

Icosapento de etilo en pacientes de alto riesgo vascular

Icosapent ethyl in patients at high vascular risk

Dr. Jorge O. Kriskovich

Médico especialista en cardiología y medicina del deporte. Jefe de Servicio de Cardiología del Ejercicio, Departamento de Prevención Cardiovascular (DEPRECAV), Instituto de Cardiología de Corrientes "Juana F. Cabral", Corrientes, Argentina

Resumen

La evidencia respalda firmemente el uso de icosapento de etilo (IPE) como una herramienta eficaz y segura en la prevención secundaria y, posiblemente, en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo vascular. Su capacidad para mejorar el perfil lipídico y potencialmente estabilizar la aterosclerosis coronaria lo convierte en un componente importante de la estrategia terapéutica en esta población de pacientes. Actualmente, el IPE está indicado como terapia complementaria al tratamiento con estatinas de máxima tolerancia para ayudar a reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria y angina inestable que requieren hospitalización en pacientes adultos con niveles de triglicéridos (TG) ≥ 150 mg/dl y enfermedad cardiovascular (ECV) o diabetes mellitus (DM) establecida con dos o más factores de riesgo de ECV adicionales. También se utiliza como terapia complementaria a la dieta para reducir la hipertrigliceridemia (≥ 500 mg/dl) y es el primer producto de aceite de pescado aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para reducir los eventos cardiovasculares en adultos, habiendo demostrado efectos beneficiosos adicionales en la progresión de la aterosclerosis coronaria y otros marcadores de riesgo cardiovascular. Si bien el tratamiento con IPE generalmente se tolera bien y tiene un perfil de seguridad muy bueno, se ha observado un incremento en la incidencia de fibrilación auricular, en especial en los pacientes con antecedentes de esta alteración. El análisis de rentabilidad de la incorporación de esta molécula al arsenal terapéutico resultó favorable en los EE. UU. Se requiere una evaluación individualizada de cada paciente, una consideración de costos con datos locales y preferencias del enfermo antes de iniciar el tratamiento con IPE.

PALABRAS CLAVE: icosapento de etilo, aterosclerosis, riesgo cardiovascular alto, hipertrigliceridemia

Abstract

Evidence strongly supports the use of icosapent ethyl (IE) as an effective and safe tool in secondary prevention and possibly primary prevention of cardiovascular events in high vascular risk patients. Its ability to improve the lipid profile and potentially stabilize coronary atherosclerosis makes it an important component of the therapeutic strategy in this patient population. Currently, IE is indicated as an adjunct therapy to maximally tolerated statin therapy to help reduce the risk of myocardial infarction, stroke, coronary revascularization, and unstable angina requiring hospitalization in adult patients with TG levels ≥ 150 mg/dl and established CVD or Diabetes with two or more additional CVD risk factors. It is also used as an adjunct therapy to diet to reduce hypertriglyceridemia (≥ 500 mg/dl) and is the first fish oil product approved by the FDA to reduce cardiovascular events in adults, having demonstrated additional beneficial effects on the progression of coronary atherosclerosis and other cardiovascular risk markers. Although IE is generally well tolerated and has a very good safety profile, an increased incidence of atrial fibrillation has been observed, especially in patients with a history of atrial fibrillation. The IE cost-effectiveness analysis was favorable in the USA. Individualized evaluation of each patient, consideration of costs with local data, and patient preferences are required before initiating treatment with IE.

