Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis 37 (2025) 500819

Sociedad Española de Arteriosclerosis

CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio

REVISIÓN

Estudios de prevención cardiovascular en población con hipertrigliceridemia

Ovidio Muñiz-Grijalvo

UCERV-UCAMI, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Recibido el 7 de mayo de 2025; aceptado el 12 de mayo de 2025
Disponible en Internet el 2 de junio de 2025

PALABRAS CLAVE
Hipertrigliceridemia;
Enfermedad vascular aterosclerótica;
Fibratos;
Niacina;
Omega 3;
Icosapento de etilo

Resumen Aunque la hipertrigliceridemia (> 150 mg/dl) se ha considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad vascular aterosclerótica, tal relación no es tan lineal ni robusta como para el colesterol LDL, y la reducción de los niveles plasmáticos de triglicéridos tampoco se ha relacionado de forma consistente con la disminución de tal complicación. Así pues, en líneas generales y en ausencia de un beneficio clínico concluyente, la evidencia actual no apoya el tratamiento con fibratos, niacina o ácidos omega-3 de forma rutinaria para reducir el riesgo cardiovascular, quedando limitada la recomendación —especialmente los primeros— a algunos sujetos ya tratados con estatinas y con cifras óptimas de colesterol LDL en los que persisten cifras elevadas de triglicéridos. Como excepción, tan solo icosapento de etilo purificado a alta dosis (4 g diarios) ha demostrado reducción de la morbimortalidad cardiovascular, y ha sido autorizado con tal indicación, a raíz de los resultados del ensayo REDUCE-IT.
© 2025 El Autor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/).

KEYWORDS
Hypertriglyceridemia;
Atherosclerotic vascular disease;
Fibrates;
Niacin;
Omega-3;
Icosapent ethyl

Cardiovascular prevention studies in a population with hypertriglyceridemia

Abstract Although hypertriglyceridemia (> 150 mg/dl) has been considered a risk factor for the development of atherosclerotic vascular disease, this relationship is not as linear or robust as that for LDL cholesterol, and the reduction of plasma triglyceride levels has not been consistently related to the reduction of this complication. Thus, in general terms and in the absence of a conclusive clinical benefit, current evidence does not support treatment with fibrates, niacin or omega-3 fatty acids routinely to reduce cardiovascular risk. The recommendation, especially the former, is limited to some subjects already treated with statins and with optimal LDL cholesterol levels in whom elevated triglyceride levels persist. As an exception, only purified icosapent ethyl at a high dose (4 g daily) has demonstrated a reduction in cardiovascular

Correo electrónico: Omunizg@gmail.com

https://doi.org/10.1016/j.arteri.2025.500819
0214-9168/© 2025 El Autor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/).

morbidity and mortality and has been authorized for this indication, following the results of the REDUCE-IT trial.
© 2025 The Author. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Arteriosclerosis. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

La hipertrigliceridemia, definida por valores en adultos superiores a 150 mg/dl, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad vascular arteriosclerótica (EVA) y mortalidad por todas las causas, si bien la asociación no es tan robusta ni aumenta de forma lineal como sucede con la hipercolesterolemia, sobre todo al corregir por otros factores como el colesterol HDL y el colesterol remanente contenido en las partículas ricas en triglicéridos[1]. En contraste con lo que ocurre con el colesterol LDL o con la lipoproteína (a) cuya relación con el riesgo de EVA es continua y lineal, los niveles más altos de triglicéridos (TG), sobre todo superiores a 1.000 mg/dl no se vinculan claramente a un mayor riesgo cardiovascular, sino al desarrollo de pancreatitis aguda, y están mayoritariamente en relación con un déficit congénito o adquirido de actividad de lipoproteína lipasa (LPL). Por tanto, a efectos prácticos, nos referiremos al riesgo vascular inducido por TG cuando sus valores estén moderadamente elevados, en general entre 150 y 500 mg/dl, particularmente si se acompañan de niveles bajos de colesterol HDL.

Los tratamientos dirigidos a reducir el colesterol LDL (estatinas, ezetimiba, inhibidores de PCSK9 y ácido bempedoico) han demostrado una reducción clara y contundente de eventos cardiovasculares en prevención primaria y secundaria, por lo que forman parte, de forma bien establecida, de cualquier estrategia preventiva de EVA en la actualidad. Por otra parte, la disminución de la concentración de los TG se asocia a una reducción de la morbimortalidad por EVA en algunos subgrupos de pacientes, aunque las revisiones sistemáticas señalan discrepancias y falta de consistencia entre algunos estudios y la calidad de la evidencia generada, en general no es alta. Existe en paralelo el debate si la reducción del colesterol remanente transportado en las partículas ricas en TG es la responsable de dicho beneficio más que la reducción de la trigliceridemia en sí misma.

