

ARTÍCULO ESPECIAL

Tratamiento de la hipertrigliceridemia con icosapento de etilo en pacientes de alto/muy alto riesgo cardiovascular. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Diabetes



Juan Pedro-Botet^{a,*}, Vivencio Barrios^{b,**}, Víctor Sánchez-Margalet^c, Juan Tamargo^d, Francisco Arrieta^e, José M^a Gámez^f, José Antonio Gimeno-Orna^g, Carlos Escobar^h, Juan José Gómez-Doblasⁱ, Antonio Pérez^j y en nombre de los grupos de trabajo de Farmacoterapia Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología y de Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes

^a Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^c Departamento de Bioquímica Médica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Hospital Universitario Virgen Macarena, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^d Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^e Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Ramón y Cajal. CIBEROBN, IRYCIS, Madrid, España

^f Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Baleares, España

^g Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^h Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

ⁱ Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. CIBERCV, Málaga, España

^j Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona, España

Recibido el 6 de marzo de 2022; aceptado el 6 de marzo de 2022

Disponible en Internet el 2 de julio de 2022

PALABRAS CLAVE

Icosapento de etilo;
Ácido
eicosapentaenoico;
Tratamiento;

Resumen Los Grupos de Trabajo de Farmacoterapia Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología y de Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes han elaborado un documento de consenso sobre el tratamiento de la hipertrigliceridemia en pacientes de alto/muy alto riesgo cardiovascular con el icosapento de etilo, éster etílico del ácido eicosapentaenoico altamente purificado y estable. Este documento es necesario al existir diferencias

* Autor para correspondencia.

** Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jpedrobotet@psmar.cat (J. Pedro-Botet), vivenciobarrios@gmail.com (V. Barrios).

Indicaciones clínicas;
Hipertrigliceridemia;
Enfermedad
cardiovascular;
Diabetes tipo 2

entre los tres principales ácidos grasos omega-3, y disponer de evidencias clínicas a gran escala con el icosapento de etilo que demuestran que, además de su eficacia para disminuir la triglicéridemia, reduce el riesgo de episodios cardiovasculares tanto en los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica como en aquellos con diabetes mellitus tipo 2, con un buen perfil de seguridad. Se analiza el número necesario a tratar para evitar un episodio cardiovascular grave, comparándolo con otros estudios seminales de intervención farmacológica en prevención cardiovascular, y se lleva a cabo una estimación de la población española susceptible de ser tratada con el icosapento de etilo. Estas recomendaciones son de interés para todos los profesionales que tratan a pacientes con alteraciones del metabolismo lipídico, enfermedad cardiovascular y diabetes.

© 2022 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Icosapent ethyl;
Eicosapentaenoic
acid;
Treatment;
Clinical indications;
Hypertriglyceridaemia;
Cardiovascular
disease;
Type 2 diabetes

Treatment of hypertriglyceridaemia with icosapent ethyl in patients with high/very high cardiovascular risk. Consensus document of the Sociedad Española de Cardiología [Spanish Society of Cardiology] and the Sociedad Española de Diabetes [Spanish Diabetes Society]

Abstract The Working Groups of Cardiovascular Pharmacotherapy of the Sociedad Española de Cardiología and Cardiovascular Disease of the Sociedad Española de Diabetes have prepared a consensus document on the treatment of hypertriglyceridaemia in patients with high/very-high-cardiovascular risk with icosapent ethyl, a highly purified and stable eicosapentaenoic acid ethyl ester. This document is necessary since there are differences among the three main omega-3 fatty acids and there is large-scale clinical evidence with icosapent ethyl that demonstrates that in addition to its efficacy in lowering triglyceridaemia, it reduces the risk of cardiovascular events in both patients with atherosclerotic cardiovascular disease and in those with type 2 diabetes, with a good safety profile. The number needed to treat to avoid a major cardiovascular event is analysed, comparing it with other pivotal studies of pharmacological intervention in cardiovascular prevention, and an estimate of the Spanish population likely to be treated with ethyl icosapent is carried out. These recommendations are of interest to all clinicians who manage patients with lipid metabolism disorders, cardiovascular disease and diabetes.

© 2022 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) y especialmente la enfermedad cardíaca coronaria (ECC) y el ictus isquémico aterotrombótico representan la principal causa de mortalidad a nivel mundial y uno de los principales factores contribuyentes de discapacidad. Según la actualización del *Global Burden of Diseases 2019 Study*¹, la prevalencia de ECV casi se duplicó, pasando de 271 millones en 1990 a 523 millones en 2019, y el número de muertes por ECV aumentó de 12,1 millones en 1990, a 18,6 millones en 2019. Las tendencias globales de los años de vida ajustados por discapacidad también se incrementaron de forma significativa, y se duplicaron de 17,7 millones a 34,4 millones durante ese periodo. En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE)², las enfermedades del sistema circulatorio continúan siendo la primera causa de muerte en 2020 (119.853 fallecimientos, 24,3% de las defunciones totales). Por tanto, existe la necesidad imperativa de rebajar la carga de la ECV mediante la aplicación de políticas sanitarias e intervenciones rentables encaminadas a conseguir una prevención cardiovascular eficaz.

Los pilares de una prevención cardiovascular óptima incluyen abandonar o evitar el tabaquismo, una dieta cardiosaludable, el control ponderal y del estrés, la realización de ejercicio físico regular y revisiones periódicas de la presión arterial, de la glucemia y del perfil lipídico. Sin embargo, a pesar de la implementación de las estrategias encaminadas a la modificación favorable del estilo de vida junto a la utilización de terapias farmacológicas basadas en la evidencia clínica con antihipertensivos, antidiabéticos, hipocolesterolemiantes y antiagregantes, persiste un elevado riesgo residual, sobre todo en los pacientes de alto/muy alto riesgo cardiovascular³⁻⁷. En este sentido, los estudios clínicos indican que, a pesar del tratamiento con estatinas, algunos subgrupos de pacientes muestran una tasa de episodios cardiovasculares superior al 30 y al 40% a los 10 años⁸. Junto a las evidencias de los estudios de intervención con estatinas en monoterapia⁹⁻¹⁸, los estudios *IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT)¹⁹, *Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk* (FOURIER)²⁰ y *Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab* (ODYSSEY OUTCOMES)²¹ han

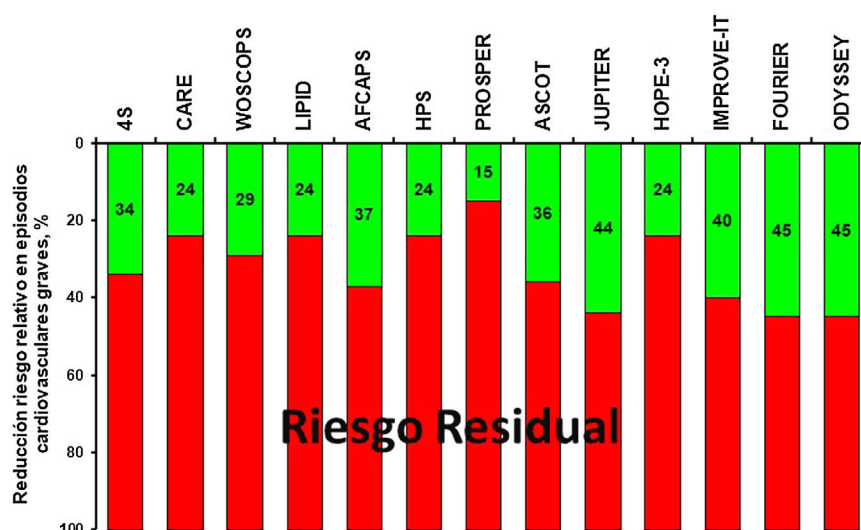


Figura 1 Reducción del riesgo relativo de episodios cardiovasculares graves y riesgo residual en los principales estudios de intervención con estatinas en monoterapia y combinadas con ezetimiba o inhibidores de PCSK9.

confirmado que las terapias duales de estatina con ezetimiba o inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), respectivamente, consiguen mayores descensos del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), lo que supone reducciones adicionales de episodios cardiovasculares. Sin embargo, debemos tener presente que todavía perdura en estos pacientes de muy alto riesgo cardiovascular un elevado riesgo residual (fig. 1).

