

# ICOSAPENTO DE ETILO PARA LA REDUCCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON HIPERTRIGLICERIDEMIA PERSISTENTE

González Escribano M<sup>a</sup> C. Notario Dongil C  
Farmacia Hospitalaria. GAI Alcázar de San Juan

*Diferentes estudios epidemiológicos, que han mostrado un incremento del riesgo cardiovascular (CV) asociado a niveles altos de triglicéridos, y bajos de C-HDL, incluso en pacientes tratados con estatinas, han fundamentado la utilización de diferentes medicamentos con capacidad para modificar estas fracciones lipídicas. Los resultados de estos tratamientos no han sido consistentes. En este contexto el icosapento de etilo, un ácido graso omega-3 purificado a altas dosis, ha sido autorizado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo con hipertrigliceridemia moderada TG >150 mg/dL tratados con estatinas. En la presente hoja de evaluación se recogen los aspectos más relevantes del fármaco, como son su eficacia, con incertidumbres importantes por las limitaciones del estudio que dio lugar a su aprobación, y su seguridad, con riesgos que exigen la evaluación individualizada y el seguimiento de los tratamientos.*

## TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA COMO FACTOR ASOCIADO A RIESGO CARDIOVASCULAR

Estudios epidemiológicos y metaanálisis han mostrado que altos niveles de TG y bajos de C-HDL se relacionan con incremento del riesgo CV. Este **riesgo** aumentado persiste a pesar de la terapia con estatinas. Para reducir este riesgo, en pacientes con hipertrigliceridemia moderada se ha estudiado el uso de fibratos y ácidos grasos omega-3 cuyo efecto más prominente es la reducción de TG.

En revisiones Cochrane<sup>1</sup> se ha estudiado el uso de **fibratos** tanto en prevención primaria como secundaria, con beneficios en prevención de eventos cardiovasculares, pero sin efecto sobre la mortalidad. En el caso de prevención secundaria, aunque estudios en pacientes con enfermedad coronaria mostraron beneficios relevantes, como el VA-HIT con gemfibrozilo (RR 0,78 [0,68-90]), y en conjunto los fibratos muestran beneficio en la prevención de infartos (RR 0,86 [0,80-93]), los resultados no son consistentes, y en todo caso los beneficios se observaron en estudios en pacientes no tratados con estatinas. En este sentido, los resultados del estudio PROMINENT<sup>2</sup> con un nuevo fibrato, no han mostrado efecto en la reducción del riesgo CV en aquellos pacientes tratados con estatinas y bajos niveles de C-LDL.

Respecto a los **ácidos grasos omega-3** (eicosapentaenoico [EPA] y docohexanoico [DHA]), una revisión Cochrane<sup>3</sup> actualizada en 2020, concluye que probablemente tienen poco o ningún beneficio en la mortalidad y en la prevención de eventos cardiovasculares, ictus o arritmias. No obstante, en esta última actualización, que incluye los datos del estudio REDUCE-IT con icosapento de etilo (4 g/día de EPA purificado), contempla con baja certidumbre, un posible beneficio, que aumenta con la dosis, en la prevención de eventos y mortalidad por enfermedad coronaria.

## EL ICOSAPENTO DE ETILO: UN ÁCIDO GRASO OMEGA-3 PURIFICADO<sup>4</sup>

El icosapento de etilo es un éster etílico del ácido graso omega-3 (EPA) altamente purificado y estable. Los mecanismos de acción por los que esta molécula contribuye a la reducción de los eventos CV probablemente sean multifactoriales, pero aún no se conocen con exactitud. Se han sugerido como posibles mecanismos: reducción de las lipoproteínas ricas en TG, acción antiinflamatoria y antioxidante, disminución de acúmulos de macrófagos, mejora de la función endotelial, aumento del grosor/estabilidad de la capa fibrosa o efectos antiagregantes.

