

ICOSAPENTO DE ETILO

Dislipemia

2024; (1)
http://dx.doi.org/10.11119/FEM2024-01



NUEVO PRINCIPIO ACTIVO	GRUPO TERAPÉUTICO
Icosapento de etilo (DCI).	C10AX: Otros agentes modificadores de los lípidos.
MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)	PRESENTACIONES
Vazkepa® (Amarin).	120 cápsulas blandas con 998 mg/cápsula.
FECHA DE EVALUACIÓN	CONDICIONES DE DISPENSACIÓN
Noviembre 2023.	Con receta médica. Visado de inspección.

PUNTOS CLAVE

- El icosapento de etilo (IPE) ha sido financiado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) en pacientes adultos tratados con estatinas, con alto riesgo cardiovascular (RCV), con triglicéridos elevados (TG≥150 mg/dL) y una enfermedad CV diagnosticada.
- En cuanto a eficacia, el estudio REDUCE-IT mostró que IPE redujo significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares mayores MACE-5 (NNT= 21); y también redujo la MACE-3 (NNT=28). Aunque el ensayo presenta ciertas limitaciones metodológicas y la utilización de un placebo no inerte (aceite mineral) que pudo sobrestimar la eficacia del IPE.
- Los efectos adversos de IPE más frecuentes fueron: hemorragia, edema periférico, fibrilación y flutter auricular, estreñimiento, artromialgia, gota y exantema. Las hemorragias aumentan en pacientes tratados con antitrombóticos, algo frecuente en pacientes con enfermedad CV.
- Existe incertidumbre sobre el efecto del aceite mineral utilizado como comparador, ya que se observa un empeoramiento de los datos analíticos lipídicos y de marcadores inflamatorios en el grupo control que podría haber sobrestimado la magnitud del beneficio de IPE.
- No hay estudios comparativos frente a otras estrategias terapéuticas empleadas actualmente ni con otros ácidos omega-3.
- La **información es insuficiente** para establecer el papel del IPE en el tratamiento de la dislipemia.



**NO VALORABLE:
INFORMACIÓN
INSUFICIENTE**

QUÉ ES

El icosapento de etilo (IPE) es un éster etílico estable del ácido graso omega-3, ácido eicosapentaenoico (EPA), que es el metabolito activo. Aunque no se conoce completamente su mecanismo de acción, está indicado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) en pacientes adultos tratados con estatinas, con alto riesgo cardiovascular (RCV), con triglicéridos elevados (TG≥150 mg/dL) y una enfermedad CV diagnosticada; o, en pacientes con diabetes mellitus (DM) y al menos otro factor de riesgo cardiovascular. En nuestro país sólo está **financiado**, con visado, para pacientes con enfermedad CV establecida, con valores de c-LDL entre >40 mg/dL y ≤100 mg/dL, en los que los valores de TG persisten elevados (TG≥150 mg/dL) a pesar del tratamiento optimizado con estatinas +/- otros hipolipemiantes a dosis máximas toleradas (1).

Se precisan más estudios de eficacia y seguridad

La dosis diaria de IPE es de 2 cápsulas 2 veces al día (4 g/día), con o sin alimentos, que deben ingerirse enteras (sin romper, disolver o masticar). No precisa ajuste de dosis en pacientes con edad avanzada, insuficiencia renal o hepática. No se recomienda su uso durante el embarazo, lactancia ni en pediatría (2).

TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA

Los pilares del tratamiento de las dislipemias son la dieta, el ejercicio físico y la terapia farmacológica, siendo las **estatinas** el primer escalón terapéutico debido a su beneficio en la reducción de la morbimortalidad CV. En pacientes con alto RCV e hipertrigliceridemia, a pesar de tratamiento optimizado con estatinas, debe considerarse el uso de **fibratos** (bezafibrato, fenofibrato y gemfibrozilo) o ácidos grasos **omega-3** (en pacientes con contraindicación a fibratos, ya que no han demostrado disminuir el RCV) ([ver algoritmo](#)). Adicionalmente, para pacientes intolerantes a las estatinas, o cuando éstas son insuficientes, se dispone de otros hipolipemiantes para tratar la hipercolesterolemia, ya que los niveles elevados de c-LDL suponen un RCV (**ezetimiba**, **bempedoico** y anticuerpos monoclonales **iPCSK9**: evolocumab y alirocumab). Su selección se realizará según el RCV, nivel basal y objetivo de c-LDL, nivel de TG y la tolerabilidad al tratamiento (1,3-5).



