

Red Centinela de evaluación de nuevos principios activos

Nº 3 / 2006

ICOSAPENTO/DOCONEXENTO

Nuevo medicamento para el tratamiento de la dislipemia, formado por la asociación de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA); ambos son ácidos grasos esenciales pertenecientes al grupo de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3.

MECANISMO DE ACCIÓN⁽¹⁾

La asociación EPA/DHA reduce la síntesis de ácidos grasos en el hígado y aumenta su beta-oxidación lo que también contribuye al descenso de los triglicéridos, al reducir la cantidad de ácidos grasos libres disponibles para sus síntesis. La inhibición de esta síntesis también disminuye la concentración de VLDL.

Aumenta la concentración de LDL-colesterol en algunos pacientes con hipertrigliceridemia. El aumento de la concentración de HDL-colesterol es reducido, significativamente menor del que se observa tras la administración de fibratos y no es constante.

Disminuye la síntesis hepática de tromboxano A2, por lo que aumenta ligeramente el tiempo de hemorragia.

Se desconoce el efecto reductor de lípidos a largo plazo (>1año).

INDICACIONES⁽¹⁾

- **Tras Infarto de Miocardio:** tratamiento adyuvante en la prevención secundaria tras infarto de miocardio, en combinación con los tratamientos de referencia (incluyendo estatinas, antiagregantes plaquetarios, betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina).
- **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.



POSOLOGÍA⁽¹⁾

- **Tras Infarto de Miocardio:** una cápsula diaria.
- **Hipertrigliceridemia:** tratamiento inicial de dos cápsulas diarias. Si no se obtiene una respuesta adecuada, puede aumentarse la dosis a cuatro cápsulas diarias. Se recomienda tomar las cápsulas con alimentos a fin de evitar trastornos gastrointestinales. No existe información sobre la utilización del medicamento en niños, pacientes mayores de 70 años o pacientes con disfunción hepática, y sólo existe información limitada en relación a su utilización en pacientes con insuficiencia renal.

Tampoco se dispone de datos de utilización en el embarazo y la lactancia, por lo que **no se recomienda su utilización**.

FARMACOCINÉTICA⁽¹⁾

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

- son transportados al hígado, allí se incorporan a diferentes tipos de lipoproteínas, para posteriormente ser transportados a los almacenes de lípidos periféricos.
- los fosfolípidos de la membrana celular se reemplazan por fosfolípidos lipoproteicos, pudiendo entonces actuar los ácidos grasos omega-3 como precursores de varios eicosanoides.
- la mayoría se oxida para la obtención de energía.

EFECTOS SECUNDARIOS⁽¹⁾

Afectan principalmente al tracto Gastrointestinal:

- **Frecuentes** (>1/100, < 1/10): dispepsia y náuseas.
- **Poco frecuentes** (>1/1000, <1/100): dolor abdominal, gastritis, dolor abdominal alto, gastroenteritis, hipersensibilidad, mareos y disgeusia.



CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES⁽¹⁾

EPA/DHA están contraindicados en aquellos pacientes con hipersensibilidad al principio activo.

Debido al aumento moderado del tiempo de hemorragia se debe monitorizar y ajustar la dosis, en caso necesario, a los pacientes en tratamiento con la dosis de 4 cápsulas diarias y medicamentos anticoagulantes y también a aquellos con un alto riesgo de hemorragia (a causa de trauma grave, cirugía, etc.).

En pacientes con alteración hepática es preciso monitorizar la función hepática (transaminasas), también en aquellos pacientes que reciban 4 cápsulas diarias.

En el tratamiento de la hipertrigliceridemia **no se dispone de experiencia en cuanto a su asociación con fibratos**.

No está indicado en el tratamiento de la hipertrigliceridemia exógena (tipo 1 hiperquilomicronemia) y sólo se dispone de experiencia limitada en el tratamiento de la hipertrigliceridemia endógena secundaria (especialmente en diabetes no controlada).

INTERACCIONES⁽¹⁾

A los pacientes que reciban EPA/DHA y tratamiento anticoagulante se les debe de controlar el tiempo de protrombina.

EFICACIA

1. POSTINFARTO DE MIOCARDIO: Ensayo GISSI-Prevenzione⁽²⁾

Ensayo aleatorizado, abierto, en el que participaron 11.324 pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio (IAM) reciente (menos de 3 meses) y que podían estar recibiendo

otros tratamientos preventivos asociados a una dieta mediterránea. Los pacientes fueron aleatorizados en 4 grupos, que recibieron: EPA/DHA (1 g/día), vitamina E (300 mg/día), EPA/DHA+vitamina E (a las mismas dosis), o ningún tratamiento. Tras 3,5 años de seguimiento se observó en los pacientes tratados con EPA/DHA una reducción significativa de las dos variables principales de eficacia. En la primera variable (combinado de muerte por todas las causas, IAM no fatal e ictus no fatal), se observó una RRR* del 15% y una RAR** del 2,3%. En la segunda variable principal (combinado de muerte cardiovascular, IAM no fatal e ictus no fatal), se observó una RRR del 20% y una RAR del 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 en tratamiento con EPA/DHA, aunque de forma no significativa.

