

Congreso de la **SAC24**
Sociedad Asturiana
de **Cardiología** **17 y 18 de mayo**

Casa de la Cultura de Llanes

18:45-20:00

Lípidos

Dr. Sergio Hevia Nava. H. U. Central Asturias. Oviedo

Dr. Julio Casares Medrano. Centro Médico Asturias. Oviedo

• **Papel de los IPCSK9. Datos en vida real**

Dr. Juan Rondán Murillo. H. U. Cabueñes

• **Ácido bempedoico. Indicaciones actuales**

Dr. Alfredo Renilla González. Hospital Vital Álvarez-Buylla. Mieres

• **Triglicéridos y riesgo residual. Icosapento de etilo**

Dr. Sergio Hevia Nava H. U. Central Asturias. Oviedo

• **Inclisiran: últimas evidencias y posicionamiento terapéutico**

Dr. Julio Casares Medrano. Centro Médico Asturias. Oviedo

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 3, 2019

VOL. 380 NO. 1

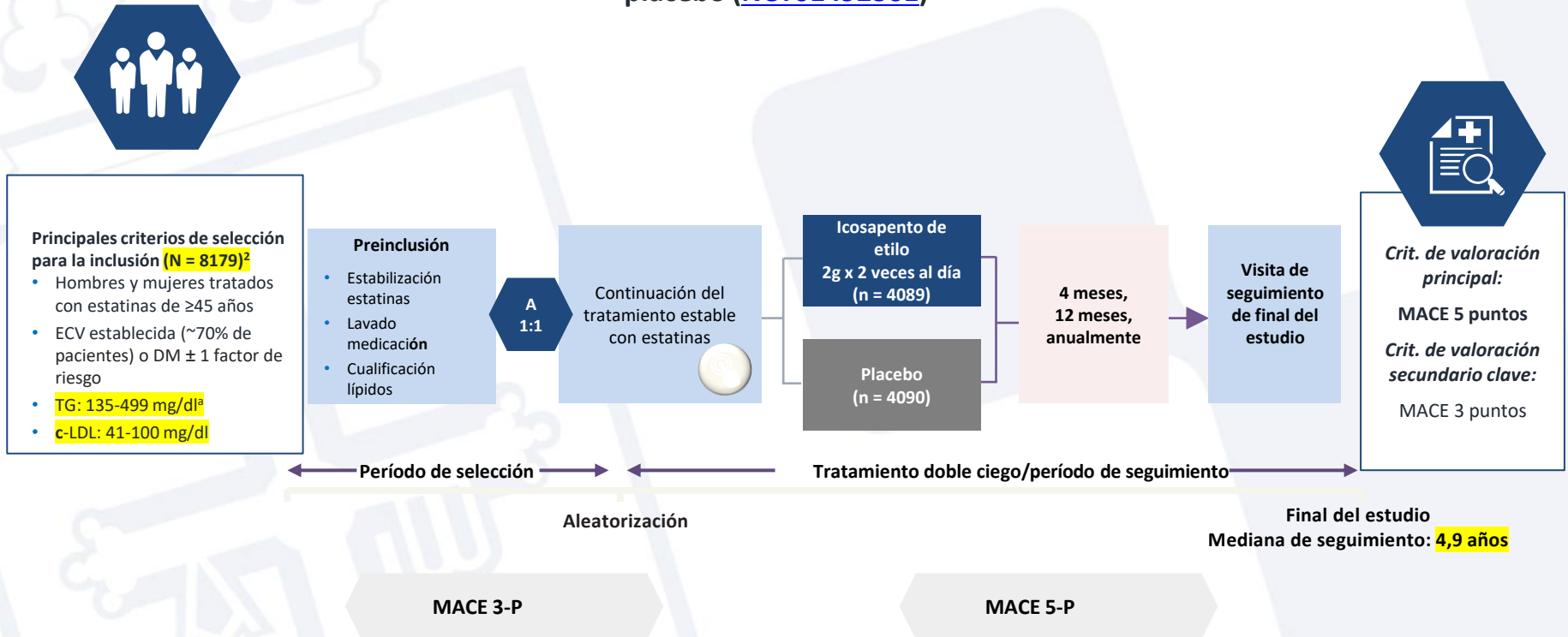
Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl
for Hypertriglyceridemia

Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., P. Gabriel Steg, M.D., Michael Miller, M.D., Eliot A. Brinton, M.D.,
Terry A. Jacobson, M.D., Steven B. Ketchum, Ph.D., Ralph T. Doyle, Jr., B.A., Rebecca A. Juliano, Ph.D.,
Lixia Jiao, Ph.D., Craig Granowitz, M.D., Ph.D., Jean-Claude Tardif, M.D., and Christie M. Ballantyne, M.D.,
for the REDUCE-IT Investigators*

REDUCE-IT

Diseño del ensayo

Ensayo multicéntrico, aleatorizado, con doble ciego, controlado con placebo ([NCT01492361](#))¹



^aDebido a la variabilidad de los TG, en el protocolo inicial se permitió una flexibilidad de un 10%, lo que permitió la inclusión de pacientes con un valor de cualificación de TG ≥ 135 mg/dl. En la enmienda 1 al protocolo (mayo 2013) se cambió el límite aceptable de TG de 150 a 200 mg/dl, sin permitir ninguna flexibilidad.

ECV, enfermedad cardiovascular; DM, diabetes mellitus; c-LDL, colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad; MACE, evento cardiovascular adverso mayor; A, aleatorización; TG, triglicérido.

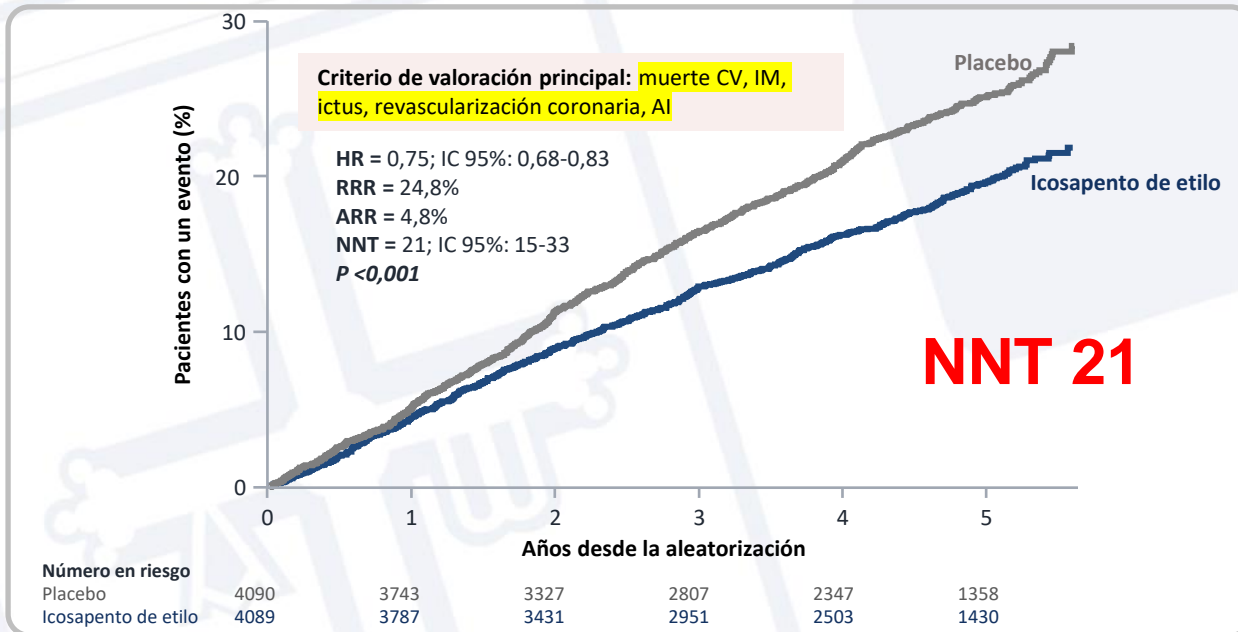
1. Bhatt DL, et al. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22. 2. Bhatt DL, et al. Artículo y apéndice suplementario. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22.

REDUCE-IT

Perfil de eficacia

Criterio de valoración principal: MACE 5-P

Incidencia acumulada del criterio de valoración principal compuesto en los 2 grupos del ensayo, análisis de tiempo hasta el evento



Se produjo un evento del criterio de valoración principal en un 17,2% y un 22% de pacientes del grupo IPE y placebo, respectivamente.