De lo expuesto en las líneas anteriores se desprende que, si bien la reducción del cLDL disminuye notablemente el riesgo cardiovascular, no lo elimina por completo. Además del cLDL, otros componentes del perfil lipídico como las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG)^{22,23} y la lipoproteína(a) [Lp(a)]^{24,25} participan en la aterogénesis. Los estudios epidemiológicos y de aleatorización mendeliana demuestran que la hipertrigliceridemia es un marcador independiente de riesgo cardiovascular^{23,26–29}. Así, en el estudio *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis In Myocardial Infarction* (PROVE IT-TIMI)³⁰ una concentración de TG ≥ 150 mg/dL fue predictor de un mayor riesgo cardiovascular a pesar de estar tratados con estatinas y tener un cLDL < 70 mg/dL. Sin embargo, hasta 2019 los estudios de intervención con fármacos que reducen las concentraciones plasmáticas de TG como la niacina de liberación prolongada con laropirant^{31,32} y los fibratos^{33,34} no han mostrado beneficios cardiovasculares cuando se administran junto al tratamiento médico convencional, incluidas las estatinas. Las únicas evidencias proceden de los análisis *post hoc* de los pacientes con dislipemia aterogénica o uno de sus componentes tratados con fibratos^{35–38}, por lo que su uso debería reservarse a casos de hipertrigliceridemia, en particular en algunos subgrupos de pacientes, sobre todo cuando no se puede emplear el icosapento de etilo. El estudio *Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in patients with Diabetes* (PROMINENT)³⁹, que finalizará a mediados del 2022, está evaluando la eficacia del pemafibrato (0,2 mg dos veces al día), un potente y selectivo modulador selectivo de receptor α activado por proliferador de peroxisomas (PPAR α), en la reducción del riesgo de

episodios cardiovasculares en 10.000 pacientes con dislipemia diabética (TG entre 200 y 499 mg/dL (2,26 y 5,64 mmol/L) y concentración de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) ≤ 40 mg/dL (1,03 mmol/L) que ya están recibiendo estatinas.

En referencia a los ácidos grasos omega-3, los estudios randomizados con mezcla de ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) a dosis bajas (1 g/día) como el *Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention* (ORIGIN)⁴⁰ con 12.536 pacientes, el *A Study of Cardiovascular Events in Diabetes* (ASCEND)⁴¹ con 15.480 participantes y el *Vitamin D and Omega-3 Trial* (VITAL)⁴² con 25.871 sujetos, o altas (4 g/día) en el *Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia* (STRENGTH)⁴³, así como un metaanálisis⁴⁴ con 77.917 individuos de 10 estudios de los que en nueve el ácido graso omega-3 era una combinación de EPA y DHA, no han mostrado efectos protectores cardiovasculares en pacientes que recibían terapia con estatinas.

Concretamente, el estudio STRENGTH⁴³ se diseñó para valorar el efecto de una combinación de EPA/DHA (4 g/día, en una proporción de 2,75:1) en pacientes de alto riesgo cardiovascular y dislipemia aterogénica tratados con estatinas, utilizando aceite de maíz como placebo. El estudio se interrumpió de forma prematura con base en un análisis intermedio que mostró una baja probabilidad de beneficio clínico del uso de esta combinación frente al aceite de maíz, a pesar de observar una reducción significativa en la concentración de TG (19%) y de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas) (20%) en el grupo de omega-3 frente al grupo control.

El estudio *Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention* (REDUCE-IT)⁴⁵ ha demostrado que una dosis de 4 g/día de icosapento de etilo redujo el riesgo de episodios isquémicos, incluida la muerte cardiovascular, en pacientes tratados con estatinas con concentraciones de cLDL de 41 a 100 mg/dL (1,06 a 2,59 mmol/L) y de TG entre 135 y 499 mg/dL (1,52 a 5,63 mmol/L) con ECV

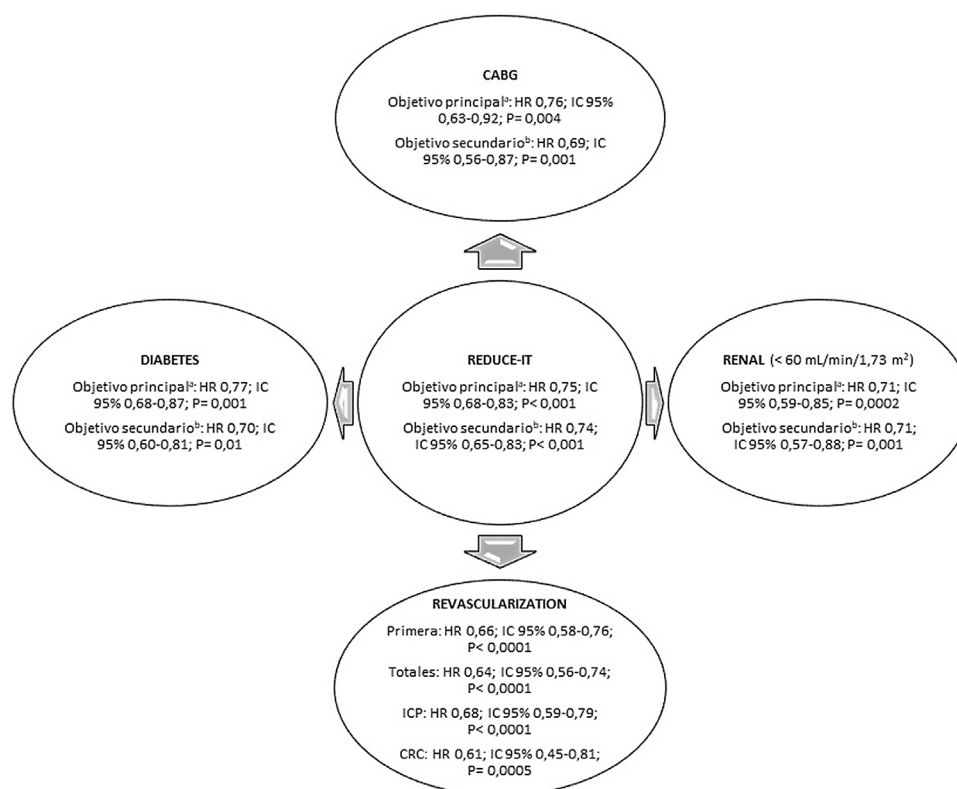


Figura 2 Principales hallazgos del estudio REDUCE-IT y de los subanálisis preespecificados.

