

INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	ÉSTERES DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 (EICOSPENTANOICO/DOCOSAHEXANOICO)
Nombre Comercial y presentación:	OMACOR® (Ferrer Internacional) 28 cápsulas blandas, 1 g (46% de ácido eicosapentanoico etil éster, y 38% de ácido docosahexanoico etil éster) (24,95 €).
Condiciones de dispensación:	Con receta médica
Fecha de evaluación:	Diciembre 2005
Fecha de comercialización:	Abril 2005
Procedimiento de autorización:	Reconocimiento mutuo

INDICACIONES APROBADAS¹

Tras infarto de miocardio: tratamiento adyuvante en la prevención secundaria tras un infarto de miocardio, en combinación con los tratamientos de referencia [incluyendo estatinas, fármacos antiplaquetarios, betabloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA)].

Hipertrigliceridemia: 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.
-tipo IIb/III en combinación con estatinas, cuando el control de los triglicéridos es insuficiente.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Tanto el ácido eicosapentanoico (EPA) como el docosahexanoico (DHA) son ácidos grasos esenciales, que pertenecen a los ácidos grasos poliinsaturados omega-3. Actúan sobre los lípidos plasmáticos reduciendo el nivel de los triglicéridos como resultado del descenso del colesterol VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) y también sobre la homeostasia y la presión arterial.

La reducción de la síntesis de triglicéridos en el hígado se debe a que EPA y DHA son malos sustratos para las enzimas responsables de la síntesis de triglicéridos e inhiben la esterificación de otros ácidos grasos. El aumento de la β -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.

Por otra parte, aumentan 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.

Se desconoce el efecto reductor de lípidos a largo plazo (tras más de un año).

Durante el tratamiento con EPA/DHA disminuye la producción de tromboxano A2 y aumenta ligeramente el tiempo de hemorragia. No se han observado efectos significativos sobre los demás factores de coagulación.

FARMACOCINÉTICA¹

Existen tres vías principales para el metabolismo de los ácidos grasos omega-3 durante y tras la absorción:

- 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;
- los fosfolípidos de la membrana celular se reemplazan por fosfolípidos lipoprotéicos, pudiendo entonces actuar los ácidos grasos como precursores para varios eicosanoides;
- la mayoría se oxida para la obtención de la energía requerida.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

- Tras infarto de miocardio: una cápsula diaria.

- Hipertrigliceridemia: inicialmente dos cápsulas diarias. Si no se obtiene una respuesta adecuada, puede aumentarse la dosis a cuatro cápsulas diarias.

Las cápsulas pueden tomarse con los alimentos, a fin de evitar trastornos gastrointestinales.

EFICACIA CLÍNICA

Coadyuvante en prevención secundaria tras infarto de miocardio:

El ECA 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 miocardio es el GISSI-Prevenzione². Se trata de 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 y/o estatinas) asociados a una dieta mediterránea. Los pacientes fueron aleatorizados en cuatro grupos, que recibieron EPA/DHA (1g/día), vitamina E (300 mg/día), EPA/DHA+ vitamina E, o ningún tratamiento.

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 RR de ictus fatal y no fatal se incrementó ligeramente en los grupos con EPA/DHA, aunque de forma no significativa.

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)³, 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.

El ensayo GISSI-P presenta algunas limitaciones metodológicas que comprometen de forma importante su validez interna:

- Se trata de un ensayo abierto, y por tanto con riesgo de sesgo tanto por parte de los prescriptores como de los pacientes. No obstante, tanto los tratamientos preventivos utilizados como los hábitos dietéticos estuvieron bien distribuidos entre los grupos.
- El porcentaje de pérdidas fue alto (28,5% de los pacientes en el grupo EPA/DHA, 26,2% en el de vitamina E), y no se detallan claramente los motivos de las mismas.
- 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 y la realidad del tratamiento en nuestro medio. Dado que la magnitud del beneficio absoluto obtenido al usar EPA/DHA depende del riesgo absoluto, si los pacientes están infratratados con medidas de prevención secundaria (como en este caso), los beneficios absolutos obtenidos están sobredimensionados. Además, en el análisis estadístico, no se ajustó el incremento del uso de estatinas a lo largo del ensayo como un factor de confusión, por lo que se desconoce qué parte del beneficio obtenido se debe a la introducción de estos tratamientos.
- El tamaño de la muestra se calculó para verificar la hipótesis de una reducción del 20% en la variable de valoración principal; sin embargo, las RRR obtenidas, tanto en el análisis de dos vías como en el de 4 vías, no alcanzan esa cifra.