KEYWORDS: icosapent ethyl, atherosclerosis, high cardiovascular risk, hypertriglyceridemia

INTRODUCCIÓN

El riesgo vascular (RV), caracterizado por la posibilidad de presentar eventos cardiovasculares adversos, sigue siendo una de las principales preocupaciones de salud pública a nivel mundial. A pesar de los avances significativos en la prevención

y el tratamiento, las tasas de morbimortalidad asociadas con las enfermedades cardiovasculares (ECV) continúan siendo sustanciales. En este contexto, la identificación y la gestión de los factores de RV se han convertido en un objetivo fundamental en la atención médica contemporánea. Los pacientes con alto RV, ya sea debido a antecedentes de ECV establecida o a la presencia de múltiples factores de riesgo, representan una población especialmente vulnerable que requiere

Recibido el 20 de mayo de 2024 – Aceptado el 24 mayo de 2024
El autor declara no tener conflictos de interés.

estrategias terapéuticas efectivas y seguras.¹ Una de las intervenciones farmacológicas que ha suscitado interés reciente es el uso de icosapento de etilo (IPE). Se trata de un éster etílico del ácido eicosapentaenoico (EPA), un ácido graso omega-3 con propiedades antiinflamatorias, antiaterogénicas y triglicéridémicas bien documentadas.

Esta revisión tuvo como objetivo examinar críticamente la evidencia clínica disponible sobre el uso de IPE en pacientes de alto RV. Se analizaron los mecanismos de acción, la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de este agente, con el fin de proporcionar una evaluación integral de su papel en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares en esta población de pacientes. Entender el lugar del IPE en la gestión del RV puede tener importantes repercusiones clínicas para la toma de decisiones terapéuticas y el diseño de estrategias de atención cardiovascular centradas en el paciente.

MECANISMO DE ACCIÓN

Su principal mecanismo de acción es la reducción de los niveles de triglicéridos (TG) plasmáticos. El EPA es un sustrato de la enzima acil-CoA sintetasa, que compete con ácidos grasos de cadena larga para su activación. Esto conduce a una disminución de la síntesis de TG hepáticos y, por lo tanto, a una reducción en los niveles de TG en sangre. Además de su efecto hipotriglicéridémico, el EPA también muestra propiedades antiinflamatorias. Se ha demostrado que reduce la expresión de citoquinas proinflamatorias y adhesión de leucocitos, lo que puede contribuir a la estabilización de las placas ateroscleróticas y a la prevención de eventos cardiovasculares.

También se ha demostrado (*in vitro*) mejora de la función endotelial, reducción de la agregación plaquetaria y modulación de la expresión de genes relacionados con el metabolismo lipídico y la inflamación.²

La reducción de la apolipoproteína B (apoB) en sangre que genera el IPE tiene repercusiones directas en la reducción del RV, ya que el potencial aterogénico de esta molécula está ampliamente demostrado y, de hecho, es un objetivo terapéutico.³

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

El IPE es una composición pura de EPA al 99.99%. La función del EPA incluye la reducción de la agregación plaquetaria, la vasodilatación, la antiproliferación, la estabilización de la placa y la reducción de la acción de los lípidos. El IPE se absorbe en los fosfolípidos de membrana y en las placas coronarias, y se cree que tiene efectos beneficiosos en el camino desde la formación de la placa hasta su ruptura.⁴ El EPA tiene una estructura química única que le permite cambiar las propiedades de las membranas celulares.⁵ El ácido graso de 20 carbonos contiene EPA en el que de otro modo estaría presente el ácido graso omega-6 ácido araquidónico (AA). Mientras que el AA tiende a producir formas proinflamatorias y protrombóticas, el EPA tiene el efecto contrario. Se propone que el aumento de la proporción EPA:AA aumenta los beneficios cardiovasculares, mientras que una proporción más baja de EPA:AA produce mayores riesgos de ECV. Así lo explican los mediadores asociados con el EPA y el AA. La prostaglandina E2 (PGE2), el leucotrieno B4 (LTB4) y el tromboxano A2 (TXA2) resultan del AA como precursor metabólico. El EPA, por otro lado, es un precursor de las resolvinas y compete con el AA por su inclusión en los fosfolípidos de la membrana, lo que causa una disminución de los efectos inflamatorios.⁶

- **Absorción:** después de la administración oral, el IPE se hidroliza rápidamente en el tracto gastrointestinal para liberar EPA libre, que luego se absorbe principalmente en el intestino delgado.
- **Distribución:** el EPA se incorpora a los fosfolípidos celulares y los TG, y se distribuye a través de la circulación sistémica hacia los tejidos periféricos y las células inflamatorias.
- **Metabolismo:** el EPA experimenta metabolismo en el hígado mediante betaoxidación y elongación, aunque en menor medida que otros ácidos grasos omega-3 como el ácido docosahexaenoico (DHA).
- **Eliminación:** los metabolitos de EPA se excretan principalmente en forma de CO₂ a través de la respiración y, en menor medida, en la orina.