^a Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, revascularización coronaria o angina inestable.

^b Muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus no mortales.

ICP: intervención coronaria percutánea; CRC: cirugía de revascularización coronaria.

establecida o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con al menos un factor de riesgo. Los sólidos hallazgos del REDUCE-IT y de los subanálisis preespecificados (fig. 2) quedan reflejados en las indicaciones aprobadas el 26 de marzo de 2021 por la *European Medicines Agency* (EMA)⁴⁶ y en las diferentes guías clínicas de prevención cardiovascular y control de las dislipemias tanto europeas⁴⁷⁻⁴⁹, como americanas⁵⁰⁻⁵² y canadienses⁵³.

Se han propuesto diferentes hipótesis para explicar los desiguales resultados obtenidos en los ensayos con icosapenteno de etilo y mezcla EPA/DHA (tabla 1), incluidos los posibles efectos negativos del aceite mineral usado como placebo, los efectos diferenciales de EPA y DHA e incluso la posibilidad de que EPA y DHA se contrarregulen. Sin embargo, tanto la FDA (*Food and Drug Administration*), el *Health Canada* y la EMA han concluido que cualquier efecto teórico de la elección del placebo en la reducción observada del riesgo del 25% en el estudio REDUCE-IT habría sido no significativo⁵⁴.

El icosapenteno de etilo está en fase de revisión por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), por lo que consideramos oportuno que los Grupos de Trabajo de Farmacoterapia Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología y de Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes implicados en el control de los pacientes de alto y muy alto riesgo con nuevos fármacos cardiovasculares establezcan sus indicaciones de uso.

Los ácidos grasos omega-3

Los tres principales ácidos grasos omega-3 involucrados en la fisiología humana son el ácido alfa-linolénico (ALA) derivado de aceites vegetales, el EPA y el DHA derivados principalmente de aceites de pescado⁵⁵. Los nuevos conocimientos señalan que el EPA y el DHA difieren en sus efectos sobre la estructura de las membranas celulares, la oxidación lipídica, los biomarcadores inflamatorios y la distribución tisular. En este sentido, DHA se encuentra fundamentalmente en las membranas del cerebro y la retina y EPA en las membranas vasculares. El EPA forma parte de las membranas celulares preservando su estructura y la normal distribución del colesterol y es precursor de algunos eicosanoides^{56,57}. En las células endoteliales, el EPA, a diferencia del DHA, tiene la capacidad de revertir la disfunción endotelial y producir una mayor liberación de óxido nítrico, potente inhibidor de la agregación plaquetaria, de la síntesis de moléculas de adhesión, de agentes quimiotácticos y de citocinas proinflamatorias⁵⁸. Asimismo, ejerce efectos positivos en la presión arterial, la resistencia a la insulina, y las vías de transducción de señales relacionadas con la inflamación. Su efecto reductor de los niveles plasmáticos de TG se debe a la disminución de la síntesis de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) por inhibición de la fosfatasa del ácido fosfatídico y la diacilglicerol-acil-transferasa, al aumento del aclaramiento de la partículas VLDL y a la menor actividad

Tabla 1 Principales diferencias entre los dos grandes estudios clínicos de prevención cardiovascular con una mezcla de EPA/DHA o icosapento de etilo

	STRENGTH ⁴³	REDUCE-IT ⁴⁵
Pacientes	Alto RCV con dislipemia aterogénica	ECV o DM2 con ≥ 1 FRCV en tratamiento con estatinas, cLDL 41-100 mg/dL y TG 135-499 mg/dL
Tratamiento activo	EPA + DHA (4 g/d)	Icosapento de etilo (4 g/d)
Placebo	Aceite de maíz	Aceite mineral
Seguimiento clínico	Interrupción prematura	4,9 años
cLDL (mg/dL)		
Basal	75 (56-99)	74 (61,5-88)
$\Delta\%$ con tratamiento al año	1,2	-3,1
cHDL (mg/dL)		
Basal	36 (31-40)	40 (34,5-46)
$\Delta\%$ con tratamiento al año	5,6	-2,6
Colesterol no HDL (mg/dL)		
Basal	125	118
$\Delta\%$ con tratamiento al año	- 6,1	-3,6
Triglicéridos (mg/dL)		
Basal	239 (192-307)	216,5 (176,5-272)
$\Delta\%$ con tratamiento al año	-19	- 18,3
Apolipoproteína B (mg/dL)		
Basal	56,2	82
Δ con tratamiento al 2º año	- 2	-2,5
PCRas (mg/L)		
Basal	2,1 (1,1-4,2)	2,2 (1,1-4,5)
$\Delta\%$ con tratamiento al año	-20	- 13,9
EPA ($\mu\text{g/mL}$)		
Basal	21,0	26,1 (17,1-40,1)
$\Delta\%$ con tratamiento al año	269	393,5
Objetivo principal	HR 0,99 (IC 95% 0,90-1,09) P = 0,84	HR 0,75 (IC 95% 0,68-0,83) P < 0,001
Objetivo secundario	HR 1,05 (IC 95% 0,93-1,19)	HR 0,74 (IC 95% 0,65-0,83) P < 0,001

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; DHA: ácido docosa-hexaenoico; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; EPA: ácido eicosapentaenoico; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; PCRas: proteína C reactiva de alta sensibilidad; TG: triglicéridos.

de la apolipoproteína (Apo) C-III que conduce a la activación de la lipoproteinlipasa (LPL)⁵⁹. Además, el EPA aumenta la capacidad antioxidante sérica al incrementar la actividad glutatión peroxidasa y disminuir la de malondialdehído, e inhibe la oxidación de las partículas que contienen Apo B como las LDL, VLDL y las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)⁶⁰. En consecuencia, disminuye las concentraciones de TG (20-50%) y VLDL (35%), sin incrementar las de cLDL (algo que sí hace el DHA)⁶¹ y sí las de cHDL⁶².

A pesar de todo lo anterior, siguen sin conocerse el(los) mecanismo(s) exacto(s) de acción del EPA. De manera similar, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) han demostrado beneficios cardiovasculares muy notables, pese a su efecto hipoglucemiante moderado⁶³, hecho que ejemplifica la posible desconexión entre los biomarcadores seleccionados y los beneficios clínicos observados.

Estudios de prevención cardiovascular con ácidos grasos omega-3

Los suplementos dietéticos de ácidos grasos omega-3 no han demostrado de manera consistente reducciones sustanciales de los TG, siendo controvertidos los posibles efectos cardiovasculares⁶⁴. La disminución de la trigliceridemia es dosis-dependiente, con una considerable variabilidad inter-individual, pero con mayores reducciones del riesgo absoluto en aquellos con concentraciones basales más altas⁵⁵. Además, los hallazgos de los estudios clínicos no han sido del todo coherentes y los datos actuales no apoyan el uso rutinario de suplementos de ácidos grasos omega-3 para la prevención cardiovascular⁶⁵⁻⁶⁸. Por dicho motivo, el presente documento se centrará en analizar los resultados con las diferentes formulaciones farmacológicas de los ácidos grasos omega-3.