## EFICACIA: UN ÚNICO ESTUDIO, MUCHAS INCERTIDUMBRES

A continuación, en las **tabla 1 y 2**, se resumen las características y principales datos de eficacia del icosapento de etilo, obtenidos del único estudio disponible: REDUCE-IT<sup>5</sup>. Se trata de un ensayo de fase IIIb, aleatorizado y controlado con un placebo de aceite mineral. La estratificación se realizó según el riesgo CV en dos cohortes: prevención 1<sup>a</sup> y prevención 2<sup>a</sup> (70,7%).

**Tabla 1. Características estudio REDUCE-IT**

<b>Criterios de inclusión</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- TG ayunas <math>\geq 135</math> mg/dL y <math>&lt; 500</math> mg/dl.</li><li>- C-LDL <math>&gt; 40</math> mg/dl y <math>\leq 100</math> mg/dL y terapia estable con estatinas durante al menos 4 semanas.</li></ul> <p>Se establecieron dos cohortes:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Cohorte de prevención 2<sup>a</sup></b>: pacientes con <math>\geq 45</math> años y enfermedad CV establecida.</li><li>- <b>Cohorte de prevención 1<sup>a</sup></b>: pacientes con <math>\geq 50</math> años con DM y al menos un factor de riesgo CV (tabaquismo, hipertensión arterial, micro o macroalbuminuria, niveles elevados de proteína C reactiva de alta sensibilidad, valores bajos de C-HDL, retinopatía).</li></ul>
<b>Criterios de exclusión</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Insuficiencia cardiaca grave (clase IV de la <i>New York Heart Association</i>).</li><li>- Enfermedad hepática grave activa.</li><li>- HbA1c <math>&gt; 10\%</math>, hipertensión mal controlada.</li><li>- Aclaramiento de creatinina (CICr) <math>&lt; 30</math> ml/min.</li><li>- Cualquier enfermedad potencialmente mortal que diera lugar a la muerte en los 2 años siguientes.</li><li>- Pacientes con intervención coronaria programada.</li><li>- Pacientes en tratamiento con inhibidores de PCSK9.</li></ul>
<b>Eficacia</b>	<p><u>Variable principal combinada</u> de muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IM) o ictus no mortal, revascularización coronaria o angina inestable en un análisis del tiempo transcurrido hasta el evento.</p>

**Tabla 2. Resultados del estudio REDUCE-IT**

	Icosapento de etilo (N=4.089), n (%)	Placebo (N=4.090), n (%)	HR (IC 95%)	Valor p
<b>MACE-5</b>	705 (17.2%)	901 (22.0%)	0.75 (0.68-0.83)	<0.0001
<i>Componentes de la variable principal compuesta</i>				
Muerte CV	174 (4.3%)	213 (5.2%)	0.80 (0.66-0.98)	0.03
IM no mortal	237 (5.8%)	332 (8.1%)	0.70 (0.59-0.82)	<0.0001
Ictus no mortal	85 (2.1%)	118 (2.9%)	0.71 (0.54-0.94)	0.01
Revascularización coronaria	376 (9.2%)	544 (13.3%)	0.66 (0.58-0.76)	<0.0001
Hospitalización por angina inestable	108 (2.6%)	157 (3.8%)	0.68 (0.53-0.87)	0.002

Icosapento etilo ha demostrado una reducción frente a placebo (aceite mineral) en la incidencia de la variable principal combinada de eventos CV mayores (muerte CV, IM no mortal, ictus no mortal, revascularización coronaria y angina inestable que requiere hospitalización de urgencia). A pesar de este hecho, cabe destacar las numerosas **limitaciones metodológicas**<sup>6</sup> encontradas en el estudio pivotal e **incertidumbres** en los resultados que se recogen tanto en el IPT como en los informes de las agencias evaluadoras.

- a) **Inconsistencia con los resultados negativos de otros estudios con ácidos grasos omega-3.** NICE<sup>7</sup> destaca la incertidumbre que genera en particular los resultados negativos del estudio STRENGTH con 4 g/día de una mezcla de EPA y DHA frente a un placebo con aceite de maíz, y considera incierto el mecanismo de acción que puede ser responsable del beneficio.