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.

Hipertrigliceridemia:

La asociación EPA/DHA ha comparado su eficacia frente a gemfibrozilo en dos ensayos de corta duración, en pacientes con hipertrigliceridemia^{4,5}:

El primero de ellos⁴ (Stalenhoef) incluyó 28 pacientes con hipertrigliceridemia primaria, que recibieron 4 g/día de EPA/DHA o gemfibrozilo 1200 mg/día durante 12 semanas. No se observaron diferencias significativas entre ambos tratamientos en ninguno de los parámetros lipídicos medidos: aumento de colesterol total, descenso de TG (37% vs 40%), aumento de

HDL-c y LDL-c, descenso de VLDL-c y VLDL-triglicéridos. En este estudio, los grupos no eran comparables en su situación basal respecto a los lípidos séricos, y esto, unido al pequeño tamaño de muestra y al planteamiento del objetivo del estudio ponen en cuestión la información que se obtiene del mismo.

El otro ensayo⁵ (Van Dam) se realizó en 89 pacientes con hipertrigliceridemia severa, que fueron aleatorizados a recibir 4 g/día de EPA/DHA o gemfibrozilo 1200 mg/día durante 12 semanas. La reducción de TG observada fue de 28,9% y 51,2% respectivamente (p=0,007). El colesterol total disminuyó 10,2% y 13,0% (p= 0,51) y el VLDL-c se redujo en un 11,8 y 19,4% (p=0,49) en los grupos de EPA/DHA y gemfibrozilo respectivamente. 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).

En hiperlipidemia combinada, el ensayo de Durrington⁶ estudió el efecto de la administración de 4 g/día de EPA/DHA 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 los niveles basales o con el placebo.

Los datos de estos 3 ensayos son insuficientes para evaluar la eficacia de EPA/DHA en hipertrigliceridemia.

SEGURIDAD

Reacciones adversas

En el principal ensayo, realizado a dosis de 1g, los efectos adversos más frecuentes fueron los trastornos gastrointestinales (4,9%) y las náuseas (1,4%)².

Los efectos adversos descritos según la **ficha técnica**¹ son los siguientes:

Frecuentes (1-10%): dispepsia, náuseas

Poco frecuentes (0,1-1%): dolor abdominal, trastornos gastrointestinales, gastritis, dolor abdominal alto, hipersensibilidad, gastroenteritis, mareo, disgeusia.

Raros (0,01-0,1%): dolor gastrointestinal, cefalea, hiperglucemia, alteraciones hepáticas, acné, erupción pruriginosa.

Advertencias y precauciones¹

Debido al aumento moderado del tiempo de hemorragia (con la dosis de 4g), debe monitorizarse a los pacientes que reciban tratamiento anticoagulante, y ajustar la dosis del mismo en caso necesario. Debe considerarse el aumento del tiempo de hemorragia en pacientes con un alto riesgo de hemorragia (a causa de trauma grave, cirugía, etc.).

No están indicados en hipertrigliceridemia exógena (tipo 1 hiperquilomicronemia). Sólo se dispone de experiencia limitada sobre la hipertrigliceridemia endógena secundaria (especialmente diabetes no controlada).

En el caso de hipertrigliceridemia no se dispone de experiencia en cuanto a una combinación con fibratos.

Utilización en situaciones especiales¹

En pacientes con alteración hepática (en particular los que reciban la dosis de 4 g) es necesaria una monitorización regular de la función hepática (ASAT y ALAT). No existe información sobre el uso de EPA/DHA en niños, en pacientes de más de 70 años de edad (a dosis de 4 g), o en pacientes con disfunciones hepáticas, y sólo existe información limitada respecto al uso en pacientes con disfunciones renales.

Embarazo: No hay datos sobre su uso. No recomendado.

Lactancia: No hay datos sobre su uso. No recomendado.

Interacciones¹

Anticoagulantes orales (ver apartado de Advertencias y precauciones).

