo, Alejandra García Ortiz, Judit Ceruelo Bermejo, M^a Angeles de Marino Gómez-Sandoval, Nieves Martín Sobrino, José M^a Pino Morales.

