

# HOJA DE EVALUACION TERAPEUTICA



Area de Atención Primaria de Melilla  
Centro de Información del Medicamento

Nº 25 AÑO 2006

## TRIGLICERIDOS OMEGA-3

Los triglicéridos omega-3, tanto el ácido eicosapentanoico (EPA) como el docosahexanoico (DHA), son ácidos grasos poliinsaturados esenciales. La eficacia de una dieta enriquecida en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en la reducción de la mortalidad cardiovascular en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio ha sido puesta de manifiesto en varios estudios epidemiológicos y observacionales, así como en ensayos clínicos aleatorizados (ECA)(1,2).

El efecto hipotriglicéridémico de los ácidos grasos omega-3 procedentes de los aceites de pescado está bien establecido. La ingestión de 3-4 g/día de ácidos grasos omega-3 procedentes de aceite de pescado reduce el nivel de triglicéridos (TG) séricos un 25-30%, y además produce incrementos en LDL-c del 5-10% y de HDL-c del 1-3%, cuyas consecuencias clínicas son desconocidas(1). Por otra parte, la restricción dietética de la ingesta de grasas saturadas, en combinación con el ejercicio aeróbico, produce reducciones sustanciales de los TG (20-24%)(1). Otras terapias farmacológicas consiguen reducciones de TG superiores a los ácidos grasos omega-3: ácido nicotínico (20-40%), fibratos (20-55%) y estatinas (hasta un 30%, dependiendo de los niveles basales de TG).

### INDICACIONES(3)

1) Tratamiento adyuvante en la prevención secundaria tras infarto de miocardio (IAM), en combinación con los tratamientos de referencia.  
2) En la hipertrigliceridemia endógena, como suplemento a la dieta, cuando las medidas dietéticas por sí solas resultan insuficientes (tipo IV en monoterapia y tipo IIb/III en combinación con estatinas, cuando el control de los TG es insuficiente).

### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA(3)

Actúan sobre los lípidos plasmáticos reduciendo el nivel de los TG, inhibiendo su síntesis en el hígado y aumentan la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos, lo que contribuye también al descenso de los TG. Aumentan el LDL-c en algunos pacientes con hipertrigliceridemia. El aumento en HDL-c es significativamente menor que con los fibratos y no es constante. Se desconoce el efecto reductor de lípidos a largo plazo (>1 año). El tratamiento con omega-3 disminuye la producción de tromboxano A2 y aumenta ligeramente el tiempo de hemorragia. Existen 3 vías para el metabolismo de omega-3: se transportan al hígado, donde se incorporan a las lipoproteínas para luego ser llevados a los almacenes de lípidos periféricos; actúan como precursores para varios eicosanoides; oxidación para la obtención de la energía requerida.

### POSOLÓGIA(3)

Post-IAM: 1 cápsula/día.

Hipertrigliceridemia: inicialmente 2 cápsulas/día. Si no se obtiene una respuesta adecuada, puede aumentarse la dosis a 4 cápsulas/día. Las cápsulas pueden tomarse junto con los alimentos.

No existe información sobre el uso de omega-3 en niños, en pacientes >70 años, o en la disfunción hepática.

En la disfunción renal la información es limitada.

### EFICACIA CLÍNICA

Post-IAM: El ensayo clínico prospectivo de mayor tamaño para evaluar la eficacia de los ácidos grasos omega-3 (y concretamente de la asociación EPA/DHA) en la prevención secundaria tras infarto de mio-

cardio es el GISSI-Prevenzione(4). Es un ensayo aleatorizado, abierto, en el que participaron 11.324 pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio recientemente (menos de 3 meses), y que podían estar recibiendo otros tratamientos preventivos (aspirina, beta-bloqueantes, IECa, estatinas) asociados a una dieta mediterránea. Los pacientes fueron aleatorizados en cuatro grupos, que recibieron omega-3 (1 g/día), vitamina E (300 mg/día), omega-3+vitaminaE, o ningún tratamiento.

