

NUEVO MEDICAMENTO A EXAMEN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

http://www.osanet.euskadi.net
(profesionales)

Nº 106-2005

ÉSTERES DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 (EICOSAPENTANOICO/DOCOSAHEXANOICO)

Nombre Comercial y presentación:

OMACOR® (Ferrer Internacional)
28 cápsulas blandas, 1 g (24,95 €)
(46% de ácido eicosapentanoico etil éster y 38% de ácido docosahexanoico etil éster)

Condiciones de dispensación:

Con receta médica.

Fecha de evaluación: Septiembre 2005

Fecha de comercialización: Abril 2005

Procedimiento de autorización: Reconocimiento mutuo

Calificación: **EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE**

¿?

La bibliografía disponible de la nueva especialidad farmacéutica es insuficiente para establecer conclusiones.

Una vez realizada la evaluación de **ÉSTERES DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3** de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) recomienda:

Post-IAM: La información disponible respecto a EPA/DHA no permite pronunciarse sobre su aportación terapéutica actual.

Hipertrigliceridemia: continuar utilizando los fibratos, ya que la información disponible respecto a EPA/DHA (a dosis de 4 g) no permite pronunciarse sobre su aportación terapéutica actual, y existen dudas importantes sobre su seguridad.

Los suplementos de ácidos grasos Omega-3 (EPA/DHA) están indicados como tratamiento adyuvante en **la prevención secundaria tras un infarto de miocardio**, en combinación con los tratamientos de referencia, y en la **hipertrigliceridemia endógena**, como suplemento a la dieta, cuando las medidas dietéticas por sí solas resultan insuficientes para generar una respuesta adecuada (tipo IV en monoterapia y tipo IIb/III en combinación con estatinas, cuando el control de los triglicéridos es insuficiente).

En prevención secundaria tras infarto de miocardio, el principal ensayo clínico (GISSI-P) presenta numerosas deficiencias metodológicas que comprometen la validez de sus resultados (que pueden ser debidos en gran parte a las estatinas), y hacen imposible su extrapolación, por lo que **se desconoce cuáles serían los beneficios del aporte de 1 g de EPA/DHA en una población de pacientes postinfartados como la nuestra, con dieta mediterránea y un alto grado de utilización de estatinas.**

En hipertrigliceridemia, EPA/DHA a dosis de 4 g, reduce los niveles de triglicéridos en menor medida que gemfibrozilo. Además, en hipertrigliceridemia endógena secundaria (p.ej. diabetes mellitus), la experiencia es muy limitada. **En hiperlipidemia combinada**, la adición de 4 g de EPA/DHA al tratamiento con estatinas parece conseguir una reducción adicional de los niveles de triglicéridos, sin que se hayan observado problemas de seguridad graves, aunque los ensayos son muy limitados (escaso nº de pacientes, corta duración), y **no miden los resultados en términos de reducción de morbimortalidad. Además, se desconoce la seguridad de la utilización de dosis altas de EPA/DHA (4 g) a largo plazo**, lo cual es especialmente importante teniendo en cuenta el aumento del tiempo de hemorragia que se ha observado con estas dosis.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos

Posibilidades de calificación:

Interesante	★ ★ ★
Aporta algo	★ ★
Aporta en situaciones concretas	★
No aporta nada nuevo	●
Experiencia clínica insuficiente	¿?

COSTE TRATAMIENTO/DÍA (€)

EPA/DHA (1.000 mg)	0,89						
EPA/DHA (4.000 mg)						3,56	
Gemfibrozilo (1.200 mg)	0,48						

INDICACIONES APROBADAS

- 1) Tratamiento adyuvante en la **prevención secundaria tras 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

Actúan sobre los lípidos plasmáticos reduciendo el nivel de los TG y sobre la homeostasia y la presión arterial. Reducen la síntesis de TG en el hígado y aumentan la β -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 EPA/DHA disminuye la producción de tromboxano A2 y aumenta ligeramente el tiempo de hemorragia.

FARMACOCINÉTICA

Existen 3 vías para el metabolismo de EPA/DHA: 1) se transportan al hígado, donde se incorporan a las lipoproteínas para luego ser llevados a los almacenes de lípidos periféricos. 2) actúan como precursores para varios eicosanoides. 3) oxidación para la obtención de la energía requerida.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Tras IAM: 1 cápsula/día. **En 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 EPA/DHA en niños, en pacientes >70 años, o en la disfunción hepática. En la disfunción renal la información es limitada.