ESTUDIOS CLÍNICOS RELEVANTES

El REDUCE-IT se diseñó para comparar las tasas de eventos isquémicos a 5 años entre participantes de alto riesgo que recibieron 2 g de IPE dos veces al día o placebo equivalente.^{7,8} Es el estudio fundamental (pivotal) de este agente en esta población. Incluyó a más de 8000 participantes adultos hipertriglicéridémicos tratados con estatinas, de edad ≥ 45 años con ECV establecida o de edad ≥ 50 años con DBT y al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. El 93% estaban tomando una estatina de intensidad moderada a alta al inicio del estudio. Esta investigación demostró una reducción significativa del riesgo relativo del 25% en el criterio de valoración compuesto de eventos cardiovasculares graves en el grupo tratado con IPE, en comparación con el placebo (*hazard ratio* [HR]: 0.75, intervalo de confianza del 95% [IC 95%: 0.68 a 0.83, $p < 0.001$), y un número necesario a tratar (NNT) de 21. Las mayores reducciones del riesgo relativo (RR) en el criterio de valoración compuesto primario fueron demostradas en los subgrupos que representaban edad < 65 años, TG iniciales ≥ 200 mg/dl, junto con colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) ≤ 35 mg/dl y proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCRhs) inicial ≤ 2 mg/l, como en los diferentes grupos de filtrado glomerular.⁹ Tuvo una duración media de seguimiento de aproximadamente 4.9 años. Esto permite una evaluación adecuada de los resultados a largo plazo, lo que es fundamental para ECV crónicas. Un subanálisis de lipoproteína(a) (Lp[a]) evidenció la relación de esta molécula con el incremento de la tasa de eventos vasculares, y el grupo tratado con IPE tuvo una reducción de la Lp(a), independientemente del valor inicial de esta, sin modificación significativa.¹⁰

El estudio EVAPORATE utilizó la tomografía de coherencia óptica para evaluar el efecto del IPE sobre la progresión de la aterosclerosis coronaria en pacientes con TG elevados y enfermedad coronaria estable. Se encontró que el IPE redujo significativamente la progresión de la placa coronaria, en comparación con el placebo.¹¹

El STRENGTH fue realizado principalmente con ácido graso omega-3 carboxílico. Este estudio proporcionó datos adicionales sobre la seguridad y eficacia del tratamiento con ácidos grasos omega-3 en pacientes con alto riesgo cardiovascular.¹²

El ANCHOR *Study* fue un ensayo clínico aleatorizado, de 12 semanas de duración, que evaluó la seguridad y eficacia del IPE en 702 pacientes de alto riesgo cardiovascular, y valores de TG entre 200 y 499 mg/dl y de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) entre 40 y 99 mg/dl, en tratamiento con estatinas. Los grupos fueron IPE 4 g/día o placebo. En los paciente con PCR > 2 mg/l hubo una reducción significativa de los TG (-20%; $p < 0.0001$), del colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (no HDLc) (-12.3%; $p < 0.0001$), del colesterol total (CT) (-11.1%; $p < 0.0001$), de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (-21.0%; $p < 0.0001$), de la apoB (-7.4%; $p = 0.0021$), de la apoCIII (-16%; $p < 0.0001$) y de la hsPCR (-17.9%; $p = 0.0213$).¹³

SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

En general, el IPE ha demostrado ser seguro en los ensayos clínicos y en estudios observacionales. Los eventos adversos reportados son, en su mayoría, leves a moderados y comparables a los observados en el grupo placebo. Los más comunes incluyen síntomas gastrointestinales como dispepsia, náuseas y diarrea, y suelen ser transitorios y autolimitados. Se ha observado que tomar el medicamento con alimentos puede ayudar a reducir la incidencia de estos efectos secundarios.⁷

A diferencia de otros agentes utilizados para reducir los TG, el IPE no ha demostrado un aumento significativo en los niveles de LDLc, lo que lo hace una opción atractiva en pacientes con hipertriglicéridemia y ECV.⁸

El metanálisis de Lombardi *et al.*¹⁴ mostró un incremento de la fibrilación auricular asociada con el uso de ácidos grasos omega-3; sin embargo, el análisis *post hoc* del REDUCE-IT¹⁵ demostró que este incremento se dio en la población con antecedentes de fibrilación auricular, mientras que los casos nuevos fueron solo del 0.6%.

Se debe tener precaución al administrar IPE en combinación con otros medicamentos que afecten la coagulación sanguínea, ya que puede aumentar el riesgo de sangrado. Se recomienda precaución particular en pacientes que toman anticoagulantes como la warfarina u otros agentes antiagregante plaquetarios.⁵

Consideraciones especiales

Embarazo y lactancia: no hay suficiente evidencia sobre la seguridad del IPE durante el embarazo y la lactancia. Se debe evaluar cuidadosamente el riesgo-beneficio antes de administrar este medicamento a embarazadas o mujeres en período de lactancia.

Insuficiencia hepática y renal: no se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Se recomienda precaución en estos grupos de pacientes y ajuste de dosis si es necesario.

Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Utilizando el enfoque GRADE, la calidad de la evidencia para el uso de IPE en pacientes de alto RV se consideraría alta debido al diseño robusto del estudio, el tamaño de la muestra significativo, la consistencia de los resultados, el seguimiento a largo plazo y los resultados clínicamente relevantes. Esto proporciona una base confiable para su uso en la práctica clínica.²

ANÁLISIS DE RENTABILIDAD

La rentabilidad del IPE se expresó como la relación costo-efectividad incremental (ICER, por su sigla en inglés) en costo por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganados con el uso de IPE, en comparación con la atención estándar, de acuerdo con datos del sistema de salud de EE. UU.¹⁶ El IPE se consideró altamente rentable si la ICER era inferior a 50 000 dólares por AVAC ganado, intermedio si estaba entre 50 000 dólares/AVAC y 150 000 dólares/AVAC, y de baja rentabilidad si superaba los 150 000 dólares. En diferentes modelos de simulación las probabilidades de que alcanzara estos umbrales fueron de 86.2%, 96.9% y 99.6%, respectivamente.

CONCLUSIONES

En los pacientes de alto y muy alto RV, si se realiza una prevención óptima y terapia farmacológica con estatinas y antiagregantes, aún persiste un elevado riesgo residual. En este contexto, la hipertrigliceridemia es un potente predictor de episodios cardiovasculares y solo el IPE ha demostrado reducir eventos clínicos junto al