En el estudio *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico* (GISSI-Prevenzione)⁶⁹, 11.324 pacientes con un infarto de miocardio fueron aleatorizados a recibir ácidos grasos omega-3 (1 g/día de EPA/DHA en una proporción media de 1:2), vitamina E (300 mg/día), ambos o ninguno. A los 3,5 años, el tratamiento con la combinación EPA/DHA se asoció con una reducción significativa del objetivo de muerte, infarto de miocardio o ictus no mortal (RR 0,90; IC 95% 0,82-0,99), pero no del objetivo secundario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus no mortal) (RR 0,89; IC 95% 0,80-1,01). Cabe destacar que < 5% de los pacientes estaban con terapia hipolipemiente al inicio del estudio, dado que fueron reclutados en el periodo 1993-95.

Los estudios ASCEND⁴¹ y VITAL⁴² que evaluaron el uso de ácidos grasos omega-3 (1 g/día de EPA/DHA en una proporción media de 1,3:1) en sujetos en prevención primaria con y sin diabetes, respectivamente, no objetivaron una reducción significativa del objetivo primario. La prevalencia de la terapia hipolipemiente en ambos estudios fue aproximadamente de 75% en ASCEND y del 38% en VITAL y, por ende, mucho mayor que en GISSI-Prevenzione⁶⁹. Estos resultados podrían explicarse porque la población era de bajo/moderado riesgo, la formulación utilizada de los ácidos omega-3 era una mezcla de EPA/DHA o por la baja dosis utilizada en alguno de los estudios. Por lo tanto, al valorar los estudios de intervención con ácidos grasos omega-3 en prevención cardiovascular hay que tener en consideración tres aspectos fundamentales: el tipo de ácido graso omega-3, la dosis testada y la población de estudio respecto al nivel de riesgo y la presencia o no de hipertrigliceridemia.

Estudios de prevención cardiovascular con icosapento de etilo

Pocos estudios han examinado la eficacia del EPA en monoterapia, y concretamente del icosapento de etilo. En el estudio *Japan EPA Lipid Intervention Study* (JELIS)⁷⁰, 18.645 participantes con una concentración de colesterol total ≥ 250 mg/dL (6,5 mmol/L) fueron aleatorizados a recibir 600 mg de icosapento de etilo tres veces al día más estatina o estatina sola. Las dosis medias de estatina fueron pravastatina 10 mg/día y simvastatina 5,6 mg/día. Después de un seguimiento clínico medio de 4,6 años, el riesgo de un episodio coronario grave se redujo un 19% en el grupo de icosapento de etilo (HR 0,81; IC 95% 0,69-0,95; $p = 0,01$). Los resultados fueron comparables entre los pacientes con o sin ECC, aunque solo fueron significativos en aquellos en prevención secundaria (HR 0,81; IC 95% 0,67-0,998; $p = 0,048$). La reducción de la concentración de cLDL fue similar en ambos grupos (25%), pero la de TG fue más marcada en el brazo de icosapento de etilo (9 vs. 4%, $p < 0,001$). El uso del éster etílico estable del EPA mostró una mayor reducción relativa del criterio de valoración principal entre los pacientes con una concentración de TG ≥ 150 mg/dL y cHDL < 40 mg/dL (HR 0,47; IC 95% 0,23-0,98; $p = 0,04$)⁷¹. El riesgo de episodios coronarios también se correlacionó con los niveles plasmáticos de EPA durante el tratamiento⁷². Es interesante señalar que la población de este estudio partía con concentraciones plasmáticas basales de EPA cuatro veces superiores a las descritas en los estudios STRENGTH y REDUCE-IT, hecho

atribuible en parte a la abundante ingesta de pescado azul de la dieta japonesa, y que pese a recibir solo 1,8 g/día de EPA, alcanzó niveles similares a los de la población del REDUCE-IT que recibió 4 g/día⁷³.

En el estudio *Combination Therapy of Eicosapentaenoic Acid and Pitavastatin for Coronary Plaque Regression Evaluated by Integrated Backscatter Intravascular Ultrasonography* (CHERRY)⁷⁴ se asignaron al azar 193 pacientes que iban a ser sometidos a una intervención coronaria percutánea a recibir 1,8 g/día de icosapento de etilo más pitavastatina 4 mg/día o pitavastatina en monoterapia. Con base en los hallazgos de la ecografía intravascular coronaria, tras un seguimiento de seis a ocho meses, la terapia combinada de icosapento de etilo y pitavastatina redujo de forma significativa el volumen de placa coronaria en comparación con la estatina en monoterapia. Además, los criterios de estabilización de la placa se vieron reforzados con la terapia combinada, especialmente en los pacientes con ECC estable.

Finalmente, en el estudio REDUCE-IT⁴⁵ se incluyeron 8.179 participantes con ECV establecida o DM2 con uno o más factores de riesgo adicionales que habían recibido una estatina durante ≥ 4 semanas, con una concentración de TG en ayunas de 135 a 499 mg/dL y de cLDL de 41 a 100 mg/dL (media: 75 mg/dL), y se les asignó a 2 g de icosapento de etilo dos veces al día o placebo. Con una mediana de 4,9 años de seguimiento, el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, revascularización coronaria o angina inestable se redujo de forma significativa en el grupo de icosapento de etilo un 25%, al igual que el objetivo secundario de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal^{45,75}. De hecho, todos los criterios de valoración cardiovascular mejoraron significativamente en los pacientes asignados a icosapento de etilo, incluida la muerte vascular (HR 0,80; IC 95% 0,66-0,98; $p = 0,03$) y los episodios isquémicos totales (primero y sucesivos) (HR 0,70; IC 95% 0,62-0,78; $p < 0,001$)^{76,77}. Además, los efectos beneficiosos del icosapento de etilo fueron consistentes en todos los terciles de TG basales, inclusive en un 10% de participantes con niveles deseables de TG, con independencia de los niveles de cLDL⁷⁸. Cabe subrayar que la eficacia del icosapento de etilo fue mayor de lo esperado en función de la reducción del 18,3% en los niveles de TG, hecho que refuerza el concepto de que el icosapento de etilo tiene efectos pleiotrópicos más allá del descenso de los TG.

En el estudio REDUCE-IT, las primeras revascularizaciones disminuyeron de forma significativa un 34%, con reducciones similares en las revascularizaciones totales (primera y sucesivas), y según fueran electivas, urgentes o emergentes⁷⁹. El icosapento de etilo también acortó el número de intervenciones coronarias percutáneas (HR 0,68; IC 95% 0,59-0,79; $p < 0,0001$) y la cirugía de revascularización coronaria (HR 0,61; IC 95% 0,45-0,81; $p = 0,0005$)⁷⁹.

Recientemente, el estudio REDUCE-IT RENAL⁸⁰ con una tasa mediana de filtrado glomerular estimado de 75 mL/min/1,73 m² ha demostrado después de un seguimiento medio de 4,9 años que el icosapento de etilo redujo el riesgo relativo del 25% y el riesgo absoluto del 4,8% en el criterio de valoración principal compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal, revascularización coronaria o angina inestable. Cabe destacar que la reducción fue más marcada en los pacientes con un filtrado < 60 mL/min/1,73 m².