RRR 25%
NNT 21

IPE redujo significativamente el criterio de valoración principal compuesto un 25%

REDUCE-IT

Prueba jerárquica de los criterios de valoración

Criterios de valoración	HR (IC 95%)	Icosapento de etilo	Placebo	HR (95% CI)	RRR	Valor de P
		n/N (%)	n/N (%)			
Principal compuesto (ITT)		705/4089 (17,2%)	901/4090 (22,0%)	0,75 (0,68-0,83)	↓ 25%	<0,001
Secundario compuesto clave (ITT)		459/4089 (11,2%)	606/4090 (14,8%)	0,74 (0,65-0,83)	↓ 26%	<0,001
Muerte CV o IM no mortal		392/4089 (9,6%)	507/4090 (12,4%)	0,75 (0,66-0,86)	↓ 25%	<0,001
IM mortal o no mortal		250/4089 (6,1%)	355/4090 (8,7%)	0,69 (0,58-0,81)	↓ 31%	<0,001
Revascularización urgente o emergente		216/4089 (5,3%)	321/4090 (7,8%)	0,65 (0,55-0,78)	↓ 35%	<0,001
Muerte CV		174/4089 (4,3%)	213/4090 (5,2%)	0,80 (0,66-0,98)	↓ 20%	0,03
Hospitalización por AI		108/4089 (2,6%)	157/4090 (3,8%)	0,68 (0,53-0,87)	↓ 32%	0,002
Accidente cerebrovascular mortal o no mortal		98/4089 (2,4%)	134/4090 (3,3%)	0,72 (0,55-0,93)	↓ 28%	0,01
Muerte por cualquier causa, IM no mortal o ictus no fatal		549/4089 (13,4%)	690/4090 (16,9%)	0,77 (0,69-0,86)	↓ 23%	<0,001
Muerte por cualquier causa		274/4089 (6,7%)	310/4090 (7,6%)	0,87 (0,74-1,02)	↓ 13%	0,09

0,4 1,0 1,4
 ← Icosapento de etilo mejor Placebo mejor →



Las tasas de todos los criterios de valoración isquémicos individuales y compuestos (excepto la muerte por cualquier causa) fueron significativamente más reducidas en el grupo IPE vs. placebo, incluida la tasa de muerte CV.

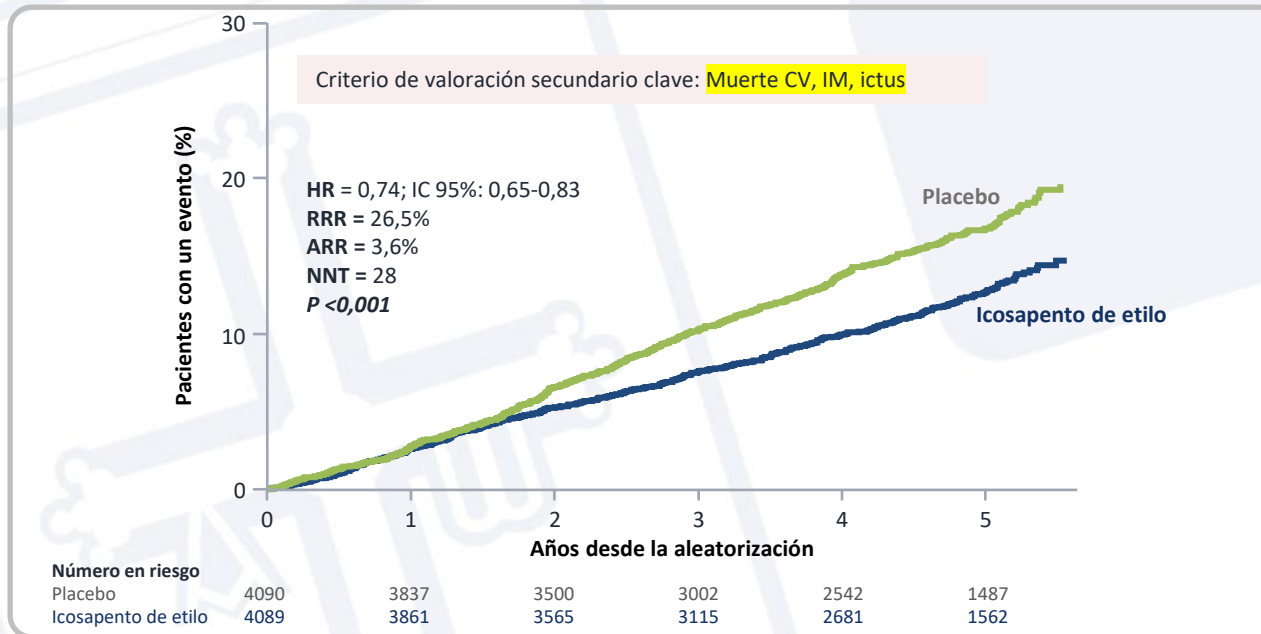
IC, intervalo de confianza; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; IPE, icosapento de etilo; ITT, por intención de tratar; IM, infarto de miocardio; RRR, reducción relativa del riesgo; AI, angina inestable.

REDUCE-IT

Perfil de eficacia

Criterio de valoración secundario: MACE 3-P

Incidencia acumulada del criterio de valoración secundario compuesto en los 2 grupos del ensayo, análisis de tiempo hasta el evento



Se produjo un evento del criterio de valoración secundario en un 11,2% vs. un 14,8% de pacientes del grupo IPE y placebo, respectivamente.

ARR, reducción absoluta del riesgo; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; MACE, evento cardiovascular adverso mayor; IM, infarto de miocardio; NNT, número de pacientes que es necesario tratar; RRR, reducción relativa del riesgo.

Bhatt DL, et al. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22.

REDUCE-IT

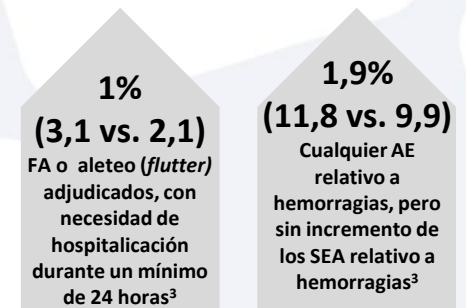
Conclusión

- En el estudio REDUCE-IT, el tratamiento con IPE 4 g/d vs. placebo de pacientes con TG altos tratados con estatinas y una mediana de c-LDL de 75 mg/dl (1,9 mmol/l), dio lugar a:¹

Reducción relativa



Aumento absoluto



AE: acontecimiento adverso; SEA: acontecimiento adverso grave; ARR, reducción absoluta del riesgo; CV, cardiovascular; FA: fibrilación auricular; IPE icosapento de etilo ; c-LDL, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; MACE, evento cardiovascular adverso mayor; IM, infarto de miocardio; NNT, número de pacientes que es necesario tratar; TG, triglicérido.

1. Bhatt DL, et al. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22; 2. Bhatt DL, et al. *JACC.* 2019;73:2791-802; 3. Vazkepa [Summary of Product Characteristics]. Dublin, Ireland: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited; 2021.

Perfil de seguridad

Acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (TEAE)	Icosapento de etilo 4 g/día (n = 4089)	Placebo (n = 4090)	Valor de P^a
Sujetos con 1 TEAE como mínimo, ^b n (%)	3343 (81,8%)	3326 (81,3%)	0,63
TEAE grave	1252 (30,6%)	1254 (30,7%)	0,98
TEAE que provoca la suspensión del fármaco del estudio ^c	321 (7,9%)	335 (8,2%)	0,60
TEAE grave que provoca la suspensión del fármaco del estudio ^c	88 (2,2%)	88 (2,2%)	1,00
TEAE grave que provoca la muerte ^d	94 (2,3%)	102 (2,5%)	0,61



Los **TEAE** fueron homogéneos entre los dos grupos.

^aValor de P para la prueba exacta de Fisher.

^bTodos los acontecimientos adversos se codificaron mediante el Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 20.1).

^cLa suspensión del fármaco del estudio excluye a los pacientes **no tratados con el fármaco del estudio** (ODIS) durante ≥ 30 que luego reanudaron el tratamiento.

^dLos TEAE graves que con mayor frecuencia provocaron la muerte, **por clase de órganos y sistemas, fueron las neoplasias** (1.1%), infecciones e infestaciones (0.4%), trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (0.2%), **trastornos cardíacos** (0.2%) y trastornos vasculares (0.1%). No hubo ningún TEAE grave que provocase la muerte según la clasificación de órganos y sistemas que fuese estadísticamente distinto entre los grupos de tratamiento, a excepción de los trastornos cardíacos, que ocurrieron en 3 (0.1%) pacientes del grupo icosapento de etilo y en 15 (0.4%) pacientes del grupo de placebo ($P = 0.008$).

MedDRA, Diccionario Médico para Actividades Regulatorias; ODIS, off drug in study (no tratados con el fármaco del estudio durante el ensayo); TEAE: Acontecimiento adverso surgido durante el tratamiento

Bhatt DL, et al. Article and supplementary appendix. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22.

Perfil de seguridad: hemorragias



	Icosapento de etilo 4 g/día (n = 4089)	Placebo (n = 4090)	Valor de P*
Todos los TEAEs hemorrágicos	482 (11,8%)	404 (9,9%)	0,006
SAE hemorrágicos	111 (2,7%)	85 (2,1%)	0,06
Hemorragia gastrointestinal	62 (1,5%)	47 (1,1%)	0,15
Hemorragia del sistema nervioso central	14 (0,3%)	10 (0,2%)	0,42
Otras hemorragias	41 (1,0%)	30 (0,7%)	0,19
Hemorragia intracraneal	0 (0,0%)	1 (0,0%)	>0,99
Accidente cerebrovascular hemorrágico	13 (0,3%)	10 (0,2%)	0,54

*Prueba exacta de Fisher.