Algunas **limitaciones metodológicas** del estudio son que el porcentaje de pacientes que recibían tratamiento para la prevención secundaria de IAM en el año del inicio del estudio era muy pequeño (al inicio sólo el 4,7% de los pacientes recibían estatinas, y al final de los 42 meses de duración el 45,5% de los pacientes). Este hecho contrasta con las recomendaciones actuales y la realidad de tratamiento en nuestro medio. Por las características de este ensayo, si los pacientes están infratratados con medidas de prevención secundaria, los resultados absolutos obtenidos estarán 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 del tratamiento con estatinas.

*RRR: Reducción Relativa del Riesgo; **RAR: Reducción Absoluta del Riesgo.

2. HIPERTRIGLICERIDEMIA.

Se ha comparado la eficacia de EPA/DHA frente a Gemfibrozilo en dos ensayos de corta duración en pacientes con hipertrigliceridemia.

En el primero de ellos⁽³⁾, se incluyeron 28 pacientes con hipertrigliceridemia primaria que recibieron EPA/DHA 4 g/día o Gemfibrozilo 1,2 g/día durante 12 semanas. No se observaron diferencias significativas entre ambos tratamientos en ninguno de los parámetros lipídicos medidos: colesterol total, triglicéridos (TG), HDL, LDL y VLDL.

En el segundo de ellos⁽⁴⁾, realizado en 89 pacientes con hipertrigliceridemia severa que recibieron EPA/DHA 4 g/día o Gemfibrozilo 1,2 g/día durante 12 semanas, la reducción de los TG fue superior con Gemfibrozilo (51,2% vs 28,9%), así como las reducciones de colesterol total y VLDL. Las HDL aumentaron en los dos grupos, pero significativamente más en el grupo de Gemfibrozilo.

3. HIPERLIPIDEMIA COMBINADA.

Estudio⁽⁵⁾ doble ciego de 24 semanas con 59 pacientes con cardiopatía coronaria en los que persistía la hipertrigliceridemia a pesar del tratamiento con Simvastatina 10-40 mg/día, seguido de otras 24 semanas en fase abierta con 46 pacientes en el que se observó el efecto de la administración de 4 g/día de EPA/DHA frente a placebo. Se observó un descenso de los TG del 20-30 % y de las VLDL de un 30-40% comparado con los niveles basales o con placebo.

CONCLUSIONES

1. EPA/DHA es la primera asociación de ácidos grasos omega-3 comercializada como medicamento.
2. En **prevención secundaria tras infarto de miocardio**, los resultados obtenidos y la limitada validez interna y externa del estudio hacen que la información disponible sea insuficiente para valorar su aportación terapéutica.
3. En **hipertrigliceridemia**, los dos estudios existentes son de corta duración y además la reducción de los niveles de TG es menor que con Gemfibrozilo. Tampoco existen datos sobre reducción de eventos cardiovasculares en esta situación.
4. En **hiperlipemia combinada** el estudio realizado es de corta duración y con un número pequeño de pacientes y aunque se produjo una reducción adicional de los niveles de TG no hay datos de reducción de morbimortalidad cardiovascular.
5. No se dispone de datos de eficacia a largo plazo (> de 1 año), así como de seguridad en cuanto a la utilización de dosis de 4 g diarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Omacor[®]. Laboratorio Ferrer Internacional. Ministerio de Sanidad y Consumo 2005.
2. GISSI-Prevenzione investigators. Lancet 1999;354:447-455.
3. 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 hipertriglyceridemia. Atherosclerosis 2000;153:129-38.
4. Van Dam M, Stalenhoef AFH, Wittekoek J, Prins MH, Kastelein JJP. Efficacy of concentrated n-3 fatty acids in hipertriglyceridaemia: a comparison with gemfibrozil. Clin Drug Invest 2001;21:175-81.
5. 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 tryglicerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hipertriglyceridaemia. Heart 2001;85:544-48.

PRINCIPIO ACTIVO	Dosis Diaria	Coste Tratamiento Día
EPA/DHA	1-4 g	0,89-3,56 €
Gemfibrozilo	1,2 g	0,48 €

Fuente: Nomenclátor SIFARCAN. Abril 2006.

Presentación Comercial	PVP (€)	Dispensación
Omacor [®] 1 g 28 cápsulas	24,95	Receta médica

Fuente: Nomenclátor SIFARCAN. Abril 2006.

POTENCIAL TERAPÉUTICO



MODESTA MEJORA

La información que se presenta es la disponible actualmente, siendo susceptible de futuras modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICE ANUAL:

Hoja N°1: Nuevos medicamentos 2005

Hoja N° 2: Eplerenona

Comité Editorial:
SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD

ISSN: 1576-8287 Dep. Legal: SA 166-2000

<http://www.scsalud.es/publicaciones/>

Autores: Sangrador Rasero A*, Casado Casuso S.*Gutiérrez Pérez I*, Gutiérrez Revilla J.I.*

* Farmacéuticos de Atención Primaria.