Se ha tratado de apoyar los resultados del REDUCE con los de estudios en población japonesa, únicamente con EPA (sin DHA), como el JELIS y el reciente RESPECT-EPA<sup>8</sup>, aunque con enfoques diferentes. El primero de ellos, se realizó sin los estándares actuales de utilización de estatinas en prevención. Los resultados del RESPECT-EPA, publicados como comunicación en un congreso en 2022, mostraron diferencias significativas (sólo en variable secundaria) tras 6 años de seguimiento en pacientes con enfermedad arterial coronaria y bajo ratio EPA/ácido araquidónico. Destaca la mínima diferencia de la variable primaria de eventos cardiovasculares a los 4 años (casi idéntica en los 2 grupos) y el elevado riesgo de sesgo por el diseño abierto (no enmascarado) del estudio, la alta tasa de discontinuaciones y las violaciones en el protocolo<sup>9,10</sup>.

- b) **Utilización de placebo no inerte.** Los pacientes tratados con placebo (aceite mineral) empeoran parámetros lipídicos y biomarcadores de la inflamación. Si se comparan los datos con los del estudio STRENGTH<sup>11</sup> se observa que, si bien la reducción de TG es similar en los pacientes tratados de ambos estudios, los pacientes del grupo placebo tratados con aceite mineral (REDUCE-IT) aumentan los niveles de TG, C-LDL, Apo-B y hsCRP, mientras que en los tratados con aceite de maíz (STRENGTH) todos los parámetros se reducen. Se ha sugerido que este efecto puede estar mediado por la reducción de la absorción de estatinas. Existe una importante controversia sobre esta cuestión en publicaciones. Tanto el IPT como NICE, señalan la incertidumbre, pero consideran que la magnitud del efecto negativo del placebo es menor que el beneficio observado. Las agencias de evaluación francesa (HAS)<sup>12</sup> y alemana (IQWiG)<sup>13</sup> consideran que la incertidumbre no permite demostrar que el tratamiento aporte un beneficio.
- c) **Baja validez externa del estudio que dificulta su extrapolación a la práctica habitual.** Más del 50% de los pacientes inicialmente reclutados fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión, por lo que hablamos de una población muy seleccionada. No existen datos de eficacia y seguridad en pacientes con insuficiencia renal o hepática graves. La intensidad del tratamiento hipolipemiante basal no fue muy alta. No existen datos comparativos frente a otras estrategias terapéuticas.

- **Fibrilación auricular y flutter**

Los pacientes que recibieron icosapento de etilo mostraron un mayor número de eventos de fibrilación auricular o flutter (5,8% vs 3,9%). Asimismo, los episodios que requirieron  $\geq 24$  horas de hospitalización también fueron más frecuentes.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha publicado recientemente una nota informativa de seguridad en relación a los medicamentos que contienen ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3. En ella se indica que, en la que revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, se destaca un aumento del riesgo de fibrilación auricular dosis-dependiente en pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas o factores de riesgo cardiovascular tratados con medicamentos de ésteres etílicos de ácidos omega-3 en comparación con placebo. Además, el riesgo observado de fibrilación auricular es mayor con una dosis de 4 g/día, que es la posología descrita en ficha técnica para el icosapento de etilo<sup>15</sup>.

- **Hemorragias**

Se detectó una mayor incidencia de episodios de sangrados (11,8%) en pacientes tratados con icosapento de etilo frente a los que se les administró placebo (9,9%), diferencia además estadísticamente significativa. Los episodios de mayor frecuencia fueron hemorragia gastrointestinal (3,1%), seguido de contusión (2,5%), hematuria (1,9%) y epistaxis (1,5%). Las diferencias en la incidencia de eventos hemorrágicos graves (2,7% vs. 2,1%) no alcanzaron significación estadística.