Nota: El accidente cerebrovascular hemorrágico era un criterio de valoración adjudicado; el resto de acontecimientos hemorrágicos se incluyeron en los análisis de seguridad.

SAE: acontecimiento adverso grave; TEAEs: acontecimiento adverso surgido durante el tratamiento

Bhatt DL, et al. *N Engl J Med.* 2019;380: 11-22. FDA Advisory Committee, 2019.

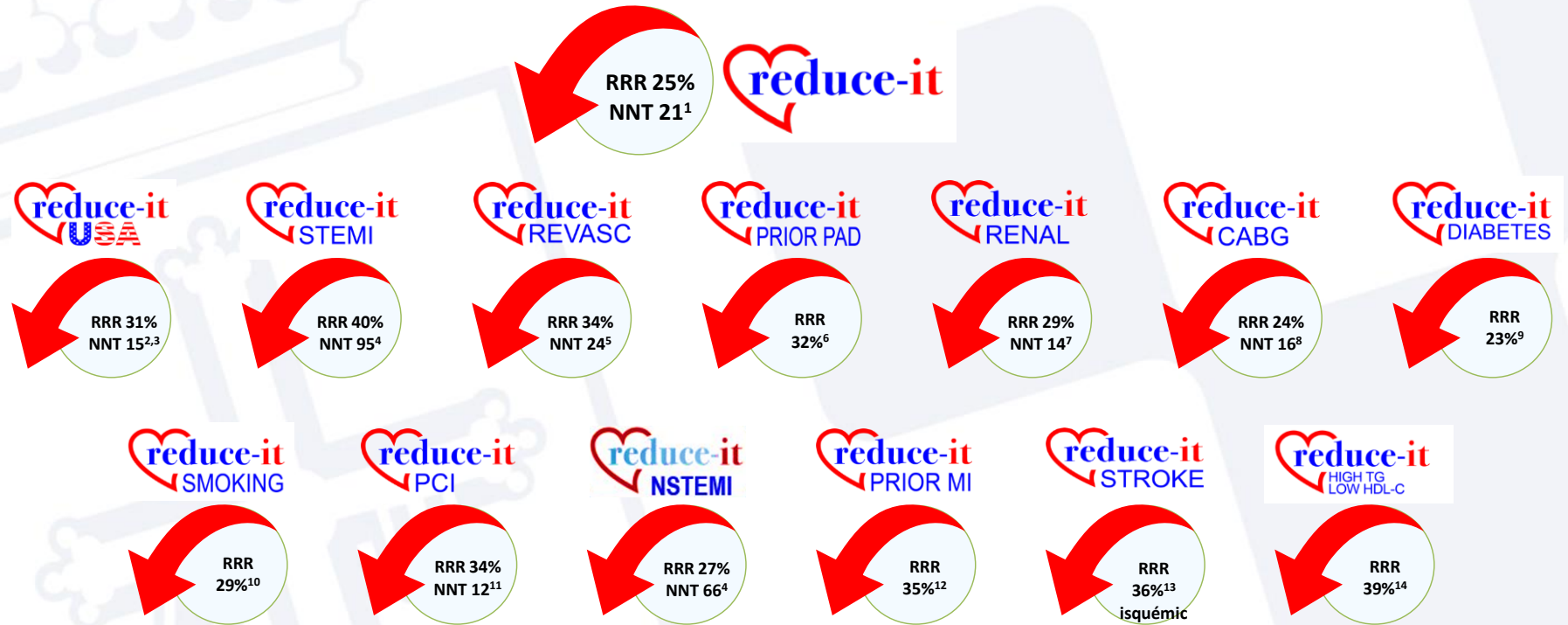
Perfil de seguridad

Acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (TEAE)	Icosapento de etilo %	Placebo %	Valor de P
Fibrilación auricular (FA) ¹	5,3	3,9	0,003
Adjudicados positivamente como FA o aletero(<i>flutter</i>) auricular (hospitalización durante ≥24 horas) ²	3,1	2,1	0,004
Edemas periféricos ¹	6,5	5,0	0,002
Neumonía (SAE) ²	2,6	2,9	0,42
Anemia ¹	4,7	5,8	0,03
Diarrea ¹	9,0	11,1	0,002
AE gastrointestinal ¹	33,0	35,1	0,04
Adjudicados como insuficiencia cardíaca ²	4,1	4,3	n/a



El único SAE que se dio con una frecuencia de un 2% fue la neumonía (2,6% en el grupo de icosapento de etilo y 2,9% en el grupo de placebo, $P = 0,42$).²

Resumen de los análisis de subgrupos del ensayo REDUCE-IT



NNT, número de pacientes que es necesario tratar; REDUCE-IT, Estudio de la reducción de los eventos cardiovasculares con icosapento de etilo – Ensayo clínico de intervención; RRR, reducción relativa del riesgo.

1. Bhatt DL, et al. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22. 2. Bhatt DL, et al. *Circulation.* 2020;141(5):367-375. 3. Bhatt DL, et al. Poster presented at: American Heart Association and Scientific Sessions; November 16-18, 2019; Philadelphia, United States. 4. Bhatt D, et al. Poster presented at: 43rd European Society of Cardiology Congress; 2022; Barcelona, Spain. 5. Peterson BE, et al. *Circulation.* 2021;143(1):33-44. 6. Bhatt DL, et al. Poster presented at: American Heart Association Scientific Sessions; November 13-15, 2021; Boston, Massachusetts. (Virtual). 7. Majithia A, et al. *Circulation.* 2021;144(22):1750-1759. 8. Verma S, et al. *Circulation.* 2021;144(23):1845-1855. 9. Bhatt DL, et al. ADA 2020, Chicago (Virtual). 10. Miller M, et al. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022;1-9. 11. Peterson BE, et al. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(6):e022937. 12. Bhatt DL, et al., ESC Congress 2021 (Virtual). 13. Bhatt DL. ISC 2021, (Virtual). 14. Wang X, et al. Poster presented at: American College of Cardiology Annual Scientific Session; May 19, 2021. (Virtual).



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2024) **45**, 1173–1176

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad889>

RAPID COMMUNICATIONS

Clinical trials

Icosapent ethyl following acute coronary syndrome: the REDUCE-IT trial

**Neila Sayah ^{1*}, Deepak L. Bhatt ², Michael Miller ³, Eliot A. Brinton ⁴,
Terry A. Jacobson ⁵, Steven B. Ketchum ⁶, Lixia Jiao ⁶,
Armando Lira Pineda ⁶, Ralph T. Doyle Jr. ⁶, Jean Claude Tardif ⁷,
Christie M. Ballantyne ⁸, and Ph. Gabriel Steg ^{1,9}; on behalf of the REDUCE-IT
Investigators[†]**

¹Department of Cardiology, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Hôpital Bichat, 46 Rue Henri Huchard, 75018 Paris, France; ²Mount Sinai Fuster Heart Hospital, Icahn School of Medicine at Mount Sinai Health, New York, NY, USA; ³Department of Medicine, Crescenzo Veterans Affairs Medical Center and University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA, USA; ⁴Utah Lipid Center, Salt Lake City, UT, USA; ⁵Lipid Clinic and Cardiovascular Risk Reduction Program, Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA; ⁶Amarin Pharma, Inc. (Amarin), Bridgewater, NJ, USA; ⁷Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montreal, Québec, Canada; ⁸Department of Medicine, Baylor College of Medicine, and the Texas Heart Institute, Houston, TX, USA; and ⁹FACT (French Alliance for Cardiovascular Trials), Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, INSERM Unité 1148, Université Paris–Cité, Hôpital Bichat, Paris, France

Received 31 August 2023; revised 6 December 2023; accepted 21 December 2023; online publish-ahead-of-print 22 January 2024