volumen de la placa coronaria y de los marcadores de inflamación. Es por esto que se recomienda IPE 2 g dos veces al día.¹⁷ Si bien hay evidencia de costo-efectividad favorable en otros países, se necesitan estudios con datos locales para esta evaluación en nuestro contexto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arias, V, Lozada, A, Kriskovich Jure JO, Allende G, Olmedo M, Corral, P, Nogueira JP, et al. Manejo de Lípidos y Aterosclerosis 2020. Guía de Práctica Clínica. Comité de Lípidos y Aterosclerosis de la Federación Argentina de Cardiología (FAC). V. Arias et al / Rev Fed Arg Cardiol. 2021; 50 (Supl. 3 Manejo de lípidos y aterosclerosis 2020): 5-32.
2. Huston J, Schafner H, Cox A, Sperry A, Mcgee S, Lor P, et al. A Critical Review of Icosapent Ethyl in Cardiovascular Risk Reduction. American Journal of Cardiovascular Drugs (2023) 23:393–406. <https://doi.org/10.1007/s40256-023-00583-8>.
3. Nogueira JP, Vargas-Uricoechea H, Navarrete S. ¿Cómo mitigar el riesgo residual?: manejo de factores de riesgo, estrategia holística de abordaje del riesgo cardiovascular y objetivos de tratamiento diferentes a LDL (c-no-HDL, Lp(a), TG, apoB). Rev Colomb Cardiol. 2023;30(Supl 2).
4. 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 (London, England). 2007;369(9567):1090. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60527-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60527-3).
5. Brinton EA, Mason RP. Prescription omega-3 fatty acid products containing highly purified eicosapentaenoic acid (EPA). Lipids Health Dis. 2017;16:23. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0415-8>.
6. Nelson JR, Raskin S. The eicosapentaenoic acid:arachidonic acid ratio and its clinical utility in cardiovascular disease. Postgrad Med. 2019;131(4):268–77. <https://doi.org/10.1080/00325481>.

7. Bhatt DL, Steg G, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. REDUCE-IT Investigators. *Circulation*. 2019;380(1):11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1812792>.
8. Gaba P, Bhatt DL, Mason RP, REDUCE-IT Investigators, et al. Benefits of icosapent ethyl for enhancing residual cardiovascular risk reduction: a review of key findings from REDUCE-IT. *J Clin Lipidol*. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.05.067>.
9. Majithia A, Bhatt DL, Friedman AN, Miller M, Steg G, 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(22):1750–9.
10. Szarek M, Bhatt DL, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Tardif JC, et al. Lipoprotein(a) Blood Levels and Cardiovascular Risk Reduction With Icosapent Ethyl. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 83, N° 16, 2024.
11. 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(40):3925–32. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa652>.
12. Nissen SE, Lincoff AM, Wolski K, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Ridker P, et al. Association between achieved ω -3 fatty acid levels and major adverse cardiovascular outcomes in patients with high cardiovascular risk: a secondary analysis of the STRENGTH Trial. *JAMA cardiology*. 2021. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.1157>.
13. Miller M, Ballantyne CM, Bays HE, Granowitz C, Doyle RT, Juliano RA, et al. Effects of Icosapent Ethyl (Eicosapentaenoic Acid Ethyl Ester) on Atherogenic Lipid/Lipoprotein, Apolipoprotein, and Inflammatory Parameters in Patients With Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein (from the ANCHOR Study) *The American Journal of Cardiology*, Volume 124, Issue 5, 1 September 2019, Pages 696-701.
14. Lombardi M, Chiabrando JG, Vescovo GM, Bressi E, Del Buono MG, Carbone S, et al. Impact of Different Doses of Omega-3 Fatty Acids on Cardiovascular Outcomes: a Pairwise and Network Meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep*. 2020 Jul 16;22(9):45. doi: 10.1007/s11883-020-00865-5.
15. Olshansky B, Bhatt DL, Miller M, Steg G, Brinton EA, Jacobson TA, et al. Cardiovascular Benefits of Icosapent Ethyl in Patients With and Without Atrial Fibrillation in REDUCE-IT. *Journal of the American Heart Association*. Volume 12, Issue 5, 7 March 2023
16. Weintraub WE, Bhatt DL, Zhang Z, Dolman S, Boden WE, Bress AP, et al. Cost-effectiveness of Icosapent Ethyl for High-risk Patients With Hypertriglyceridemia Despite Statin Treatment. *JAMA Network Open*. 2022;5(2):e2148172. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.48172.
17. Pedro-Boteta J, Barrios V, Sánchez-Margalet V, Tamargo J, Arrieta F, Gámez JM, et al. 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. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. Volume 70, Supplement 1, March 2023, Pages 51-62.