Asimismo, de los 8.179 pacientes del estudio REDUCE-IT⁴⁵ (22,5%) tenían el antecedente de cirugía de revascularización coronaria. Los pacientes del REDUCE-IT CABG⁸¹ randomizados a icosapento de etilo mostraron una reducción significativa del 24% en el objetivo principal, del 31% en el criterio de valoración secundario, y en el número total (primero y sucesivos) de episodios isquémicos (cociente de tasas 0,64; IC 95% 0,50-0,81; $p = 0,0002$) en comparación con placebo.

Casi el 60% de la población incluida en el estudio REDUCE-IT⁴⁵ tenía DM2. En el 2020, el *American Diabetes Association Congress* comunicó los resultados de esta población específica. Hubo una reducción del 23% del objetivo principal compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, revascularización coronaria o angina inestable y del 30% en el objetivo secundario de muerte cardiovascular, infarto e ictus⁸².

El estudio *Effect of Vascepa on Improving Coronary Atherosclerosis in People With High Triglycerides Taking Statin Therapy* (EVAPORATE)⁸³ estableció si la adición de 4 g/día de icosapento de etilo al tratamiento con estatinas modifica la placa de ateroma evaluada por tomografía computarizada multidetector en pacientes hipertrigliceridémicos (135-499 mg/dL) de mediana edad con ECC establecida (≥ 1 estenosis demostrada angiográficamente $\geq 20\%$). A los 18 meses, el tratamiento con icosapento de etilo y estatinas se asoció con una reducción significativa en el volumen y características de las placas coronarias, en comparación con el grupo de estatina más placebo. Es de destacar que los pacientes del grupo icosapento de etilo tuvieron una reducción relativa del 17% ($p < 0,01$) en el volumen de placa de baja atenuación en comparación con el placebo, siendo el volumen de placa de baja atenuación el predictor más potente de infarto de miocardio fatal y no fatal⁸⁴.

En cuanto al perfil de seguridad del icosapento de etilo, los efectos adversos se distribuyeron por igual entre los dos brazos de tratamiento, independientemente de la gravedad. La tasa de episodios hemorrágicos graves, que incluyeron ictus hemorrágico, otras hemorragias graves del sistema nervioso central y hemorragia gastrointestinal no aumentaron de forma significativa en el grupo icosapento de etilo (2,7 vs. 2,1%, $p = 0,06$); sin embargo, cuando se consideraron las hemorragias menores, todos los episodios hemorrágicos adversos aumentaron de forma significativa (11,8 vs. 9,9%, $p = 0,006$), hecho que pudiera explicarse por el efecto antitrombótico de la molécula. Además, mientras que la tasa de hospitalización por fibrilación o flúter auricular fue mayor en el grupo de icosapento de etilo (3,1 vs. 2,1%, $p = 0,004$), el riesgo de ictus fue menor (HR 0,72; IC 95% 0,55-0,93; $p = 0,01$)⁴⁵. No debemos olvidar que el riesgo de hemorragias se incrementa cuando se coadministra con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios; por ello, estos pacientes deben monitorizarse periódicamente. En pacientes con insuficiencia hepática se deben determinar los niveles de alanina y aspartato aminotransferasas antes del inicio del tratamiento y en los intervalos apropiados. El icosapento de etilo solo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a la soja, al cacahuete o a alguno de los excipientes⁸⁵.

En la actualidad, el ensayo *Randomized trial for Evaluation in Secondary Prevention Efficacy of Combination Therapy – Statin and Eicosapentaenoic Acid* (RESPECT-EPA)⁸⁶

ha reclutado a 3.900 pacientes con ECC estable tratados con estatina, que han sido asignados al azar a 1,8 g diarios de EPA o a tratamiento convencional, para valorar el impacto en la incidencia de nuevos episodios cardiovasculares.

Indicaciones de utilización del icosapento de etilo

El icosapento de etilo (4 g/día) ha confirmado su eficacia en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con ECV ateroesclerótica y/o DM2 con al menos un factor de riesgo y concentraciones de cLDL < 100 mg/dL y de TG < 500 mg/dL. Dado que los tratamientos farmacológicos hipolipemiantes se deben mantener por lo general de por vida, en aras de optimizar los recursos sanitarios consideramos obligado indicar dicho tratamiento a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse. Al no poder estimar el coste económico por no disponer de un indicador de referencia para considerar la coste-efectividad del uso de icosapento de etilo por años de vida ajustados por discapacidad, en este documento hemos utilizado el número necesario a tratar (NNT) para evitar un episodio cardiovascular a 5 años < 25 como referencia, tal y como se ha descrito en otros trabajos⁸⁷. Por tanto, el objetivo de la presente recomendación radica en seleccionar los grupos donde el NNT sea más bajo, de forma que podamos obtener el máximo beneficio tratando al menor número de pacientes; ello equivale a tratar pacientes con hipertrigliceridemia leve-moderada y un riesgo cardiovascular alto o muy alto.

Al disponer de un único estudio de intervención con icosapento de etilo con estatinas, hemos considerado pertinente compararlo con otros estudios seminales de prevención cardiovascular, y estimar la población susceptible de recibir dicha estrategia terapéutica. En la [tabla 2](#) se exponen las principales características y resultados, incluyendo el NNT, de los estudios *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S)⁹, *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE)⁸⁸, *EMPA-REG*⁸⁹ y *REDUCE-IT*⁴⁵. Cabe indicar que, de todos los estudios indicados, REDUCE-IT⁴⁵ partió de la concentración basal más baja de cLDL, dado que todos los pacientes estaban en tratamiento con estatinas y el criterio de inclusión era un cLDL < 100 mg/dL, y con el NNT a cinco años más bajo, de 21; es más, en la población exclusivamente con ECV estable el NNT a cinco años fue de 14⁹⁰. Hay que subrayar que en el análisis de las revascularizaciones coronarias⁷⁹ hubo una reducción del 34 y del 4,1% del riesgo relativo y absoluto, respectivamente, con un NNT a cinco años de 24. Asimismo, en el REDUCE-IT CABG⁸¹ se produjo una disminución del riesgo absoluto del 6,2% (IC 95% 2,3-10,2) en los primeros episodios, con un NNT a cinco años de 16 (IC 95% 10-44).