Tras 3,5 años de seguimiento, se observó en los pacientes tratados con omega-3 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 reducción del riesgo relativo (RRR) del 15% (IC95% 2-26%; p=0,023) y una reducción del riesgo absoluto (RRA) del 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 RRA de 2,2%. Un reanálisis de los datos(5) constató que las diferencias en los resultados de las dos variables principales eran estadísticamente significativas a los 9 meses del estudio.

El ensayo GISSI-P presenta limitaciones metodológicas que comprometen su validez interna: ensayo abierto, porcentaje de pérdidas superior al 25%, el porcentaje de pacientes con estatinas para la prevención secundaria de IAM era muy pequeño, lo que contrasta con la realidad del tratamiento en nuestro medio, y además, el tamaño muestral se calculó para una reducción del 20% en la variable principal, nivel que no se alcanza. En cuanto a la validez externa, debido a los cambios que ha habido en las recomendaciones de tratamiento de los pacientes post-IAM desde el comienzo del estudio (1993), sus resultados no se pueden extrapolar a la situación actual, ya que se desconoce cuáles serían los efectos de la administración de omega-3 en una población de pacientes postinfartados tratados con estatinas.

En un estudio realizado en 300 pacientes noruegos que habían sufrido un IAM, la administración de dosis elevadas (4 g) de omega-3 durante un año y medio no redujo la incidencia de muerte cardiovascular, lo que ha sugerido que en poblaciones con un elevado consumo habitual de pescado, los suplementos con omega-3 no conferirían ningún beneficio adicional(6).

Hipertrigliceridemia: La asociación EPA/DHA ha comparado su eficacia frente a gemfibrozilo en dos ensayos de corta duración, en pacientes con hipertrigliceridemia, aunque ninguno de ellos mide resultados en términos de morbimortalidad.

Un estudio(7) incluyó 28 pacientes con hipertrigliceridemia primaria, que recibieron 4 g/día de omega-3 o gemfibrozilo 1200 mg/día durante 12 semanas. No se observaron diferencias significativas entre ambos tratamientos en el descenso de TG (37% vs 40%), ni en otros parámetros lipídicos medidos: aumento de colesterol total, aumento de HDL-c y LDL-c, descenso de VLDL-c y VLDL-TG.

Otro ensayo(8) realizado en 89 pacientes con hipertrigliceridemia severa, comparó 4 g/día de omega-3 y gemfibrozilo 1200 mg/día durante 12 semanas. La reducción de TG observada fue de 28,9% y 51,2% respectivamente (p=0,007). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la reducción del colesterol total y el VLDL-c. El HDL-c se incrementó en los dos grupos, pero significativamente más en el de gemfibrozilo (27,9% vs 1,2%, p=0,012).

Hiperlipidemia combinada: Un ensayo(9) estudió el efecto de la administración de 4 g/día de omega-3 frente a placebo en 59 pacientes con cardiopatía coronaria en los que persistía la hipertrigliceridemia a

pesar del tratamiento con simvastatina a dosis de 10-40 mg/día. El ensayo tuvo una duración de 24 semanas doble ciego, seguidas de otras 24 semanas de fase abierta con 46 pacientes. Se observó un descenso de los triglicéridos de 20-30% ( $p < 0,005$ ), y del VLDL-c de un 30-40% ( $p < 0,005$ ) comparado con el placebo.

Los datos de estos 3 ensayos son insuficientes para evaluar la eficacia de omega-3 en hipertrigliceridemia.

### SEGURIDAD(3)

Las reacciones adversas más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales y las náuseas.

Advertencias y precauciones: Debido al aumento del tiempo de hemorragia (con 4 g), debe monitorizarse a los pacientes en tratamiento anti-coagulante, y ajustar la dosis del mismo en caso necesario. No están indicados en hipertrigliceridemia exógena (tipo I hiper-quilomicronemia). Solo se dispone de experiencia limitada en la hipertrigliceridemia endógena secundaria (especialmente diabetes no controlada).