LUGAR EN TERAPÉUTICA

POSTINFARTO DE MIOCARDIO

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 ECA^{7,8}. En un metaanálisis⁹, que incluye 11 ECA con 15.806 pacientes con cardiopatía coronaria y un seguimiento medio de 20 meses, se observó que los ácidos grasos omega-3 (procedentes de la dieta o administrados como suplementos) redujeron significativamente el riesgo de infarto de miocardio fatal (p<0,001), la muerte súbita (p<0,01) y la mortalidad total (p<0,001) sin modificar el riesgo de infarto no fatal. Sin embargo, hay que señalar que la mayoría de los pacientes incluidos en este metaanálisis procedían del ensayo GISSI-P, el ECA de mayor tamaño realizado para evaluar la eficacia de EPA/DHA en pacientes post-infarto de miocardio, que adolece de importantes limitaciones para su aplicación en la práctica clínica actual.

A pesar de que este ensayo (GISSI-P) ha demostrado que la administración de 1g/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 infratilización 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.**

En este sentido, un estudio realizado en 300 pacientes noruegos que habían sufrido un IAM añade más incertidumbre a este posible beneficio, ya que la administración de elevadas dosis (3,5 g) de EPA /DHA 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 adicional¹⁰.

HIPERTRIGLICERIDEMIA ENDÓGENA

Los triglicéridos son un factor de riesgo independiente de cardiopatía isquémica, aunque no hay datos sobre los efectos de las terapias reductoras de triglicéridos en la mortalidad cardiovascular. Además, la hipertrigliceridemia severa es un factor de riesgo de pancreatitis aguda.

El efecto hipotrigliceridémico 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 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^{7,11}.

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). Los ensayos comparativos de EPA/DHA frente a estas terapias en hipertrigliceridemia, se limitan a dos ECA frente a gemfibrozilo de corta duración (12 semanas) y pequeño tamaño de muestra, en los que la variable principal de eficacia era la variación en los niveles séricos de TG, y en los que gemfibrozilo resultó ser superior. Además, la experiencia de uso en pacientes con hipertrigliceridemia endógena secundaria (especialmente diabetes) es muy limitada.

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%)⁷. 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 un tratamiento farmacológico, los fibratos son los fármacos 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, 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 ni que mida los resultados de eficacia en términos de morbimortalidad.

Por tanto, **continúa sin establecerse el beneficio real que los ácidos omega-3 aportan en términos de reducción de eventos cardiovasculares en el tratamiento de la hipertrigliceridemia. 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.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

POSTINFARTO DE MIOCARDIO

Fármaco comparador: No existe.

HIPERTRIGLICERIDEMIA ENDÓGENA

Fármaco comparador: fibratos

1. **Eficacia:** inferior, pero medida con una variable subrogada, y en estudios de corta duración. No tenemos datos de eficacia con variables de morbimortalidad.
2. **Seguridad:** posiblemente superior, pero los estudios son de corta duración. No valorable.
3. **Pauta:** igual (asumiendo que 1-2 veces al día no varía el cumplimiento)
4. **Coste:** superior

CONCLUSIÓN

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 1g 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 4g, 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 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.

FRASE RESUMEN:

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

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

CALIFICACIÓN: EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, Euskadi, Aragón y Navarra.

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. 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 hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*. 2000; 153:129-138.
5. 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.
6. 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.
7. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. AHA Scientific Statement. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002; 106:2747-2757.
8. Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Prise en Charge Therapeutique du patient dyslipidémique. Mars 2005. Disponible en www.afssaps.sante.fr
9. 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; 112:298-304.
10. Nielsen D WT, Albrektsen G, Landmark K, Moen S, Aarsland T, Woie L. Effects of a high-dose 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. Disponible en: www.ajcn.org/cgi/reprint/74/1/50.
11. UK Medicines information pharmacists group. New Medicines on the market. Omacor. Monograph number 4/03/01. Disponible en: <http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/Omacor0403.pdf>

Otras evaluaciones de interés:

- London New Drug Group. APC/DTC Guidance Document. Omacor. April 2003. Disponible en: <http://www.londonpharmacy.nhs.uk/LNDG/>

- Scottish Medicines Consortium. Omacor. Summary of Recommendation No. 15/02 y 16/02. Disponible en: <http://www.scottishmedicines.org.uk/medicines/Default.asp?letter=O>