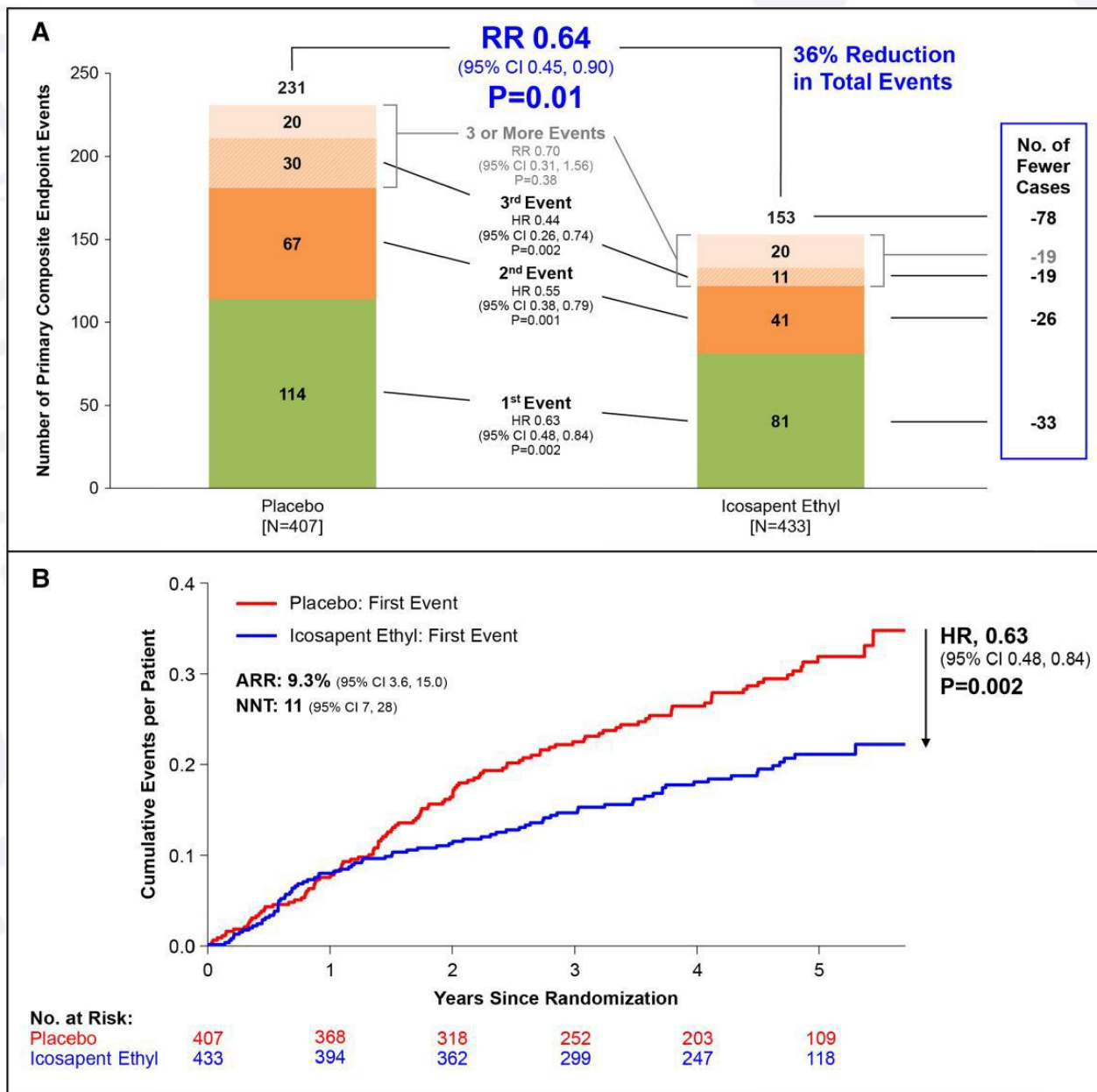
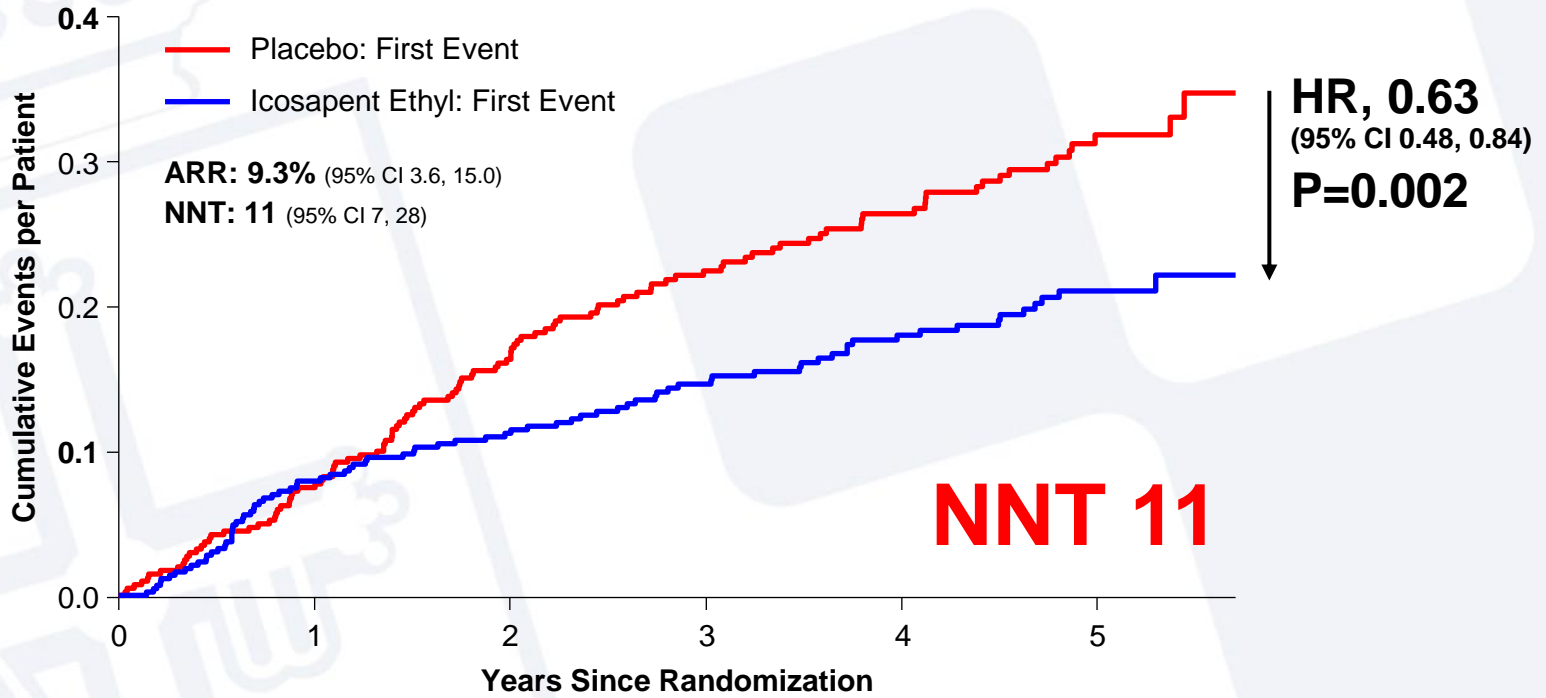


Figure 1 (A) First and subsequent events for the primary composite outcome in patients with recent ACS. (B) Cumulative incidence curves of the primary composite outcome in patients with recent ACS

Time to First Event, Primary Composite Endpoint in Patients with Recent ACS <12 Months

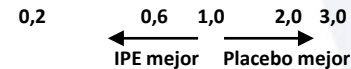


No. at Risk:

	0	1	2	3	4	5
Placebo	407	395	373	311	253	150
Icosapent Ethyl	433	425	402	338	284	142

Prueba jerárquica pre-especificada

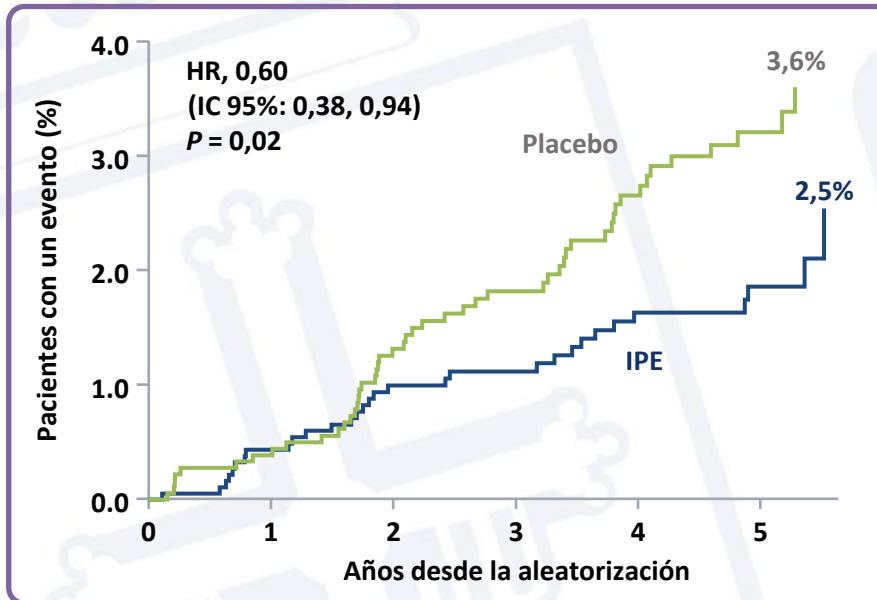
Criterio de valoración	IPE	Placebo	IPE vs. placebo		valor de P
	n/N (%)	n/N (%)	HR (IC 95%)		
Criterio de valoración principal compuesto	378/1870 (20,2)	475/1823 (26,1)		0,74 (0,65-0,85)	0,00001
Criterio de valoración secundario compuesto clave	248/1870 (13,3)	328/1823 (18,0)		0,71 (0,61-0,84)	0,00006
Muerte CV o IM no mortal	215/1870 (11,5)	285/1823 (15,6)		0,71 (0,60-0,85)	0,00002
IM mortal o no mortal	147/1870 (7,9)	211/1823 (11,6)		0,66 (0,53-0,81)	0,00009
Revascularización urgente o emergente	124/1870 (6,6)	188/1823 (10,3)		0,62 (0,49-0,78)	0,00003
Muerte CV	84/1870 (4,5)	116/1823 (6,4)		0,70 (0,53-0,92)	0,01
Hospitalización por angina inestable	65/1870 (3,5)	99/1823 (5,4)		0,63 (0,46-0,86)	0,003
Accidente cerebrovascular mortal o no mortal	51/1870 (2,7)	62/1823 (3,4)		0,79 (0,55-1,14)	0,21
Mortalidad total/IM no mortal/accidente cerebrovascular no mortal	292/1870 (15,6)	367/1823 (20,1)		0,75 (0,64-0,87)	0,0002
Mortalidad total	136/1870 (7,3)	163/1823 (8,9)		0,80 (0,64-1,00)	0,05