Estimación de la población a tratar

Hemos abordado el cálculo en dos apartados bien diferenciados: en primer lugar, la población con ECV estable y, a continuación, la población con DM2 y al menos 1 factor de riesgo cardiovascular, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión del estudio REDUCE-IT⁴⁵. Según los datos del INE 2020⁹¹, la población española > 45 años es de 23.373.937 y la > 50 años de 19.430.931. Para estimar la población susceptible de ser tratada nos hemos basado en un amplio

Tabla 2 Características y resultados de los principales estudios de intervención, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular

Estudio clínico (año, fármaco)	Tamaño muestral (n)	Seguimiento (años)	Pacientes	Tratamiento con estatinas o antihipertensivos	Perfil lipídico basal (mg/dL)	NNT
4S ⁹ (1994, simvastatina)	4.444	5,4	ECC: · DM2 (5%) HTA (26%) · Fumadores (24%)	Antes de las estatinas	CT 260 cHDL 45 cLDL 188 TG 130	30
HOPE ⁸⁸ (2000, ramipril)	9.297	5	ECC: · DM2 (39%) HTA (47%) · Fumadores (14%)	Antes de iECA/ARA II < 30% estatinas	Hipercolesterolemia 65% cHDL bajo 18%	56
EMPA-REG ⁸⁹ (2015, empa- gliflozina)	7.020	3,1	DM2 y ECC	81% iECA/ARA II 77% estatinas	CT 163,5 cHDL 44,6 cLDL 85,9 TG 170,5	39
REDUCE-IT ⁴⁵ (2019, icosapento de etilo)	8.179	4,9	ECV DM2 + FRCV (~60%)	100% estatinas	cHDL 40 cLDL 74 TG 216,5	21

ARAI: antagonista de los receptores de la angiotensina II; cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECC: enfermedad cardíaca coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; iECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; NNT, número necesario a tratar; TG: triglicéridos.

registro internacional y lo hemos aplicado a la población española > 45 años para la ECV estable y > 50 años para aquella con diabetes en prevención primaria. En este sentido, a partir del análisis de más de 65.000 pacientes procedentes de 44 países, con ECV estable o ≥ 3 factores de riesgo del registro *Reduction of Atherothrombosis for Continued Health* (REACH)⁹², después de excluir a los pacientes por criterios de edad, TG < 135 mg/dL o > 500 mg/dL, cLDL > 100 mg/dL y los que no recibían estatinas, quedó una población elegible del 11,2% para la ECV estable y del 12,3% para la DM2.

Si aplicamos la prevalencia de ECV estable del estudio nacional SIMETAP⁹³ (9,2%), realizado en 64 centros de atención primaria de la comunidad de Madrid, a la población > 45 años según el INE 2020⁹¹, la población diana sería de 2.150.402. Si a continuación, seleccionamos de esta población el 11,2%, de acuerdo con los datos del registro REACH⁹², resultaría una población en prevención secundaria susceptible de ser tratada con icosapento de etilo de 240.845.

En referencia a la diabetes, si nos centramos en la población > 50 años tomando la referencia del INE 2020⁹¹ y la prevalencia de DM del 13,8% del estudio Di@bet.es⁹⁴ estamos considerando una población total con DM2 de 2.681.468. En un reciente estudio realizado en Cataluña mediante la base de datos *Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària* (SIDIAP)⁹⁵, se ha evaluado el riesgo cardiovascular de la población con DM2 atendida en las áreas básicas de salud. De acuerdo con las categorías de riesgo de la guía 2019 de la *European Society of Cardiology* en colaboración con la *European Association for the Study of Diabetes*⁹⁶, de los 373.185 pacientes con diabetes evaluados, el 7% tenía un riesgo

moderado, el 39,6% un riesgo alto y el 26,7% un riesgo muy alto definido por la presencia de lesión de órgano diana o ≥ 3 factores de riesgo (excluida la ECV establecida). Por tanto, si extrapolamos los datos del estudio de Cebrián-Cuenca et al.⁹⁵ para los pacientes con DM y alto riesgo o muy alto riesgo sin ECV (66,3%) estaríamos hablando de una población de DM2 de alto/muy alto riesgo de 1.777.813. Finalmente, si aplicamos el porcentaje del criterio de elegibilidad (12,3%) para la población con DM2 de acuerdo con los resultados del registro REACH⁹², la población con DM2 > 50 años de alto/muy alto riesgo cardiovascular (sin ECV) susceptible de intervención sería de 218.671.

Con base en la conocida variabilidad interindividual de los TG plasmáticos y a las diferentes guías clínicas^{48,49} hemos considerado oportuno el uso del icosapento de etilo solo en los pacientes con hipertrigliceridemia entre 200 y 500 mg/dL (2,3-5,6 mmol/L) (fig. 3). Por tanto, la población a tratar sería inferior a las estimaciones realizadas al haber utilizado el criterio de TG entre 135 y 500 mg/dL.

Los resultados de la población a tratar en España difieren a los descritos en la población americana, extrapolando los datos de elegibilidad del estudio NHANES⁹⁷. Así, 3.041.891 serían tributarios de recibir terapia con icosapento de etilo en los EE. UU., de los cuales, 1.908.781 sería población con ECV establecida y 1.133.110 proveniría de la población con DM2 en prevención primaria. Por tanto, en España, la población a tratar es seis veces menor, siendo muy similares cuantitativamente la población en prevención secundaria y aquella con diabetes, a diferencia de lo estimado en el estudio NHANES, hecho probablemente atribuible a la procedencia de los datos de los estudios.

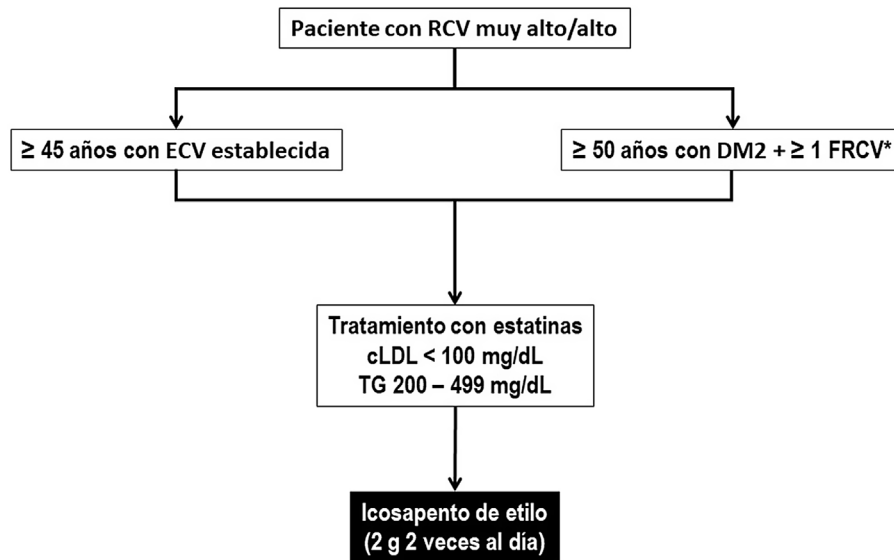


Figura 3 Recomendaciones para la indicación clínica de icosapento de etilo

*FRCV a considerar: varón ≥ 55 años o mujer ≥ 65 años; tabaquismo activo o abstención < 3 meses; hipertensión arterial o en tratamiento antihipertensivo; cHDL ≤ 40 mg/dL (1,04 mmol/L) en el varón o ≤ 50 mg/dL (1,3 mmol/L) en la mujer; PCRas > 3 mg/L; disfunción renal: filtrado glomerular > 30 e < 60 mL/min; retinopatía; micro o macroalbuminuria; índice tobillo/brazo $< 0,9$ sin síntomas de claudicación intermitente.

cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular; TG: triglicéridos.