Utilización en situaciones especiales: En pacientes con alteración hepática (con 4 g) es necesario una monitorización regular de la función hepática. En embarazo y lactancia no hay datos sobre su uso.

Interacciones: Anticoagulantes orales.

En hiperlipidemia combinada, no se han observado problemas de seguridad graves con la adición de omega-3 al tratamiento con estatinas, lo que podría suponer una hipotética ventaja respecto a la asociación

de estatinas más fibratos (combinación no aconsejada por el riesgo de miopatía). Sin embargo, no se ha realizado ningún ECA que compare ambas asociaciones.

\* En prevención secundaria tras infarto de miocardio, el principal ensayo clínico presenta numerosas deficiencias metodológicas que comprometen la validez de sus resultados, y hacen imposible su extrapolación. Por ello, se desconoce cuáles serían los beneficios del aporte de 1 g de omega-3 en una población de pacientes post-infartados como la nuestra, con dieta mediterránea y un alto grado de utilización de estatinas.

\* En hipertrigliceridemia, en ensayos de corta duración y pequeño tamaño, omega-3 ha mostrado un efecto reductor de TG inferior que gemfibrozilo. No hay estudios que midan morbimortalidad, por lo que no se ha establecido el beneficio real que aportan los ácidos omega-3 en términos de reducción de eventos cardiovasculares.

\* Se desconoce la seguridad de la utilización de dosis altas de omega-3 (4 g) a largo plazo. Un aspecto a considerar es el aumento del tiempo de hemorragia que se ha observado con estas dosis.

Evaluación: Información insuficiente.

Principio Activo/Presentación	PVP (€)	Posología	CTD (€)
<b>Triglicéridos Omega-3</b>			
Omacor® 1g 28 cáps blandas	24,95	1 g/día	0,89
		4 g/día	3,56
<b>Gemfibrozilo</b>			
Gemfibrozilo 600 mg EFG 60 comp	16,26*	1200 mg	0,54
Gemfibrozilo 600 mg EFG 30 comp	12,20*		

Fuente: Nomenclátor Digitalis. Instituto de Gestión Sanitaria.

CTD: Coste tratamiento día. \*Precio referencia.

Fecha de comercialización Abril 2005

Fecha de evaluación Diciembre 2005

Procedimiento autorización Reconocimiento mutuo

Condiciones de dispensación Con receta médica

### BIBLIOGRAFÍA

1. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. AHA Scienti. c Statement. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002; 106:2747- 2757.
2. Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Prise en Charge Therapeutique du patient dyslipidémique. Mars 2005. Disponible en [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)
3. Ficha Técnica de Triglicéridos omega-3:Omacor®. Ferrer Internacional. 2004.
4. 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.
5. 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.

Timecourse analysis of the results of GISSI-Prevenzione. *Circulation*. 2002; 105:1897-1903.

6. Nilsen D WT, Albrektsen G, Landmark K, Moen S, Aarsland T, Woie L. Effects of a highdose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. *Am J Clin Nut*. 2001;74:50-6.

7. Stalenhoef AFH, de Graaf J, Wittekoek ME, Bredie SJ, Demacker PN, Kastelein JJ et al. The effect of concentrated n-3 fatty acids versus gem. brozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*. 2000; 153:129-138.

8. Van Dam M, Stalenhoef AFH, Wittekoek J, Prins MH, Kastelein JJP. Ef. cacy of concentrated n-3 fatty acids in hypertriglyceridaemia: a comparison with gem. brozil. *Clin Drug Invest*. 2001;21:175-181.

9. 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.

## COMISION DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO

Benayas Pagán M, Bueno Horcajadas A, Carrión Horcajadas JL, Fernández García S, González Sánchez JM, López Cuevas I, Muñoz Martínez MV, Zafra Jiménez MA.

## GERENCIA DE ATENCION PRIMARIA DEL AREA DE MELILLA

C/ General Polavieja, 47. Melilla - 52005. Tfnos: 952674975-76. NIPO: 356-06-005-7