ANEXO 1. ESTUDIOS

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Indicación: Post IAM						
<p>GISSI- Prevenzione Investigators. Lancet 1999;354:447- 455. (ref 2)</p> <p>Financiado por Bristol Myers Squibb, Pharmacia- Upjohn, Società Prodotti Antibiotici y Pfizer.</p>	<p>EC aleatorizado, multicéntrico, abierto</p> <p>Duración: 3,5 años</p> <p>Objetivo: investigar los efectos independientes de los suplementos de EPA/DHA y la vitamina E sobre la morbilidad y la mortalidad en pacientes que han sufrido un IAM reciente.</p>	<p>N= 11.324 pacientes con IAM reciente (≤ 3 meses), dieta mediterránea y posibilidad de tratamiento preventivo .</p> <p><u>4 grupos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - EPA/DHA 1g/día (n=2836) - vit E 300 mg/día (n=2830) - EPA/DHA 1g/día+ vit E 300 mg/día (n=2830) - Ningún suplemento (n=2828) 	<p>Análisis por intención de tratar mediante estrategia de <u>dos vías</u> (suplementos de EPA/DHA frente a ausencia de EPA/DHA), o de <u>cuatro vías</u> (suplementos de EPA/DHA, suplementos de vit E, tratamiento combinado ó grupo control)</p> <p><u>Variables principales:</u></p> <p>Tasa acumulativa de mortalidad por todas las causas, IAM no mortales e ictus no mortales.</p> <p>Tasa acumulativa de muertes cardiovasculares, IAM no mortales e ictus no mortales</p>	<p><u>Dos vías:</u> RRR = 10% (IC 95% 1-18) con EPA/DHA (p=0,048). RAR=2,3%</p> <p><u>Cuatro vías:</u> RRR=15% (IC95% 2-26) (p=0,023). RAR= 2,2%</p> <p><u>Dos vías:</u> RRR = NS</p> <p><u>Cuatro vías:</u> RRR=20% (IC95% 5-32) (p=0,008).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes podían seguir tomando tratamiento preventivo (AAS, IECA, betabloqueantes, estatinas...). El porcentaje de pacientes en tratamiento con estatinas fue aumentando a lo largo del estudio (pasó de un 4,7 % al inicio a un 45,5% al final), y esto no se tuvo en cuenta al analizar los resultados, por lo que la eficacia de EPA/DHA está sobreestimada. - Además, el tamaño de la muestra se calculó para verificar la hipótesis de una reducción del 20% en la variable de valoración principal; sin embargo, las RRR obtenidas, tanto en el análisis de dos vías como en el de 4 vías, no alcanzan esa cifra - El RR de ictus fatal y no fatal se incrementó ligeramente en los grupos con EPA/DHA, aunque de forma no significativa. - Los efectos secundarios más frecuentes fueron las alteraciones gastrointestinales (4,9% de pacientes con EPA/DHA) y las náuseas (1,4%). - El porcentaje de pérdidas fue alto (28,5% en el grupo tratado con EPA/DHA y 26,2% en el de vitamina E), y no se detallan claramente los motivos de las mismas. 	<p>2 puntos</p> <ul style="list-style-type: none"> -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 0 -Pérdidas:0 -Aleato apropiada:1 -Ciego apropiado:0