EFICACIA CLÍNICA

Post- IAM: El ECA prospectivo de mayor tamaño para evaluar la eficacia de EPA/DHA en la prevención secundaria tras IAM es el GISSI-P. Es un ECA abierto, con 11.324 pacientes con IAM reciente, y que podían recibir tratamiento preventivo, asociado a una dieta mediterránea. 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 1ª variable (combinado de muerte por todas las causas, IM no fatal e ictus no fatal), se observó una RRR de 15% (IC 95% 2-26%; $p=0,023$) y una RAR de 2,3%. En la 2ª 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 ensayo presenta limitaciones metodológicas que comprometen su validez interna (ensayo abierto, alto % de pérdidas, el % 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). 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 EPA/DHA en una población de pacientes postinfartados con un consumo generalizado de estatinas.

Hipertrigliceridemia: Se ha comparado la eficacia de EPA/DHA frente a gemfibrozilo en dos ensayos de 12 semanas. El ensayo Van Dam se realizó en 89 pacientes con hipertrigliceridemia severa aleatorizados a recibir 4 g/día de EPA/DHA o gemfibrozilo 1,2 g/día. La reducción de TG 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% con EPA/DHA, $p=0,012$). El otro ensayo

(Stalenhoef) incluyó 28 pacientes con hipertrigliceridemia primaria, que recibieron 4 g/día de EPA/DHA o gemfibrozilo 1,2 g/día. No hubo diferencias significativas entre ambos tratamientos en ninguno de los parámetros lipídicos medidos.

En hiperlipidemia combinada, un ECA (Durrington) estudió el efecto de 4 g/día de EPA/DHA frente a placebo en 59 pacientes con cardiopatía coronaria e hipertrigliceridemia a pesar del tratamiento con simvastatina (10-40 mg/día). El ensayo tuvo una duración de 24 semanas doble ciego, seguidas de 24 semanas en fase abierta. Se observó un descenso de los TG de 20-30% ($p<0,005$), y de VLDL-C de un 30-40% ($p<0,005$) comparado con los niveles basales o con el placebo.

SEGURIDAD

Reacciones adversas

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 anticoagulante, y ajustar la dosis del mismo en caso necesario. No están indicados en hipertrigliceridemia exógena (tipo 1 hiperquilomicronemia). **Sólo 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 (ASAT y ALAT). En embarazo y lactancia no hay datos sobre su uso.

Interacciones

Anticoagulantes orales.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Post-IAM: A pesar de que el ensayo GISSI-P ha demostrado que la administración de 1 g/día de EPA/DHA a pacientes postinfartados que podían estar recibiendo otros tratamientos preventivos conseguía una RRR del 15% en la variable combinada de eficacia (muerte, infarto no fatal e ictus no fatal) respecto al no tratamiento, 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 infrautilización de estatinas), hacen que la información disponible sobre EPA/DHA sea poco concluyente e insuficiente para valorar su posible aportación terapéutica en el post-infarto de miocardio.

Hipertrigliceridemia endógena: La ingestión de 3-4 g/día de ácidos grasos omega-3 reduce el nivel de TG séricos un 25-30%, y produce incrementos en LDL-C del 5-10% y de HDL-C del 1-3%, cuyas consecuencias clínicas son desconocidas. Otras terapias farmacológicas consiguen reducciones de TG superiores. Los ensayos de EPA/DHA frente a estas terapias en hipertrigliceridemia, se limitan a dos ECA frente a gemfibrozilo, de 12 semanas de duración y pequeño tamaño de muestra, en los que gemfibrozilo resultó ser superior. 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%). Por ello, el tratamiento de la hipertrigliceridemia debe abordarse inicialmente con medidas no farmacológicas como dieta, ejercicio, control del peso, reducción de la ingesta de alcohol y estricto control glucémico. **En caso de necesitar tratamiento farmacológico, los fibratos son de primera elección.**

En hiperlipidemia combinada, la adición de EPA/DHA al tratamiento con estatinas ha demostrado conseguir una reducción adicional de los niveles de TG sin haberse observado problemas de seguridad graves. Sin embargo, no se ha realizado ningún ECA que mida los resultados de eficacia en términos de morbimortalidad.

Por tanto, **continúa sin establecerse el beneficio real que los ácidos grasos omega-3 aportan en el tratamiento de la hipertrigliceridemia en términos de reducción de eventos cardiovasculares. Además se desconoce la seguridad a largo plazo de la utilización de dosis altas de EPA/DHA (4 g)**, lo cual es especialmente importante teniendo en cuenta el aumento del tiempo de hemorragia que se ha observado con estas dosis.

Comité de Redacción:

Iñigo Aizpurua, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Anabel Giménez, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itsasne Lekue, Eulali Mariñalena, Carlos Martínez, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquegui, Isabel Porras, Juan Salgado, Luisa Ugedo.



Esta Ficha "Nuevo medicamento a examen" se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de todos los interesados en: <http://www.osa-net.euskadi.net> También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.