Importante mejora terapéutica



Modesta mejora terapéutica



Aporta en situaciones terapéuticas concretas



No supone un avance terapéutico



No valorable: información insuficiente

ICOSAPENTO DE ETILO (IPE) FRENTE A SUS COMPARADORES

Comparadores de referencia	FIBRATOS
Eficacia	Ausencia de ensayos comparativos
Seguridad	Diferente
Pauta	IPE 2 veces/día vs. fibratos 1 vez/día
Coste	IPE más caro

EFICACIA

No hay estudios comparativos frente a otras estrategias terapéuticas empleadas actualmente en hipertriglicemia (otros ácidos grasos omega-3 o fibratos). Sólo se dispone de un único ensayo pivotal, **estudio REDUCE-IT**, que incluyó-pacientes muy seleccionados, con niveles elevados de: TG (≥ 135 y < 500 mg/dL), c-LDL (> 40 mg/dL y < 100 mg/dL) y un RCV alto/muy alto, tratados con estatinas (con o sin ezetimiba) durante al menos 4 semanas. Los criterios de exclusión más relevantes fueron: insuficiencia cardíaca grave (clase NYHA-IV), enfermedad hepática grave activa, hemoglobina glicosilada (HbA1c) $> 10\%$, intervención coronaria o cirugía programada, antecedentes de pancreatitis, hipersensibilidad conocida a pescado o marisco, hipertensión no controlada, aclaramiento de creatinina (CLCr) < 30 mL/min, y, tratamiento con otros hipolipemiantes diferentes a las estatinas y/o ezetimiba (1,6,7).

Se incluyeron 8.179 pacientes, aleatorizados a recibir IPE o placebo (aceite mineral) en adición a la terapia habitual de estatinas del paciente. Sólo un 42,5% de los pacientes inicialmente reclutados cumplieron los criterios de inclusión. La mayoría de los pacientes eran hombres (71%), y un 46% de ellos con ≥ 65 años (1). El 70,7% de la población correspondió a la cohorte de prevención secundaria (> 45 años de edad y enfermedad cardiovascular establecida), sin embargo, los bajos porcentajes de uso de estatinas de alta potencia (31%) y uso concomitante de ezetimiba (6%) señalan que el tratamiento hipolipemiante de base era mejorable (1,6,7).

Con una mediana de seguimiento de 4,9 años, el tratamiento con IPE frente a placebo (aceite mineral) redujo significativamente en un 25% el riesgo relativo de la variable principal: MACE-5 (muerte CV, IM no mortal -incluyendo IM silente-, ictus no mortal, revascularización coronaria y angina inestable que requiere hospitalización de emergencia), lo cual supone un NNT= 21, por lo que se tendría que tratar a 21 pacientes para evitar un evento MACE-5. Igualmente, IPE redujo en un 26% el riesgo relativo de la variable MACE-3 (muerte CV, IM no mortal -incluido el IM silente- o ictus no mortal), con un NNT= 28. El beneficio de IPE se observó a partir del primer año y medio, y se mantuvo durante todo el estudio, considerándose clínicamente relevante. Al año, el cambio porcentual medio de c-LDL fue de -1,2% (-1,1 mg/dL) en grupo con IPE y del 10,9% (9,3 mg/dL) en grupo control. En términos absolutos, IPE redujo en un 6,7% el porcentaje de eventos CV en < 65 años (14,4% vs. 21,1%) y sólo un 2,5% en ≥ 65 años (20,6% vs. 23,1%). En prevención secundaria redujo más los eventos CV (RAR= 6,2%; NNT= 14) que en prevención primaria (RAR= 1,4%; NNT= 59). El efecto tendió a ser mayor en los pacientes tratados con estatinas de alta y moderada potencia y en pacientes con niveles de TG ≥ 200 mg/dL y c-HDL ≤ 35 mg/dL (1,6,7).