Hasta la aparición del icosapento de etilo (IPE), los estudios disponibles sobre prevención de eventos cardiovasculares en los pacientes con hipertrigliceridemia analizaron el efecto de los fibratos, la niacina y la combinación de ácidos grasos omega-3, estudios que serán comentados brevemente en esta revisión.

Fibratos

Los fibratos son una familia de agonistas de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARα), que reducen los niveles de TG y aumentan los niveles de Apo A-I y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los mecanismos intermedios resultantes de dicha acción agonista son múltiples y complejos, pero incluyen, entre otros, la regulación de la expresión de diversos genes involucrados en el metabolismo lipídico (promueven la beta oxidación tisular de ácidos grasos libres que y menor disponibilidad para la síntesis de TG e incorporación a lipoproteínas de muy baja densidad o VLDL), la represión de la expresión de Apo C-III y el aumento, por distintas vías, de la actividad de la LPL acelerando la eliminación de las partículas ricas en TG[2].

Los beneficios de la monoterapia con fibratos se basan inicialmente en 4 ensayos clínicos randomizados y controlados con placebo: El Helsinki Heart Study (HHS)[3], el Veteran Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT)[4], el Bezafibrate Infarction Prevention Study (BIP)[5] y el Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD)[6]. Los datos de estos ensayos muestran en los pacientes con hipertrigliceridemia moderada y niveles bajos de colesterol HDL un ligero descenso de la incidencia de infarto no mortal y menor tasa de revascularizaciones (mayoritariamente tras análisis *post-hoc*) aunque con una eficacia mucho menos robusta que las estatinas y sin un claro beneficio en otros MACE.

El estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Lipid Trial (ACCORD-Lipid)[7] fue diseñado para testar el beneficio de añadir fenofibrato al tratamiento con simvastatina en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular. La tasa de eventos cardiovasculares fatales y no fatales no fue diferente en el grupo de pacientes aleatorizados a simvastatina y placebo frente al que recibió la combinación de simvastatina con fenofibrato.

Por último, se tenían puestas muchas expectativas en el Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT)[8], ya que pemafibrato se había mostrado más potente y selectivo en la modulación de PPARα y con mayor eficacia en la reducción de triglicéridos junto a mayor aumento de niveles de colesterol HDL que otros fibratos en la fase 2 de su desarrollo clínico. PROMINENT contempló 2 cohortes de pacientes diabéticos de alto riesgo con y sin enfermedad cardiovascular clínica previa con elevación moderada de TG y colesterol HDL menor de 40 mg/dl y, pese a su eficacia en mejorar ambos parámetros lipídicos no se observó menor incidencia de eventos cardiovasculares en ninguno de los 2 grupos. Pemafibrato no llegó a comercializarse en nuestro país tras estos resultados y este fracaso junto a los precedentes ha influido en la percepción de la utilidad práctica

en el control del riesgo cardiovascular de esta familia terapéutica.

Actualmente existe un consenso compartido en las guías de práctica clínica en que el primer escalón de tratamiento de la hipertrigliceridemia moderada son las estatinas y en que no estaría indicado ofrecer fibratos de forma rutinaria para reducir el riesgo cardiovascular, dada la falta de evidencia sobre su beneficio, limitándose su uso a los pacientes con hipertrigliceridemia aislada o en los pacientes diabéticos y/o con EVA en los que bajo tratamiento con estatinas y con cifras óptimas de colesterol LDL persisten cifras elevadas de TG[9].

Niacina

Niacina o ácido nicotínico es una vitamina hidrosoluble del complejo B, esencial para gobernar los procesos de oxidación-reducción del metabolismo celular y la reparación del ADN, además de actuar como cofactor en la síntesis de hormonas esteroideas, entre otros muchos efectos. Su deficiencia ocasiona la pelagra y su uso farmacológico mayoritario en la actualidad es formando parte de complejos polivitamínicos. Sin embargo, a dosis altas, niacina influye en diversos aspectos del metabolismo lipídico, la inflamación y la función endotelial. Los efectos principales sobre el metabolismo lipoproteico incluyen aumento del colesterol HDL y disminución de triglicéridos y, en menor medida de colesterol LDL y Lp(a). Niacina aumenta la síntesis de Apo A-I y la transferencia de colesterol desde los macrófagos a las partículas nacientes de HDL, además de un potente efecto antilipolítico en el tejido adiposo y una menor oferta de ácidos grasos libres para la síntesis de VLDL[10].

El estudio Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health (AIM-HIGH)[11] se centró en evaluar el efecto de niacina en los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida con hipertrigliceridemia y niveles bajos de colesterol HDL. En los 2 brazos del estudio, los pacientes tomaban simvastatina y ezetimiba si era necesario para mantener unos niveles de colesterol LDL entre 40 y 80 mg/dl. La adición de niacina de liberación sostenida a simvastatina no supuso ningún beneficio en reducción de eventos cardiovasculares y mostró una tendencia no significativa a mayor incidencia de ictus isquémicos. El ensayo fue detenido por futilidad a los 3 años de su inicio, pero se siguió a un amplio grupo de participantes durante un año adicional en el que lo único que cambió fue la tasa de abandono de niacina por problemas de tolerancia.