Conforme ficha técnica, los pacientes que toman icosapento de etilo junto con antitrombóticos, es decir, antiagregantes plaquetarios, incluido el ácido acetilsalicílico, y/o anticoagulantes, pueden tener un mayor riesgo de sufrir hemorragias y deben ser monitorizados de manera periódica

- **Otros efectos adversos**

Otros eventos adversos identificados como *frecuentes* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) se describen a continuación: Gota, estreñimiento, eructos, exantema, artromialgia y edema periférico.

Icosapento de etilo se obtiene del aceite de pescado y se desconoce del potencial de reacciones alérgicas en pacientes con alergia al pescado y/o marisco. Se debe usar con precaución en estos pacientes, así como informarles a aquellos con hipersensibilidad conocida al pescado o marisco.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA: ÚLTIMO ESCALÓN TRAS TERAPIA OPTIMIZADA EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

Icosapento de etilo ha sido **financiado, de forma restrictiva por su elevado coste**, para reducir el riesgo de eventos CV en pacientes adultos con diagnóstico de **enfermedad aterosclerótica** (síndrome coronario agudo, procedimientos de revascularización coronaria u otras arterias, enfermedad coronaria crónica, ACV isquémico o enfermedad arterial periférica) que cumplan las siguientes condiciones<sup>16</sup>:

- **Riesgo alto** de eventos cardiovasculares.
- **Tratamiento optimizado** y valores de **C-LDL entre 40-100 mg/dL**
- **TG persisten elevados** ( $>150$  mg/dL) a pesar del tratamiento con estatinas +/- otros hipolipemiantes a dosis máximas toleradas.

La eficacia del icosapento de etilo ha sido demostrada en un solo estudio pivotal (REDUCE-IT), un estudio con limitaciones metodológicas, realizado en pacientes muy seleccionados, que genera importantes incertidumbres. Además, no es posible establecer el beneficio de icosapento de etilo respecto a otros fármacos como estatinas o fibratos ya que no existen comparaciones directas entre los mismos.

Conforme al beneficio registrado en este estudio, diferentes guías, incluyendo NICE<sup>6</sup>, lo han considerado como una opción terapéutica para la prevención cardiovascular en pacientes de alto riesgo. La ACC, en su consenso de expertos, posiciona al medicamento en pacientes con enfermedad aterosclerótica que presente **hipertrigliceridemia persistente** (150-499 mg/dL) medida en ayunas después de 4-12 semanas de intervenciones sobre dieta y el estilo de vida (muy efectivas para reducir niveles), de descartar causas secundarias, de optimizar el control glucémico, y de dosis máximas toleradas estables de estatinas<sup>17</sup>.

El IPT<sup>3</sup> añade a lo anterior, que solo debe utilizarse tras una **valoración detallada e individualizada** de los potenciales beneficios (identificación de pacientes con alto o muy alto RCV) y riesgos asociados al medicamento (mayor incidencia de hemorragia y fibrilación auricular). Hay que tener en cuenta que todos estos riesgos aumentan con la edad y con el tratamiento antitrombótico.

Por último, se desconoce la duración del tratamiento así como los parámetros a utilizar para el seguimiento de los pacientes. Se trata de un tratamiento no finito, cuya posología podría suponer un inconveniente ya que se deben administrar dos comprimidos cada 12 horas. Esto sumado al resto de arsenal terapéutico del paciente con enfermedad cardiovascular establecida, podría comprometer la **adherencia** al tratamiento.