Conclusión

En situación de alto/muy alto riesgo cardiovascular los pacientes siguen presentando complicaciones cardiovasculares a pesar de la terapia hipolipemiente convencional. La hipertrigliceridemia es un factor importante que contribuye al persistente riesgo residual elevado y es un potente predictor de episodios cardiovasculares. Desafortunadamente, los fármacos hipotrigliceridemiantes no han logrado demostrar beneficios clínicos en la era de las estatinas. Aunque se han testado varias combinaciones de EPA y DHA en pacientes de alto riesgo, solo el icosapento de etilo reduce de forma segura y eficaz los episodios cardiovasculares en el entorno actual. De hecho, el gran ensayo aleatorizado REDUCE-IT⁴⁵ demostró reducciones considerables en los episodios cardiovasculares, sin un aumento general en el riesgo de eventos adversos con icosapento de etilo. Estos beneficios clínicos se acompañan de una disminución el volumen de la placa coronaria y de los marcadores de inflamación. Con base en lo expuesto, la [figura 3](#) muestra la propuesta de recomendaciones de uso clínico del icosapento de etilo a la dosis de 2 g dos veces al día.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Ver ICMJE DISCLOSURE FORM.

Appendix A. Miembros del Grupo de Trabajo de Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes:

M. Aguilar, F. Arrieta, A. Becerra, M.M. Campos, S. Durán, J.A. Gimeno-Orna, P. Iglesias, G. Maldonado, L. Montañez, J. Navarro, J.C. Obaya, J. Pedro-Botet, A. Pérez, J.L. Pardo, J.C. Pérez, R. Petrecca, J. Ribalta, V. Sánchez, J. Tébar.

A.1. Miembros del Grupo de Trabajo de Farmacoterapia Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología:

M. Alameda, M.P. Anguita, G. Barón, V. Barrios, C. Bonanad, M. Bravo, A. Carro, J. Cosín-Sales, I. Egocheaga, C. Escobar, M.A. Esteve, A.J. Fernández-Romero, R. Freixa, J.M^a. Gámez, F.X. García-Moll, J.J. Gómez-Doblas, D. González-Calle, A.I. Huelmos, I. Lacambra, T. López, F. Marín, A. Martín-Santana, J. Martínez-Tur, V.H. Moreno, C. Ortiz, V. Pallarés, X. Palomer, G. Pastor, M. Pedreira, L. Pérez de Isla, C.N. Pérez-García, L.M. Rincón, T. Ripoll, L.M. Ruilope, J. Ruiz de Castroviejo, A. Saltijeral, S. Sánchez-Álvarez, J. Tamargo, J. Torres, R.C. Vidal, D. Vivas.

Bibliografía

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2982–3021.

2. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 2020. 2021 [consultado 9 Dic 2021]. Disponible en: https://www.ine.es/prensa/edcm_2020.pdf.
3. Patel KV, Pandey A, de Lemos JA. Conceptual framework for addressing residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in the era of precision medicine. *Circulation*. 2018;137:2551–3.
4. Davidson MH. Reducing residual cardiovascular risk with novel therapies. *Curr Opin Lipidol*. 2020;31:108–10.
5. Lawler PR, Kotrri G, Koh M, Goodman SG, Farkouh ME, Lee DS, et al. Real-world risk of cardiovascular outcomes associated with hypertriglyceridaemia among individuals with atherosclerotic cardiovascular disease and potential eligibility for emerging therapies. *Eur Heart J*. 2020;41:86–94.
6. Wong ND, Zhao Y, Xiang P, Coll B, López JAG. Five-year residual atherosclerotic cardiovascular disease risk prediction model for statin treated patients with known cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2020;137:7–11.
7. Zhao Y, Xiang P, Coll B, López JAG, Wong ND. Diabetes associated residual atherosclerotic cardiovascular risk in statin-treated patients with prior atherosclerotic cardiovascular disease. *J Diabetes Complications*. 2021;35:107767.
8. Robinson JG, Huijgen R, Ray K, Persons J, Kastelein JJP, Pencina MJ. Determining when to add nonstatin therapy: a quantitative approach. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2412–21.
9. Scandinavian Simvastatin Survival Study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383–9.
10. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001–9.
11. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1301–7.
12. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349–57.
13. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998;279:1615–22.
14. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7–22.
15. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623–30.
16. Sever PS, Dahlfö B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al., ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149–58.
17. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al., JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195–207.
18. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al., HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2021–31.
19. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al., IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–97.
20. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al., FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–22.
21. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al., ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–107.
22. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, et al., Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010;375:1634–9.
23. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Aversa M, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies – a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2021;42:4791–806.
24. Hoogeveen RC, Ballantyne CM. Residual cardiovascular risk at low LDL: remnants, lipoprotein(a), and inflammation. *Clin Chem*. 2021;67:143–53.
25. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, Duell PB, Heffron SP, Kamstrup PR, et al., American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Lipoprotein(a): a genetically determined, causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42:e48–60.
26. Nichols GA, Philip S, Reynolds K, Granowitz CB, Fazio S. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:366–71.
27. Fan W, Philip S, Toth PP, Granowitz C, Nathan DW. Estimated ASCVD risk according to statin use in US adults with borderline triglycerides: results from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2014. *Am J Prev Cardiol*. 2020;3:100087.
28. Vallejo-Vaz AJ, Corral P, Schreier L, Ray KK. Triglycerides and residual risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020;27:95–103.
29. Raposeiras-Roubin S, Rosselló X, Oliva B, Fernández-Friera L, Mendiguren JM, Andrés V, et al. Triglycerides and residual atherosclerotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:3031–41.
30. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E, PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:724–30.
31. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255–67.
32. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Thomson J, et al., HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371:203–12.
33. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al., 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.

34. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR3rd, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563–74.
35. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875–84.
36. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:692–4.
37. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57:267–72.
38. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217:492–8.
39. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarenco P, Elam M, et al. Rationale and design of the pemafibrate to reduce cardiovascular outcomes by reducing triglycerides in patients with diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J*. 2018;206:80–93.
40. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, et al., The ORIGIN Trial Investigators. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:309–18.
41. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, et al., The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1540–50.
42. 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.
43. 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.
44. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al., Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77917 individuals. *JAMA Cardiol*. 2018;3:225–34.
45. 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.
46. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Vazkepa. 2021. [Consultado 09 Dic 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vazkepa/authorisation-details-section>.
47. 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.
48. Aversa M, Banach M, Bruckert E, Drexel H, Farnier M, Gaita D, et al. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: a statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis*. 2021;325:99–109.
49. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al., ESC National Cardiac Societies. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227–337.
50. Orringer CE, Jacobson TA, Maki KC. National Lipid Association Scientific Statement on the use of icosapent ethyl in statin-treated patients with elevated triglycerides and high or very-high ASCVD risk. *J Clin Lipidol*. 2019;13:860–72.
51. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, Ballantyne CM, Birtcher KK, Kris-Etherton PM, et al. 2021 ACC Expert consensus decision pathway on the management of ASCVD risk reduction in patients with persistent hypertriglyceridemia: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:960–93.
52. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45:S144–54.
53. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults. *Can J Cardiol*. 2021;37:1129–50.
54. Olshansky B, Chung MK, Budoff MJ, Philip S, Jiao L, Doyle RT Jr, et al. Mineral oil: safety and use as placebo in REDUCE-IT and other clinical studies. *Eur Heart J Suppl*. 2020;22:J34–48.
55. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:S1645.
56. Nelson JR, True WS, Le V, Mason RP. Can pleiotropic effects of eicosapentaenoic acid (EPA) impact residual cardiovascular risk? *Postgrad Med*. 2017;129:822–7.
57. Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging mechanisms of cardiovascular protection for the omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40:1135–47.
58. Tamargo J, Tamargo J. Pharmacokinetics and safety profile of omega-3 polyunsaturated fatty acids. En: Hegde M, Zanwar AA, Adekar SP, editores. *Omega-3 Fatty Acids*. Switzerland: Springer; 2016. p. 541–84.
59. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Mikhailidis DP, Pirro M, Banach M, Sirtori CR, et al. Effect of omega-3 supplements on plasma apolipoprotein C-III concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med*. 2018;50:565–75.
60. Mason RP, Sherratt SC, Jacob RF. Eicosapentaenoic acid inhibits oxidation of apoB-containing lipoprotein particles of different size in vitro when administered alone or in combination with atorvastatin active metabolite compared with other triglyceride-lowering agents. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016;68:33–40.
61. O'Connell TD, Mason RP, Budoff MJ, Navar AM, Shearer GC. Mechanistic insights into cardiovascular protection for omega-3 fatty acids and their bioactive lipid metabolites. *Eur Heart J Suppl*. 2020;22:J3–20.
62. Burillo E, Martín-Fuentes P, Mateo-Gallego R, Baila-Rueda L, Cenarro A, Ros E, et al. Omega-3 fatty acids and HDL How do they work in the prevention of cardiovascular disease? *Curr Vasc Pharmacol*. 2012;10:432–41.
63. Kuchay MS, Farooqui KJ, Mishra SK, Mithal A. Glucose lowering efficacy and pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1307:213–30.
64. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2047–67.
65. Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein AH, Balk EM, Kupelnick B, et al. n–3 fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:5–17.
66. Alexander DD, Miller PE, Van Elsland ME, Kuratko CN, Bylsma LC. A meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies of eicosapentaenoic and docosahexaenoic long-chain omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:15–29.
67. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al., Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary

- prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;29:CD003177.
68. Khan SU, Lone AN, Khan MS, Virani SS, Blumenthal RS, Nasir K, et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021;38:100997.
 69. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet.* 1999;354:447–55.
 70. 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.
 71. Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Ishikawa Y, et al., JELIS Investigators, Japan. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis.* 2008;200:135–40.
 72. Itakura H, Yokoyama M, Matsuzaki M, Saito Y, Origasa H, Ishikawa Y, et al., JELIS Investigators. Relationships between plasma fatty acid composition and coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18:99–107.
 73. Bays HE, Ballantyne CM, Doyle RT Jr, Juliano RA, Philip S. Icosapent ethyl: eicosapentaenoic acid concentration and triglyceride-lowering effects across clinical studies. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2016;125:57–64.
 74. Watanabe T, Ando K, Daidoji H, Otaki Y, Sugawara S, Matsui M, et al., CHERRY study investigators. A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins. *J Cardiol.* 2017;70:537–44.
 75. Bhatt DL, Steg PG, Miller M. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl. Reply. *N Engl J Med.* 2019;380:1678.
 76. Bhatt DL. REDUCE-IT. *Eur Heart J.* 2019;40:1174–5.
 77. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al., REDUCE-IT Investigators. Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: from REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2791–802.
 78. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Jiao L, et al., REDUCE-IT Investigators. Reduction in first and total ischemic events with icosapent ethyl across baseline triglyceride tertiles. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1159–61.
 79. Peterson BE, Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, et al., REDUCE-IT Investigators. Reduction in revascularization with icosapent ethyl: insights from REDUCE-IT Revascularization analyses. *Circulation.* 2021;143:33–44.
 80. Majithia A, Bhatt DL, Friedman AN, Miller M, Steg PG, Brinton EA, et al. Benefits of icosapent ethyl across the range of kidney function in patients with established cardiovascular disease or diabetes: REDUCE-IT RENAL. *Circulation.* 2021;144:1750–9.
 81. Verma S, Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, et al., REDUCE-IT Investigators. Icosapent ethyl reduces ischemic events in patients with a history of previous coronary artery bypass grafting: REDUCE-IT CABG. *Circulation.* 2021;144:1845–55.
 82. Bhatt DL, Brinton EA, Miller M, Steg G, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Icosapent ethyl provides consistent cardiovascular benefit in patients with diabetes in REDUCE-IT. American Diabetes Association Congress. 2020. Chicago (virtual). [Consultado 9 Dic 2021]. Disponible en: <https://www.acc.org/education-and-meetings/image-and-slide-gallery/~media/EF9739685864453B84D5E26AC534A152.pdf>.
 83. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, Lakshmanan S, Muhlestein JB, Le VT, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J.* 2020;41:3925–32.
 84. Williams MC, Moss AJ, Dweck M, Adamson PD, Alam S, Hunter A, et al. Coronary artery plaque characteristics associated with adverse outcomes in the SCOT-HEART study. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:291–301.
 85. Vaskepa. Ficha técnica o resumen de las características del producto. [Consultado 20 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vazkepa-epar-product-information.es.pdf>.
 86. UMIN-CTR Clinical Trial. Randomized trial for evaluation in secondary prevention efficacy of combination therapy - statin and eicosapentaenoic acid. April 27, 2018. [Consultado 9 Dic 2021]. Disponible en: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000014051.
 87. Ascaso JF, Civeira F, Guijarro C, López Miranda J, Masana L, Mostaza JM, et al. Indications of PCSK9 inhibitors in clinical practice Recommendations of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA), 2019. *Clin Investig Arterioscler.* 2019;31:128–39.
 88. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342:145–53.
 89. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al., EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–28.
 90. Arbel R, Aboalhasan E, Hammerman A, Azuri J. Icosapent ethyl for primary versus secondary prevention of major adverse cardiovascular events in hypertriglyceridemia: value for money analysis. *Am J Med.* 2021;134:e415–9.
 91. Instituto Nacional de Estadística. Estadística del Padrón Continuo. Datos provisionales a 1 de Ene de 2021. [Consultado 9 Dic 2021]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/e245/p04/provi/l0/&file=00000003.px#!tabs-tabla>.
 92. Picard F, Bhatt DL, Ducrocq G, Ohman EM, Goto S, Eagle KA, et al. Generalizability of the REDUCE-IT trial and cardiovascular outcomes associated with hypertriglyceridemia among patients potentially eligible for icosapent ethyl therapy: an analysis of the REDuction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Int J Cardiol.* 2021;340:96–104.
 93. Ruiz-García A, Arranz-Martínez E, García-Álvarez JC, Morales-Cobos LE, García-Fernández ME, de la Peña-Antón N, et al. Population and methodology of the SIMETAP study: prevalence of cardiovascular risk factors, cardiovascular diseases, and related metabolic diseases. *Clin Investig Arterioscler.* 2018;30:197–208.
 94. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012;55:88–93.
 95. Cebrián-Cuenca AM, Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Mauricio D, Orozco-Beltrán D, Consuegra-Sánchez L. Half of patients with type 2 diabetes mellitus are at very high cardiovascular risk according to the ESC/EASD: data from a large Mediterranean population. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;28:e32–4.
 96. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41:255–323.
 97. Wong ND, Fan W, Philip S, Granowitz C, Toth PP. REDUCE-IT eligibility and preventable cardiovascular events in the US population (from the National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES]). *Am J Cardiol.* 2020;134:62–8.