En un intento posterior, con una formulación que incluía laropiprant para tratar de minimizar los efectos secundarios habituales como la rubefacción facial, el The Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE)[12] tampoco pudo demostrar ningún beneficio de añadir niacina a los pacientes de alto riesgo en tratamiento con simvastatina, a lo que se añadió un significativo aumento de miopatía y rabdomiólisis en los pacientes de origen asiático, lo que condujo a su retirada a nivel global y terminó con el entusiasmo inicial por esta opción terapéutica.

Ácidos grasos omega-3

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga, principalmente el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), se encuentran en altas concentraciones en pescados grasos y ciertos suplementos concentrados obtenidos del procesado de la grasa del pescado azul. Es necesario recalcar que dichos suplementos pueden encontrarse en forma de libre dispensación en múltiples formulaciones sin control o supervisión de las agencias regulatorias (FDA, EMA), y que pueden obtenerse en supermercados y otras cadenas de distribución físicas o virtuales. Estos productos, a los que no nos vamos a referir en esta revisión, pueden contener una cantidad variable de ácidos grasos saturados y/o oxidados y diversos contaminantes orgánicos y minerales[13].

El papel de los omega-3 en la salud cardiovascular ha sido objeto de numerosos estudios que han buscado efectos beneficiosos basados en la reducción en los niveles de TG, sus efectos antiinflamatorios y la mejora de la función endotelial entre otros mecanismos pleiotrópicos tentativos. Sin embargo, las formulaciones clásicas de prescripción (dispensadas en farmacia), más purificadas y concentradas, que mezclan en distinta proporción ambos ácidos grasos (EPA y DHA) a concentración significativamente más alta que los suplementos, no han demostrado de forma consistente beneficio cardiovascular en múltiples ensayos a diversas dosis controlados con diversos placebos (lo que puede ser un sesgo para los metaanálisis), como sí lo ha hecho EPA purificado, aspecto que se analizará en otro artículo de este monográfico[14].

En la tabla 1 se detallan los principales estudios de combinación de EPA + DHA en comparación con el estudio REDUCE-IT[15] y el JELIS[16] con EPA purificado que sí demostraron reducción significativa de eventos cardiovasculares mayores, con independencia de la reducción del nivel de TG plasmáticos.

El ensayo Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia (STRENGTH)[21] fue el estudio de combinación de omega-3 (EPA + DHA) que utilizó dosis más altas de EPA, aleatorizando 13.078 pacientes de alto riesgo con hipertrigliceridemia (más de la mitad en prevención secundaria) a recibir 4 g de omega-3 (880 mg de DHA + 2.200 mg de EPA al día) o placebo (aceite de maíz) con un efecto sobre los triglicéridos comparable al REDUCE-IT[15]. El STRENGTH fue terminado prematuramente por no detectarse ninguna diferencia significativa entre ambos brazos en el *end-point* primario (muerte CV, infarto no fatal, ictus no fatal, revascularización coronaria y angina inestable) en un análisis intermedio con seguimiento promedio hasta ese momento de 42 meses, en contraste con el estudio REDUCE-IT que con los mismos *end-points* y una población de características comparables, utilizando dosis altas de IPE (4 g de EPA al día) frente a placebo (aceite de parafina) sí demostró reducción significativa de eventos. Estos resultados fueron consistentes con el estudio JELIS[16] que utilizó igualmente EPA purificado sin DHA. Los niveles plasmáticos de EPA fueron más elevados en ambos estudios y dichos niveles se correlacionaron de forma inversa con los eventos cardiovasculares, algo que no ocurrió en el STRENGTH,

Tabla 1 Principales resultados de los ensayos clínicos con omega-3

Nombre comercial	Omega-3	Estudio	n	Objetivo primario	RRR	NNT	Muerte cardiovascular	Mortalidad total
Vazkepa®	EPA 4 g/día	REDUCE-IT®[15]	8.179	Muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización, angina	25%	**21**	**20%**	NS
Epadel®	EPA 1.8 g/día	JELIS[16]	18.645	Muerte súbita, infarto agudo de miocardio, angina, angioplastia, *stent*, *bypass*	19%	**14.5**	NS	NS
Omacor®	EPA + DHA	ORIGIN[17]	12.611	Muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular	NS	–	NS	NS
Omacor®	EPA + DHA	OMEGA[18]	3.851	Muerte súbita	NS	–	N/A	NS
Omacor®	EPA + DHA	ASCEND[19]	15.480	Muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio	NS	–	**18%**	NS
Omacor®	EPA + DHA	VITAL[20]	25.871	Muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular	NS	–	NS	NS
Epanova®	EPA + DHA	STRENGTH[21]	13.078	Muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular revascularización, angina	NS	–	NS	NS

ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes; N/A: no disponible; NNT: número necesario a tratar; NS: no significativo; OMEGA: Randomized, Placebo-Controlled Trial to Test the Effect of Highly Purified Omega-3 Fatty Acids on Top of Modern Guideline-Adjusted Therapy After Myocardial Infarction; ORIGIN: Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention; RRR: reducción del riesgo relativo; STRENGTH: Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia; Trial JELIS: Japan EPA Lipid Intervention Study; VITAL: Vitamine D and Omega-3 Trial.

lo que lleva a la hipótesis de que DHA pudiera impedir de alguna manera el beneficio de EPA, sin que haya ensayos o evidencias hasta la fecha del efecto de DHA aislado sobre el riesgo de eventos cardiovasculares.

Conclusiones

Excepto dosis altas de icosapento de etilo, como demuestra el estudio REDUCE-IT[15], ningún tratamiento para la hipertrigliceridemia (fibratos, niacina o mezclas de omega-3) ha mostrado de forma consistente beneficio cardiovascular. En los pacientes de alto riesgo cardiovascular con hipertrigliceridemia es tratamiento de elección son las estatinas, que muestran el mayor grado de evidencia y recomendación, como recogen las Guías de las Sociedades Europeas de Cardiología y Arteriosclerosis para la reducción del riesgo cardiovascular mediante el manejo de las dislipemias[22]. El tratamiento con EPA a dosis altas en forma de icosapento de etilo se recomienda en dichas guías para los pacientes de alto o muy alto riesgo si, pese al tratamiento con estatinas los TG están en valores comprendidos entre 135 y 499 mg/dl. Con menor grado de evidencia se asume el tratamiento con fenofibrato o bezafibrato en combinación con estatinas en prevención primaria o en situación de alto riesgo

Financiación

Este trabajo ha sido patrocinado por la Sociedad Española de Arteriosclerosis con financiación de Amarin, que no ha participado en el diseño ni en la elaboración de este manuscrito.

Información sobre el suplemento

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Reducción de eventos cardiovasculares en pacientes

con hipertrigliceridemia», que ha sido patrocinado por la Sociedad Española de Arteriosclerosis, con financiación de Amarin.

Conflicto de intereses

El autor no declara ningún potencial conflicto de intereses

Bibliografía

1. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronaryheart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. Circulation. 2007;115:450–8.
2. Panadero MI, González MC, Herrera E, Bocos C. Modulación del PPARα por agentes farmacológicos y naturales y sus implicaciones metabólicas. Clin Invest Arterioscl. 2008;20:259–89.
3. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: Primary pre-vention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia. N Engl J Med. 1987;317:1237–45.
4. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al., Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. N Engl J Med. 1999;341:410-418.
5. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. Circulation. 2000;102:21–7.
6. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:1849–61.
7. ACCORD Study GroupGinsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362:1563–74, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1001282. Fe de erratas en: N Engl J Med. 2010;362(18):1748.
8. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al., PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. N Engl J Med. 2022;387:1923–34.
9. National Clinical Guideline Centre (UK). Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. London: NICE; 2014. NICE Clinical Guidelines, No. 181.
10. Feingold KR, Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, et al. Triglyceride Lowering Drugs. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc; 2000, 2024 Jan 18.
11. Guyton JR, Slee AE, Anderson T, Fleg JL, Goldberg RB, Kashyap ML, et al. Relationship of lipoproteins to cardiovascular events: The AIM-HIGH Trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes). J Am Coll Cardiol. 2013;62:1580–4.
12. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. Eur Heart J. 2013;34:1279–91.
13. Hilleman DE, Teply R, Packard KA. Knowledge, perceptions, and patterns of fish oil use in cardiac patients. J Pharm Pract. 2019;33:580–5.
14. Weinberg RL, Brook RD, Rubenfire M, Eagle KA. Cardiovascular Impact of Nutritional Supplementation with Omega-3 Fatty Acids: JACC Focus Seminar. J Am Coll Cardiol. 2021;77:593–608.
15. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al., REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019;380:11–22.
16. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al., Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): A randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet. 2007;369:1090–8.
17. ORIGIN., Trial InvestigatorsBosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, Jung H, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. N Engl J Med. 2012;367:309–18.
18. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, et al., Senges J, OMEGA Study Group. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. Circulation. 2010;122:2152–9.
19. ASCEND Study Collaborative GroupBowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2018;379:1540–50.
20. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al., VITAL Research Group. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. N Engl J Med. 2019;380:23–32.
21. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324:2268–80.
22. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41:111–88.