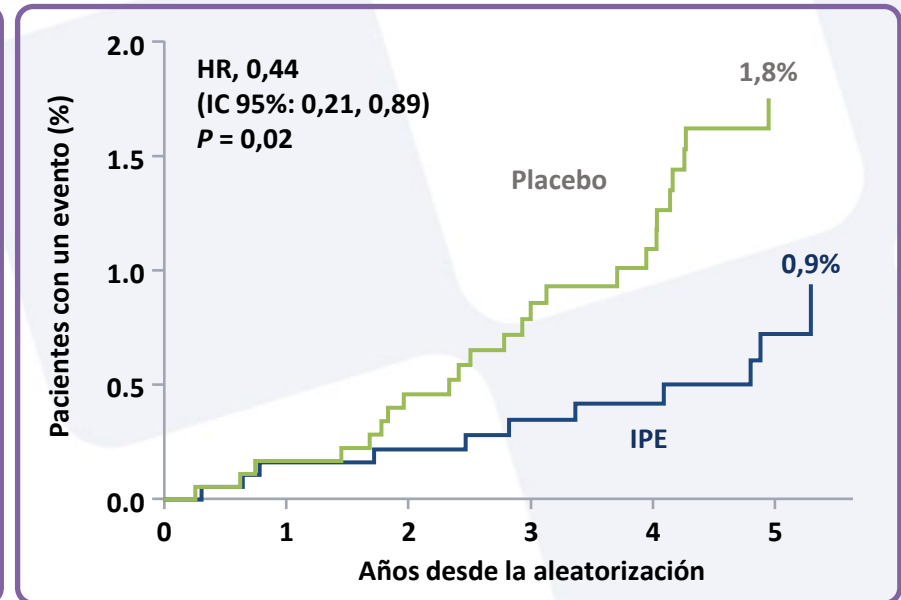
Paro cardíaco y muerte súbita de origen cardíaco en los pacientes con IM previo



Muerte súbita de origen cardíaco



Paro cardíaco

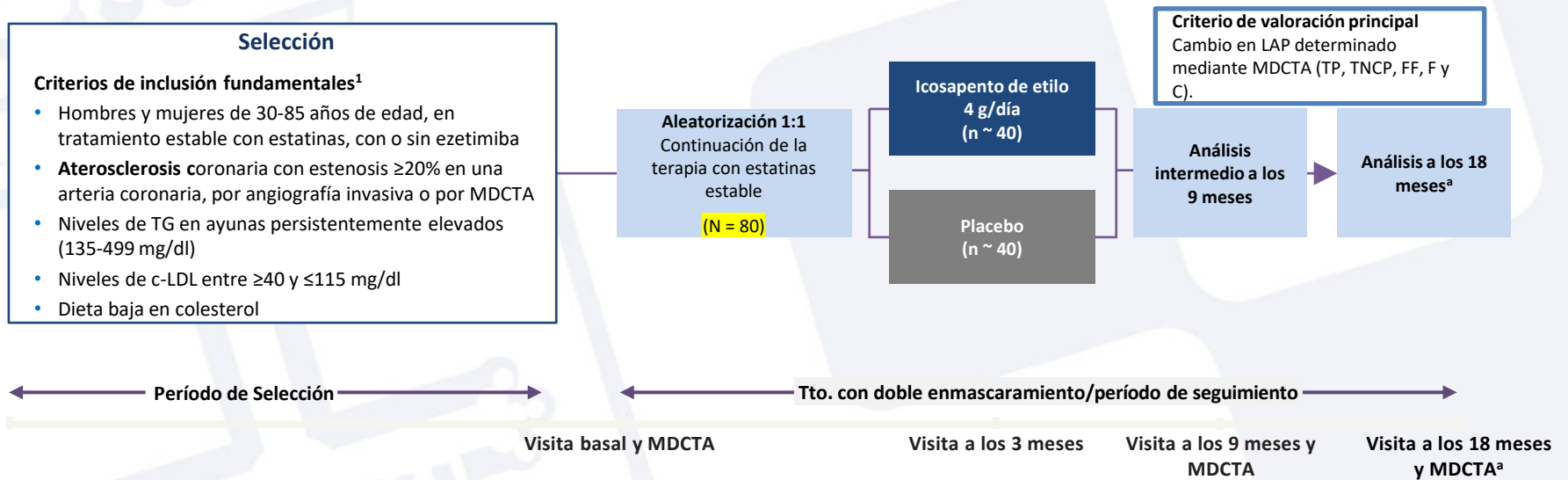


Los resultados fueron estadísticamente significativos al llegar a ~4 años.

EVAPORATE

Diseño del estudio^{1,2}

Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (NCT02926027)



Tipo de estudio: doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo¹

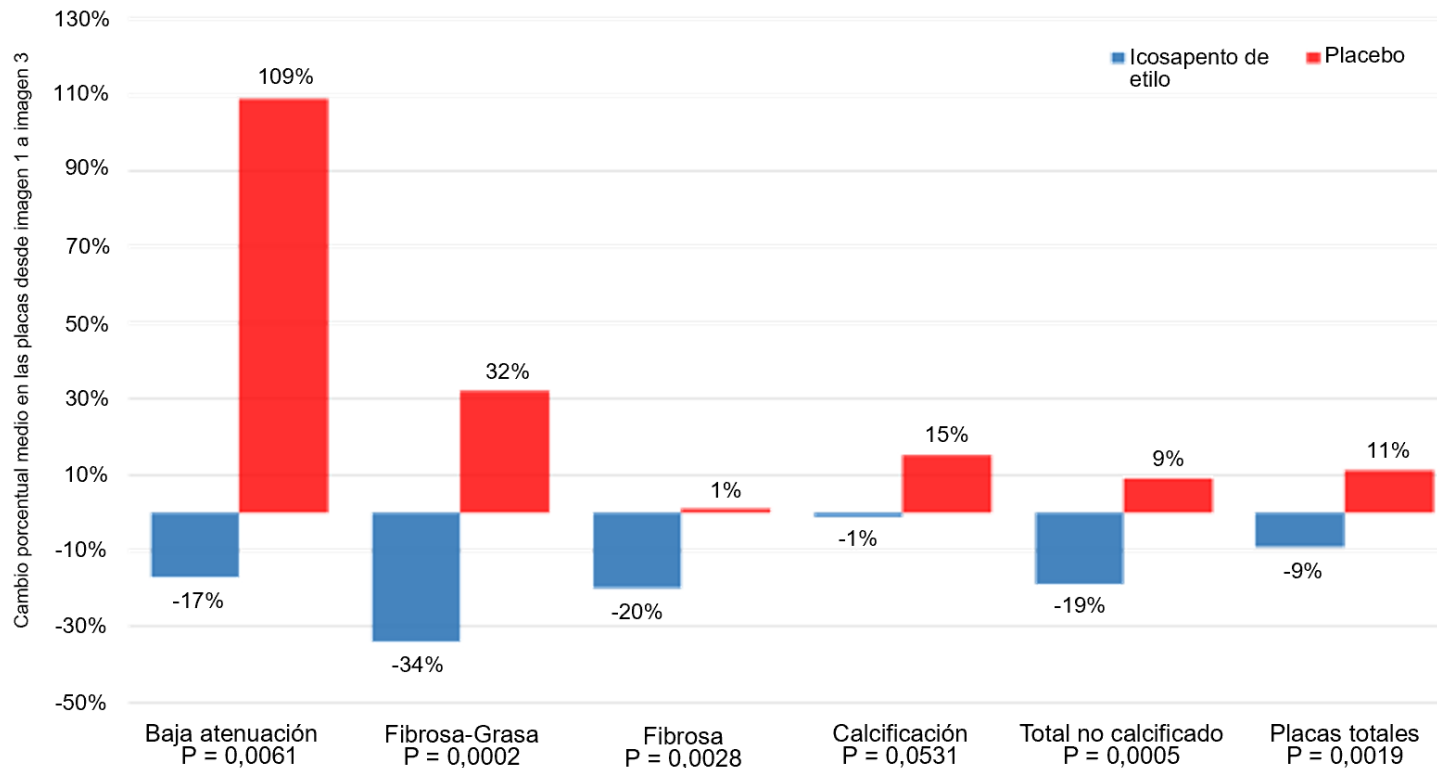
Objetivo del estudio: El objetivo del estudio EVAPORATE fue evaluar los efectos de la administración de 4g de icosapento de etilo al día como tratamiento añadido a la dieta y la terapia con estatinas en pacientes con niveles altos de TG en ayunas y volúmenes de la placa en la angiografía coronaria con tomografía computarizada a lo largo de 18 meses de tratamiento.¹

^aSi no se consigue la eficacia a los 9 meses, determinada por el Comité de supervisión y seguimiento de los datos de seguridad y un estadístico, los pacientes serán objeto de seguimiento durante 9 meses adicionales, a fin de comprobar la progresión del volumen de la placa de baja atenuación mediante MDCTA. A los 9 meses, si se alcanza un valor de P de ≤ 0.006 , el estudio finalizará, pues se habrá alcanzado el límite de eficacia.