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Indicación: HIPERTRIGLICERIDEMIA						
Stalenhoef. Atherosclerosis 2000;153:129-138 (ref 4) Financiado por Pronova Biocare AS (Norway).	EC aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento. Duración: 12 semanas Objetivo: evaluar el efecto de EPA/DHA frente a gemfibrozilo en los niveles de lípidos y lipoproteínas, en la heterogeneidad del LDL-c y la oxidabilidad del LDL-c en pacientes con hipertrigliceridemia.	N=28 pacientes con hipertrigliceridemia primaria (TG 4-28 mmol/l) EPA/DHA 4g/día (n=13) gemfibrozilo 1,2g/día (n=15) <u>Criterios exclusión:</u> causas secundarias de dislipemia, incluyendo diabetes mellitus o apolipoproteína fenotipo E2/E2.	% Reducción de los niveles de TG en plasma % Reducción de las VLDL-TG y VLDL-c Niveles de HDL Niveles de LDL Oxidación de LDL	NS NS Ambos lo elevan. Diferencias NS Ambos lo elevan. Diferencias NS EPA/DHA aumentó la susceptibilidad de LDL-c a la oxidación, pero no gemfibrozilo, aunque se desconoce la relevancia clínica de este resultado.	-Análisis por IT. - Los pacientes continuaron con dieta baja en grasas a lo largo del estudio (no se dan detalles). Los grupos no eran comparables en su situación basal respecto a los lípidos séricos, y esto, unido al pequeño tamaño de muestra, puede tergiversar la información que nos dan los resultados del ensayo.	4 puntos -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas:1 -Aleato apropiada:0 -Ciego apropiado:1
Van Dam. Clin Drug Invest 2001;3:175-181. (ref 5) Financiado por Pronova Biocare AS (Norway)	EC aleatorizado, doble ciego. Duración: 12 semanas Objetivo: comparar el efecto de EPA/DHA y gemfibrozilo en pacientes con hipertrigliceridemia severa	N=89 pacientes con hipertrigliceridemia severa (TG >4,5 mmol/l) EPA/DHA 4g/día (n=45) gemfibrozilo 1,2g/día (n=44) <u>Criterios exclusión:</u> IAM u otra enfermedad severa en los 6 meses previos al estudio, ALT> 3 veces el nivel normal, glucosa en ayunas > 11 mmol/L, HbA _{1c} > 8,5%, creatinina sérica > 120 mcmol/L, diabetes mellitus mal controlada , fallo renal, enfermedad hepática, asma, hipersensibilidad a aspirina, abuso de alcohol.	<u>Variable principal:</u> Cambio medio en los niveles séricos de TG <u>Variables secundarias:</u> Cambio medio en los niveles de: CT HDL-C VLDL-C	EPA/DHA vs gem -28,9% vs -51,2% (p=0,007) EPA/DHA vs gem -10,2% vs -13,0% (p=0,51) +1,2% vs +27,9% (p=0,012) -11,8% vs -19,4% (p=0,49)	-Estudio realizado mayoritariamente en hombres (82 hombres y 7 mujeres) -Los efectos adversos de ambos grupos fueron moderados y no llevaron a ningún paciente al abandono del tratamiento.	4 puntos -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas:0 -Aleato apropiada:1 -Ciego apropiado:1
Durrington. Heart 2001;85:544-548. (ref 6) Financiado por Pronova Biocare AS (Norway).	EC aleatorizado, doble ciego. Duración : 24 semanas estudio doble ciego + 24 semanas estudio abierto. Objetivo: examinar la eficacia de EPA/DHA para reducir los TG, así como su seguridad y tolerabilidad en pacientes con cardiopatía coronaria e hipertrigliceridemia persistente a pesar de	N= 59 pacientes <75 años con cardiopatía isquémica e hipertrigliceridemia (TG>2,3 mmol/l) <u>Fase doble ciego:</u> EPA/DHA 4g/día (n=30) Placebo (n=29) Todos los pacientes con simvastatina (10-40 mg/día) <u>Fase abierta:</u> EPA/DHA 4g/día (n=46)	<u>Variable principal:</u> % de reducción TG séricos % de reducción VLDL-C	EPA/DHA: -20-30% (p<0,005) EPA/DHA: -30-40% (p<0,005)	-Los pacientes tenían sólo ligeramente elevados los niveles de TG séricos. -Análisis por IT -55 pacientes finalizaron la fase doble ciego y 46 continuaron con la fase abierta. - Los efectos adversos fueron leves en ambos grupos, salvo un paciente del grupo placebo que falleció por IAM. -Las concentraciones basales de TG eran mayores en el grupo de EPA/DHA que en el placebo.	4 puntos -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas:1 -Aleato apropiada:0 -Ciego apropiado:1

	recibir simvastatina.	<p>Todos los pacientes con simvastatina (10-40 mg/día)</p> <p>- <u>Criterios de exclusión:</u> IAM durante los 6 meses previos al inicio del estudio.</p>				
--	-----------------------	---	--	--	--	--

EPA/DHA: Ac. Eicosapentanoico+docosahexanoico; gem: gemfibrozilo; C: colesterol; TG: triglicéridos; CT: colesterol total; HDL-C: colesterol HDL; VLDL-C: colesterol VLDL;

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Anabel Giménez Robredo. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.