El subestudio de biomarcadores encontró que en los pacientes con IPE los cambios fueron mínimos en los marcadores inflamatorios, con disminución significativa de los TG y muy modesta disminución en el c-LDL, mientras que en el grupo de aceite mineral los marcadores inflamatorios, los TG y el c-LDL aumentaron. Estos resultados muestran que el aceite mineral con el que se comparó no era inerte, estimándose que aproximadamente el 3% del beneficio clínico neto observado con IPE podría haber sido atribuible al aceite mineral (1).

COSTE

Medicamentos	Coste tratamiento/año (€)
Fenofibrato (200 mg/día)	66 €
Gemfibrozilo (1200 mg/día)	119 €
Bezafibrato (600 mg/día)	129 €
Omega 3 (2 gr/día)	301 €
Icosapento de etilo* (4g/día)	1.518 €

(*) PVP IVA menos deducción 7,5% según RD 8/2010
Fuente de datos: [Sacylme, Castilla y León](#).

SEGURIDAD

El número de pacientes con efectos adversos (EA) leves y graves fue similar en los dos grupos. Los EA asociados a IPE notificados con mayor frecuencia fueron: hemorragia (11,8%), edema periférico (6,5%), fibrilación auricular (5,8%), estreñimiento (5,4%), artromialgia (4,3%), gota (4,2%) y exantema (3%). Los pacientes que toman IPE junto con antitrombóticos (antiagregantes plaquetarios, incluido el ácido acetilsalicílico y/o anticoagulantes), podrían tener un mayor riesgo de sufrir hemorragias y deben ser monitorizados periódicamente. La fibrilación y flutter auricular fueron más frecuentes en pacientes tratados con IPE que en los que habían recibido placebo (12,5% vs. 6,3%). Son necesarias monitorizaciones periódicas del electrocardiograma (1,2).

Debe usarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida al pescado y/o al marisco. No hay datos de eficacia ni seguridad en pacientes con TFG < 30 mL/min/1,73m² dado que estos pacientes fueron excluidos del ensayo (1,2,6).

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Un único estudio pivotal ha mostrado reducción de eventos CV asociada al tratamiento con IPE, existiendo incertidumbre sobre el mecanismo de acción que contribuye este efecto (1,2,6).

El estudio presenta diversas limitaciones metodológicas (población altamente seleccionada, falta de optimización del tratamiento con otros hipolipemiantes diferentes a las estatinas y/o ezetimiba) y, sobre todo, la utilización de un comparador no inerte que produjo aumento de: marcadores inflamatorios, TG y c-LDL, lo que pudo motivar sobrestimación del beneficio con IPE (1).

Se comunicaron importantes EA (hemorragias en pacientes tratados con antitrombóticos; y, fibrilación auricular o flutter) (1,2,6).

No se dispone de estudios comparativos con otras estrategias utilizadas actualmente.

Por todo lo anterior, se considera que la **información es insuficiente** para establecer el papel del IPE en el tratamiento de la dislipemia.

BIBLIOGRAFÍA

- Informe de Posicionamiento Terapéutico de icosapento de etilo (Vazkepa®) en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares en adultos en tratamiento con estatinas, con un riesgo alto de eventos cardiovasculares, triglicéridos altos (> 150 mg/dL) y una enfermedad cardiovascular establecida o diabetes y al menos otro factor de riesgo cardiovascular. PT 118-2023/V1/21032023. [AEMPS 2023](#).
- Ficha técnica de Vazkepa®. [CIMA 2023](#).
- Mach F et al. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. [Rev Esp Cardiol. 2020;73\(5\):403.e1-403.e70](#). [Original: [Eur Heart J. 2020 Jan 1;41\(1\):111-188](#)].
- Handelsman Y et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm - 2020 Executive Summary. [Endocr Pract. 2020 Oct;26\(10\):1196-1224](#).
- Kolber MR et al. PEER simplified lipid guideline 2023 update: Prevention and management of cardiovascular disease in primary care. [Can Fam Physician. 2023\(10\):675-686](#).
- Bhatt DL, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. [N Engl J Med. 2019;380\(1\):11-22](#).
- Assessment report. Vazkepa® (icosapent ethyl). [EMA/145271/2021](#). 2021.