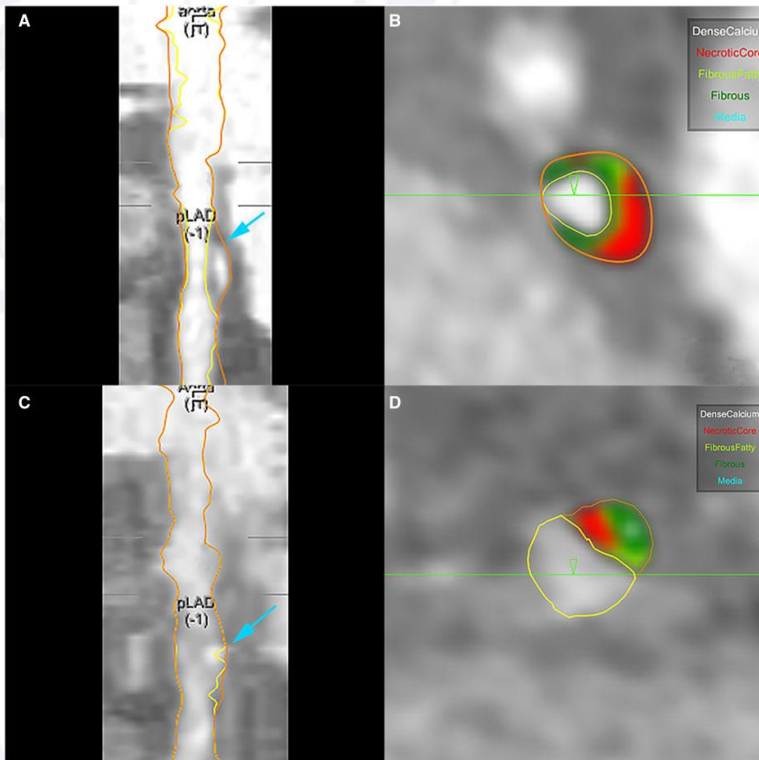
C, placa calcificada; F, placa fibrosa; FF, placa fibrograsa; LAP, placa de baja atenuación; c-LDL, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; MDCTA, angiografía tomográfica computarizada multidetector; TNCP, placas no calcificadas totales; TP, placas totales; TG: triglicéridos

1. Budoff M, et al. *Eur Heart J.* 2020;41(40):3925-3932 2. Budoff M, et al. *Clin Cardiol.* 2018;41(1):13-19.

EVAPORATE - Cambio en la cantidad de placas en función del grupo de tratamiento



EVAPORATE



Paciente varón de 54 años de edad con antecedentes de diabetes, hipertensión arterial e hiperlipidemia, tratado con terapia óptima de estatinas. Se aleatoriza a icosapentato de etilo y es objeto de seguimiento durante 18 meses. Las Figuras (C y D) demuestran una regresión significativa de las **LAP (en rojo)** en comparación con la situación basal (A y B).

(A, B) Modelo de segmentación coronaria de la porción proximal descendente anterior y determinación cuantitativa de distintos tipos de placas en la situación basal.

(C, D) Modelo de segmentación coronaria del mismo segmento de la LAD proximal y determinación cuantitativa de distintos tipos de placas a los 18 meses de seguimiento.

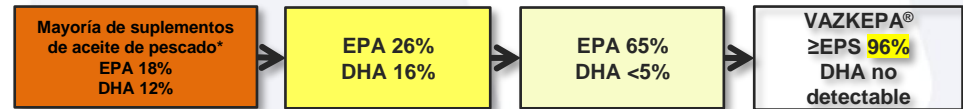
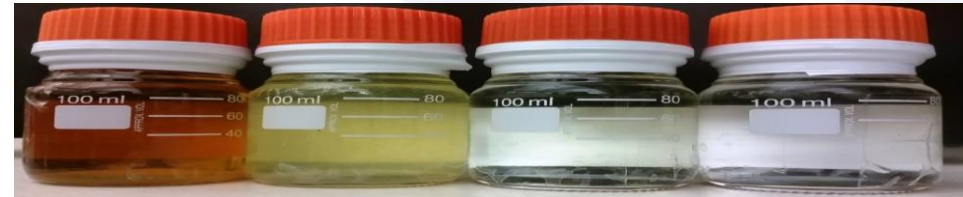
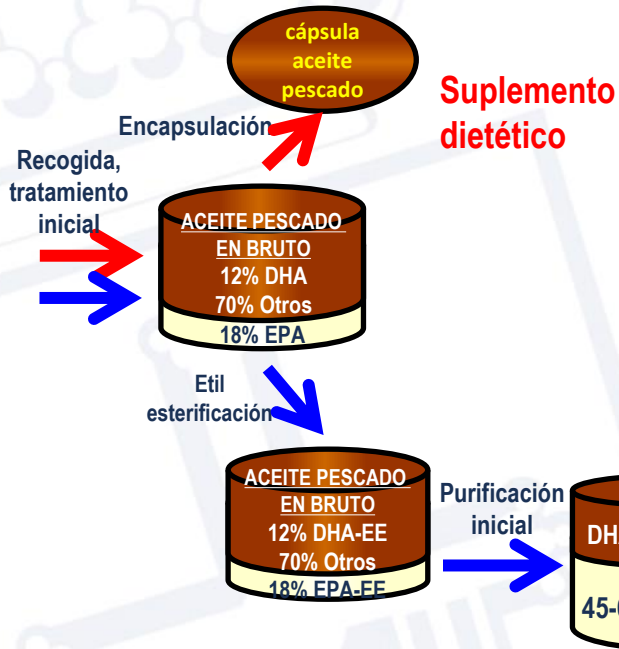
Densidad de calcio: blanco; placa con núcleo necrótico o baja atenuación: rojo; Fibrosa-grasa: verde claro; Fibrosa: verde oscuro.

LAP: placa de baja atenuación

**Y CÓMO
LO HACE?**



La fabricación del icosapento de etilo es clave



Prácticamente libre de hidrocarburos aromáticos o insaturados y de otras impurezas relacionadas
El aceite mineral mimetiza el color y la consistencia del IPE y es inodoro (un placebo aceptable)

DHA: ácido docosahexaenoico; EPA: ácido eicosapentaenoico; EE: etil ester; IPE: icosapento de etilo
*Basado en Fish Oil Capsules containing 18% EPA, 12% DHA, and 70% other undisclosed fatty acids.
Todos los porcentajes son concentraciones nominales basadas en la fuente de pescado.

Omega-3 Content	Trial Name	Sample Size	Study Population	MACE Endpoint Definition	RRR	NNT	CV Death RRR	All-Cause Death RRR
Purified EPA 4 g/day	REDUCE-IT ^{®1}	N=8,179	Patients with established ASCVD (aged ≥45) or type 2 DM and ≥1 CV risk factor (aged ≥50)	Primary endpoint: Composite of CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke, coronary revascularisation or unstable angina	25%	21	20%	NS
Purified EPA 1.8 g/day	JELIS ²	N=18,645	Hypercholesterolaemic patients with or without coronary artery disease	Primary endpoint: Composite of sudden cardiac death, fatal and non-fatal MI, unstable angina, angioplasty, stenting, or coronary artery bypass grafting	19%	143	NS	NS
EPA + DHA	RISK & PREVENTION ³	N=12,513	Patients with CV risk factors, clinical evidence of ASCVD, or any condition putting them at high CV risk	Primary endpoint: Composite of all-cause death, non-fatal MI, or non-fatal stroke	NS	–	NS	N/A
EPA + DHA	ORIGIN ⁴	N=12,611	Patients aged ≥50 with DM and history of MI, stroke or revascularisation	Secondary endpoint: Composite of CV death, non-fatal MI, or non-fatal stroke	NS	–	NS	NS
EPA + DHA	OMEGA ⁵	N=3,851	Adults admitted to the hospital for acute MI	Primary endpoint: Sudden cardiac death	NS	–	N/A	NS
EPA + DHA	ASCEND ⁶	N=15,480	Patients aged ≥40 with DM and no evidence of ASCVD	Primary endpoint: Composite of non-fatal MI, non-fatal stroke, TIA or CV death	NS	–	18%	NS
EPA + DHA	VITAL ⁷	N=25,871	Men aged ≥50 and women aged ≥55	Primary endpoint: Composite of CV death, MI or stroke	NS	–	NS	NS
EPA + DHA	STRENGTH ⁸	N=13,078	Adults at high risk for future CV events	Primary endpoint: Composite of CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke, coronary revascularisation or unstable angina requiring hospitalisation	NS	–	NS	NS

Mecanismos tras los beneficios CVs del IPE

Reducción de un 25% de la muerte CV, infarto de miocardio y de accidentes cerebrovasculares