## CONCLUSIONES

- Icosapento etilo ha demostrado una reducción frente a placebo (aceite mineral) en la incidencia de la variable principal combinada de eventos CV mayores.
- No obstante, la evidencia del estudio pivotal presenta una serie de limitaciones que generan incertidumbre sobre el beneficio, como son la inconsistencia con los resultados de otros estudios, el efecto negativo del placebo, y el elevado número de pacientes excluidos del ensayo. Es por esto necesario la realización de más estudios complementarios.
- Existe una ausencia de estudios comparativos frente a otras alternativas disponibles, lo que dificulta su posicionamiento en la terapéutica.
- En cuanto a la seguridad, cabe destacar una mayor incidencia de efectos adversos como hemorragias, arritmias supra ventriculares y trastornos de la conducción cardíaca. Este riesgo se incrementa además con la edad, por lo que es necesario una adecuada selección de pacientes previa a la instauración del tratamiento más adecuado, además de una estrecha monitorización a través de electrocardiograma y evaluación del riesgo hemorrágico.
- Icosapento de etilo podría situarse como tratamiento de segunda línea con un alto o muy alto riesgo CV y valores de TG >150 mg/del a pesar de recibir tratamiento optimizado con esta tinas. Se ha financiado únicamente en pacientes con enfermedad aterosclerótica.

1. Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 25;2015(10):CD009580. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009580.pub2/full/es>
2. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med.* 2022 Nov 24;387(21):1923-1934. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36342113/>
3. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Feb 29;3(3):CD003177. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003177.pub5/full/es>
4. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Icosapento de etilo (Vazkepa®). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-118-2023-Vazkepa-icosapent.pdf>
5. 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 Jan 3;380(1):11-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415628/>
6. European Public Assessment Report (EPAR) on Vazkepa. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vazkepa>
7. Icosapent ethyl with statin therapy for reducing the risk of cardiovascular events in people with raised triglycerides. NICE (2022). TA 805. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta805>
8. Nishizaki Y, Miyauchi K, Iwata H, Inoue T, Hirayama A, Kimura K, et al. Study protocol and baseline characteristics of Randomized trial for Evaluation in Secondary Prevention Efficacy of Combination Therapy-Statins and Eicosapentaenoic Acid: RESPECT-EPA, the combination of a randomized control trial and an observational biomarker study. *Am. Heart J.* 2023, 257, 1–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36372250/>
9. RESPECT-EPA: Highly Purified EPA Appears to Reduce Risks of CV Events in Japanese CAD Patients on Statins Nov 06, 2022 ACC News Story. Disponible en: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2022/11/01/22/00/sun-7pm-respect-epa-aha-2022>
10. RESPECT-EPA: Ensayo aleatorizado para evaluar la eficacia de la prevención secundaria del tratamiento combinado de estatina y ácido eicosapentaenoico. R3I: Enfoque en publicaciones seleccionadas de riesgo residual. Disponible en: <https://www.r3i.org/es/focus-123>
11. Bostrom JA, Beckman JA, Berger JS. Summoning STRENGTH to Question the Placebo in REDUCE-IT. *Circulation.* 2021 Aug 10. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054539>
12. Vazkepa (Icosapent ethyl). Opiniones sobre medicamentos (2022). Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3314513/fr/vazkepa-icosapent-ethyl](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3314513/fr/vazkepa-icosapent-ethyl)
13. QWIG. Icosapent ethyl (reduction of cardiovascular risk). Disponible en: [https://www.iqwig.de/download/a21-113\\_icosapent-ethyl\\_extract-of-dossier-assessment\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-113_icosapent-ethyl_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf)
14. Icosapento de etilo (vazkepa®). Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. Disponible en: [:: CIMA :: FICHA TECNICA VAZKEPA 998 MG CAPSULAS BLANDAS \(aemps.es\)](https://www.cima.aemps.es/FICHA_TECNICA_VAZKEPA_998_MG_CAPSULAS_BLANDAS_(aemps.es))
15. Ésteres etílicos de ácidos omega 3: riesgo de fibrilación auricular dependiente de la dosis. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-mensual-de-seguridad-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-octubre-de-2023/>
16. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>
17. 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 Aug 31; 78 (9) 960- 993. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34332805/>

**Comité de Redacción:** Arroyo Pineda V, Martí Gil CM, Martínez Cruz S, Muñoz Carreras MI, Tejada Cifuentes F, Notario Dongil C, Rubio Alonso L, Díaz-Cano Valenciano MJ, Moreno Charco E, Jiménez de Andrés E.

**Consejo Editorial:** Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.