Lípidos

- ↓TG **19,7%** (45 mg/dl)
- ApoB 9,7% (8 mg/dl)
- Reducción de los lípidos
- c-LDL **6,6%** (5 mg/dl)
- No-HDL-C 13% (15,5 mg/dl)

Trombosis

- Anti-trombótico
- Inhibición de la agregación plaquetaria

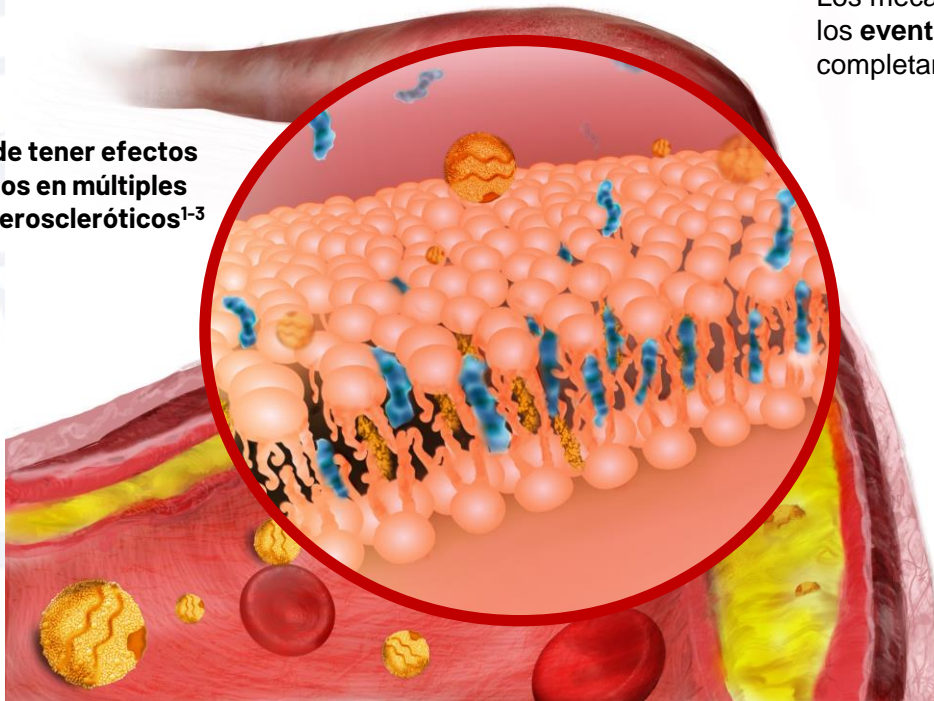
Inflamación

- Anti-inflamatorio
- ↓ **PCRas 40%** (0,9 mg/l)

Los beneficios de IPE en dosis altas exceden sus efectos hipolipemiantes¹⁻³

Los mecanismos de acción que contribuyen a la reducción de los **eventos** cardiovasculares con IPE no se conocen completamente, pero posiblemente son multifactoriales

El EPA puede tener efectos beneficiosos en múltiples procesos ateroscleróticos¹⁻³



Función endotelial^{1,2}

- ↑ Producción de NO
- ↑ Vasodilatación dependiente del endotelio
- ↓ Especies reactivas de oxígeno

Efectos antiinflamatorios³

- ↓ Eicosanoides y citocinas proinflamatorias
- ↓ Reclutamiento de células inflamatorias

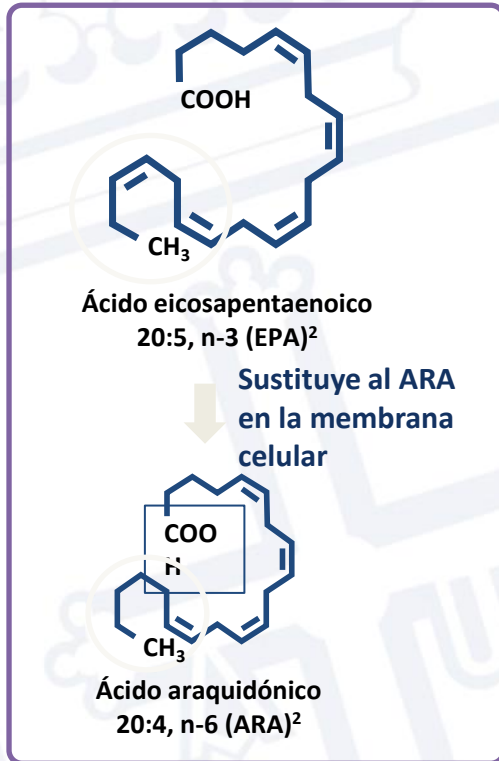
Estabilidad de las placas³

- ↓ Formación, progresión y ruptura de las placas
- ↓ Trombosis
- ↓ Activación plaquetaria
- ↑ Espesor de la capa fibrosa

IPE, icosapento de etilo; EPA, ácido eicosapentaenoico; ON: óxido nítrico

1. Mason RP. *Curr Atherosclero Rep.* 2019;21(1):2; 2. Ganda OP et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(3):330-343; 3. Borow KM et al. *Atherosclerosis.* 2015;242(1):357-366.

IPE: Química y estructura



Estructura única¹:

- El EPA se designa como 20:5, n-3, lo cual indica que es un ácido graso de 20 carbonos que contiene 5 dobles enlaces, con el primer doble enlace situado en el tercer átomo de carbono del extremo distal de la cola del ácido graso.

Consecuencias biológicas importantes de esta estructura única¹:

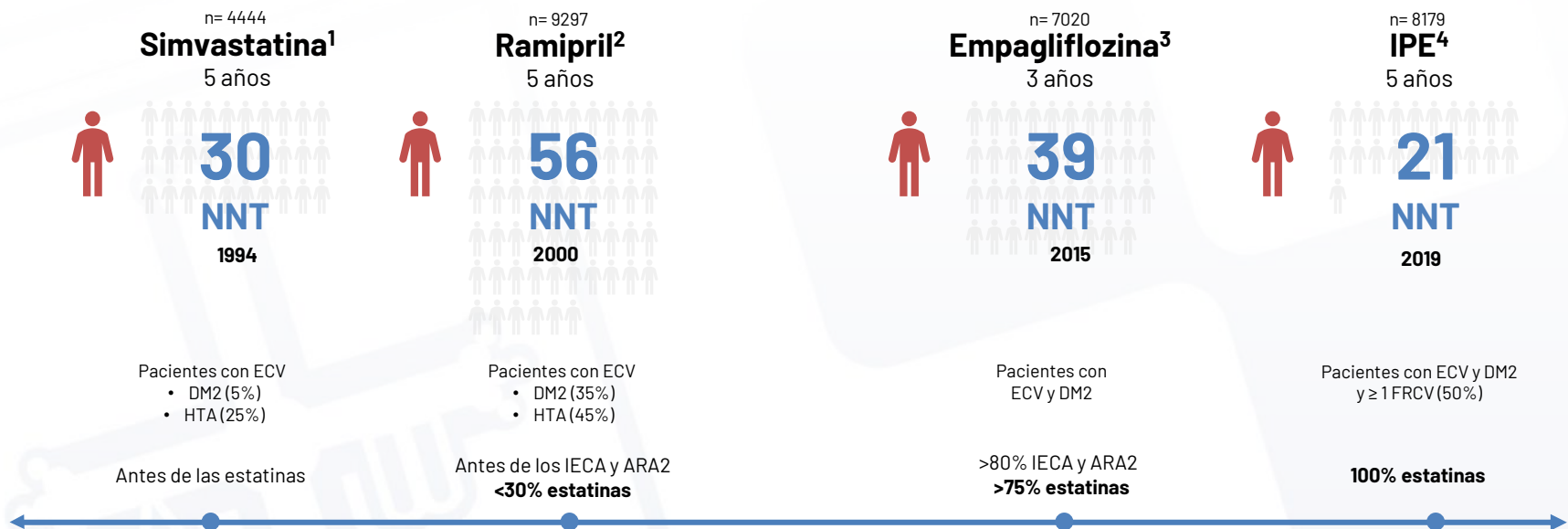
- Al **reemplazar al ácido araquidónico (ARA; 20:4, n-6), un ácido graso** omega-6 de la capa de fosfolípidos de la membrana, **el EPA puede alterar las propiedades físicas de las membranas celulares.**
- **El metabolismo del EPA da lugar a mediadores antiinflamatorios y antitrombóticos**, a diferencia de los factores proinflamatorios que tienden a producirse a partir del ARA.

Adaptado de Jump DB et al. *J Lipid Res.* 2012;53(12):2525-2545.

ARA: ácido araquidónico; EPA: ácido eicosapentaenoico; IPE: icosapento de etilo.

1. Brinton EA, et al. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):23; 2. Jump DB et al. *J Lipid Res.* 2012;53(12):2525-2545.

NÚMERO DE PACIENTES QUE ES NECESARIO TRATAR PARA EVITAR UN EVENTO EN PACIENTES CON RIESGO CARDIOVASCULAR ELEVADO¹⁻⁴



ARA2: antagonistas de los receptores de angiotensina; ECV: enfermedad cardiovascular; DM2: diabetes mellitus 2; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IPE: icosapento de etilo; NNT: número de pacientes que es necesario tratar.

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383-9. 2. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators; Yusuf S, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53. 3. Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. 4. Bhatt DL, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22.

Graphical Abstract Icosapent ethyl (IPE) for hypertriglyceridaemia—what are the pros and cons? In this graphical abstract, we ...

Icosapent ethyl for hypertriglyceridaemia: Pros and Cons



Pros

Reduction in MACE

Reduction in CV mortality

Cost-effectiveness



Cons

Higher rates of atrial fibrillation or flutter primarily in patients with prior history

Slight increase in primarily minor bleeding

Pill burden may be difficult for some patients

Results of clinical trials exploring the role of IPE on CV outcomes in patients with hypertriglyceridaemia

- | | | | | |
|---|-------------|---|----------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 1 | JELIS | ➔ | 19% reduction in major coronary events with IPE + statin vs statin alone | (P = 0.011) |
| 2 | REDUCE-IT | ➔ | 25% reduction in major adverse CV events with IPE + statin vs statin alone | (P < 0.0001) |
| 3 | RESPECT-EPA | ➔ | 21% reduction in CV events with IPE + statin vs statin alone | (P = 0.055) |

The verdict



Every decision to initiate new medication should be discussed as part of a shared decision-making effort with the patient, including a comprehensive discussion on risks and benefits

Mounting evidence from randomized clinical trials supports the use of IPE in the treatment of patients with hypertriglyceridaemia

In all, the risks of IPE are few and the benefits are substantial

Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia. Guías de Dislipemia 2019 (ESC/EAS)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el tratamiento con estatinas como fármacos de primera elección para reducir el riesgo de ECV de los pacientes con riesgo alto e hipertrigliceridemia (TG > 2,3 mmol/l [> 200 mg/dl]) ³⁵⁵	I	B
Se debe considerar el tratamiento con PUFA n-3 (2x2 g/día etilo de icosapento) en combinación con estatinas en pacientes con riesgo alto (o superior) que tengan los TG en 1,5-5,6 mmol/l (135-499 mg/dl) a pesar del tratamiento con estatinas ¹⁹⁴	IIa	B
En prevención primaria, se puede considerar el tratamiento con fenofibrato o bezafibrato en combinación con estatinas para pacientes que cumplan el objetivo de cLDL y tengan una concentración de TG > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl) ^{305-307,356}	IIb	B
Para pacientes con riesgo alto que cumplan el objetivo de cLDL y tengan una concentración de TG > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl), se puede considerar el tratamiento con fenofibrato o bezafibrato en combinación con estatinas ^{305-307,356}	IIb	C



c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; PUFA: ácidos grasos poliinsaturados; TG: triglicéridos.; EAS, European Atherosclerosis Society; ESC, European Society of Cardiology

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. Revista Española de Cardiología. Volume 73, Issue 5, May 2020, Pages 403.e1-403.e70

Vazkepa[®] (icosapento de etilo) - Indicación de aprobación de la EMA

Vazkepa está indicado para **reducir el riesgo de eventos cardiovasculares** en pacientes adultos tratados con estatinas, con riesgo cardiovascular alto y con triglicéridos altos (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) y

- una enfermedad cardiovascular diagnosticada, o
- diabetes y, al menos, otro factor de riesgo cardiovascular.

VAZKEPA® (ICOSAPENTO DE ETILO) YA ESTÁ DISPONIBLE¹

El reembolso de Vazkepa® con cargo a los fondos del SNS ha sido aprobado con reserva singular consistente en la necesidad de **visado de inspección**, de acuerdo con lo establecido en el artículo 92 de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios y en el Real Decreto 618/2017.

INDICACIÓN Y CONDICIONES DEL VISADO DE INSPECCIÓN

“Para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes adultos con diagnóstico de enfermedad arteriosclerótica y con un riesgo alto de eventos cardiovasculares, con tratamiento optimizado y valores de C-LDL de entre > 40 mg/dL y ≤ 100 mg/dL y en los que los valores de TG persisten elevados (> 150 mg/dl) a pesar del tratamiento con estatinas +/- otros hipolipemiantes a dosis máximas toleradas”

Se define la enfermedad arteriosclerótica como:

- Síndrome coronario agudo (como infarto de miocardio o angina inestable) necesitando hospitalización o
- Procedimientos de revascularización coronaria u otras arterias, o
- Enfermedad coronaria crónica, o
- ACV isquémico, o
- Enfermedad arterial periférica

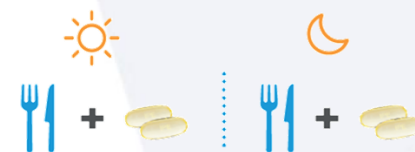
DISPONIBLE CON
FINANCIACIÓN DEL
SNS DESDE EL
1 DE SEP
2023



POSOLOGÍA

**DOS CÁPSULAS
DOS VECES AL DÍA¹**

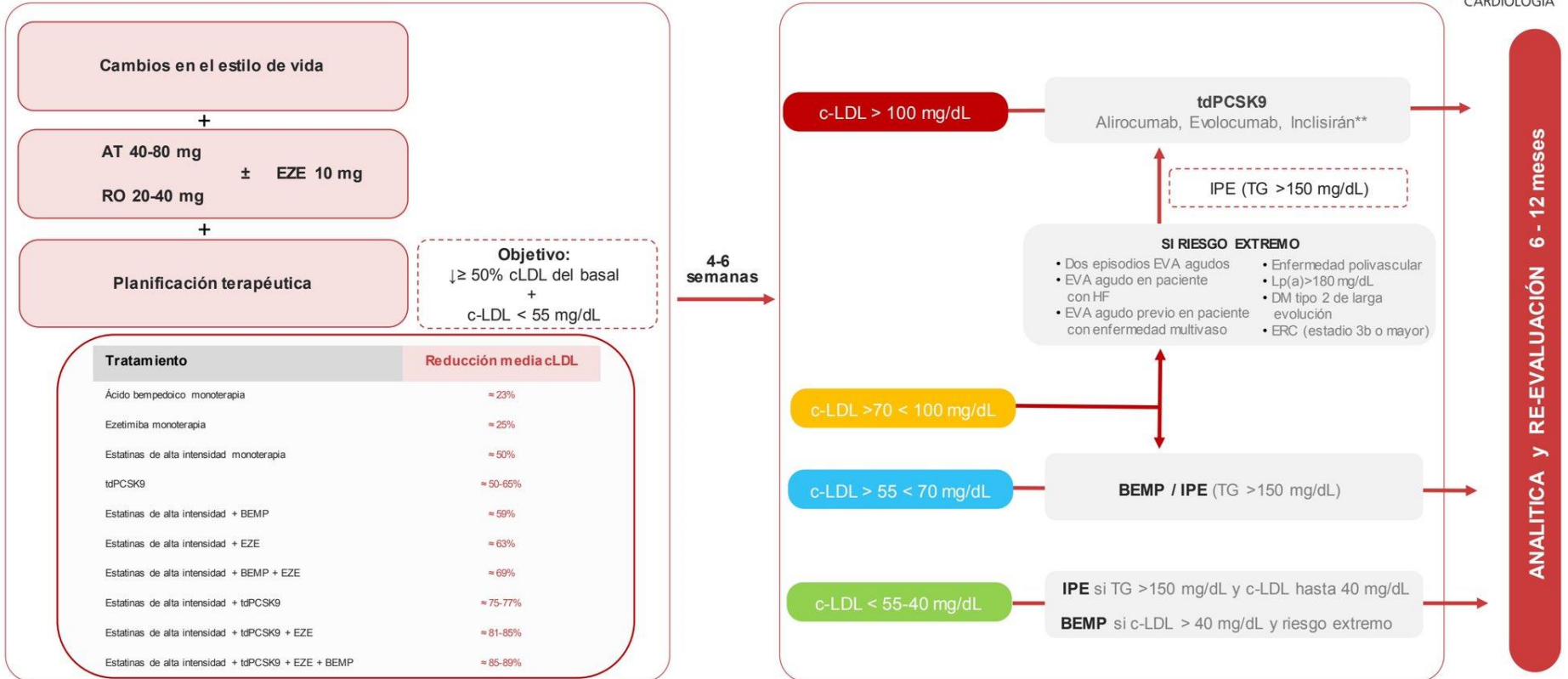
(Durante o después del
desayuno y cena)



4 g/día

PACIENTE CON DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD VASCULAR ATEROSCLERÓTICA

EVA*



*EVA: enfermedad vascular aterosclerótica documentada por clínica o técnicas de imagen inequívocas; o enfermedad aterosclerótica arterial subclínica.

**Pendiente estudio de reducción eventos CV

AT 40-80: atorvastatina 40 mg hasta 80 mg v ía oral cada 24 horas; **RO 20-40:** rosuvastatina 20 hasta 40 mg v ía oral cada 24 horas; **EZE:** ezetimiba; **BEMP:** ácido bempedoico; **IPE:** icosapento de etilo; **tdPCSK9:** terapias dirigidas a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; **c-LDL:** lipoproteínas de baja densidad; **TG:** triglicéridos; **DMT:** dosis máxima tolerada; **DM:** diabetes mellitus; **ERC:** enfermedad renal crónica; **HF:** Hipercolesterolemia familiar