

XXXIII

CONGRESO NACIONAL DE  
LA SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE DIABETES

LAS PALMAS

27/29 Abril 2022

PALACIO DE CONGRESOS DE CANARIAS  
AUDITORIO ALFREDO KRAUS



# Riesgo cardiovascular residual en un paciente con diabetes y de alto riesgo cardiovascular: ¿podemos reducirlo?

Moderador: Dr. Juan Carlos Pedro-Botet. Barcelona

AMARIN

## Introducción

**¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?**

Dra. Virginia Bellido Castañeda. Sevilla

**¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?**

Dr. Domingo Orozco Beltrán. Alicante

**¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?**

Dr. Juan José Gorgojo Martínez. Madrid

Los autores son los únicos responsables del material, textos e imágenes que utilizan en sus respectivos trabajos, debiendo respetar siempre los derechos de autor de terceras personas, por lo que este medio ni Amarin Corporation se hacen responsables de lo contenido en este material digital. Toda forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares y autores, salvo la excepción prevista por la ley.



# Introducción

- El Dr. Juan Carlos Pedro-Botet, moderador de la reunión y responsable de la Unidad de Lípidos y Riesgo Cardiovascular del Hospital del Mar de Barcelona, alertó que el abordaje del “*riesgo cardiovascular residual no solo es clínicamente importante, sino que nos enfrentamos a un problema frecuente*”.
- A modo de ejemplo, este experto expuso un posible caso clínico, para reflejar la realidad diaria de muchos pacientes con diabetes que, a pesar de tener bien controladas sus cifras de colesterol LDL, no alcanzan un óptimo control de los triglicéridos, manteniendo así un elevado riesgo de experimentar complicaciones cardiovasculares.

## Caso Clínico

### Analítica basal

Glucemia (mg/dL)	136
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,1
Creatinina (mg/dL)	0,7
Colesterol total (mg/dL)	160
Triglicéridos (mg/dL)	245
cLDL (mg/dL)	73
cHDL (mg/dL)	36
C-no-HDL (mg/dL)	124
G-GT (UI/L)	55
TSH (UI/mL)	0,25
MAU (mg/L)	< 2

### Tratamiento

- Empagliflozina/metformina 5/1000 mg, 1-0-1
- Valsartán/HCTZ 160/25 mg, 1-0-0
- Pitavastatina 4 mg, 0-0-1

**Figura 1.** Varón de 59 años, con diabetes tipo 2 de 12 años de evolución, sin complicaciones crónicas: en tratamiento con empagliflozina/metformina 5/1000 mg/12h muestra HbA<sub>1c</sub> ~7%. A pesar del tratamiento, se advierte la existencia de un riesgo cardiovascular residual.

**Para estos casos, como expuso el Dr. Pedro-Botet, el icosapento de etilo “supondrá una importante contribución”.**

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?





# ¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

Virginia Bellido Castañeda. Sevilla

Introducción

**¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?**

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?





## UN TIPO DE PACIENTE MÁS COMÚN DE LO QUE SE CREE

- Existe un gran número de personas con diabetes que presentan un alto riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD, en sus siglas en inglés) y todo ello a pesar de estar siguiendo un tratamiento adecuado, según las evidencias y pautas actualmente recomendadas<sup>1</sup>.

### ¿QUÉ ES EL RIESGO CARDIOVASCULAR RESIDUAL?

- La probabilidad de aparición de eventos en un determinado periodo de tiempo marca el concepto de riesgo que, cuando se refiere al riesgo residual alude a aquel que persiste tras aplicar el estándar de cuidado recomendado por las guías de práctica clínica.



### RIESGO CARDIOVASCULAR RESIDUAL, A PESAR DE LA REDUCCIÓN DE LDL

- El riesgo cardiovascular (RCV), residual a pesar del tratamiento, es debido en gran medida a otros factores lipídicos diferentes del LDL pero con potencial acción aterogénica. Se trata de un RCV residual de origen lipídico.

Introducción

**¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?**

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?





- Y es que, a pesar del importante efecto del colesterol LDL (c-LDL) como causa de enfermedad cardiovascular, se ha evidenciado en numerosos estudios de referencia que subsiste un significativo **riesgo cardiovascular residual** a pesar de lograr reducciones relevantes en el nivel de c-LDL<sup>2-12</sup>.

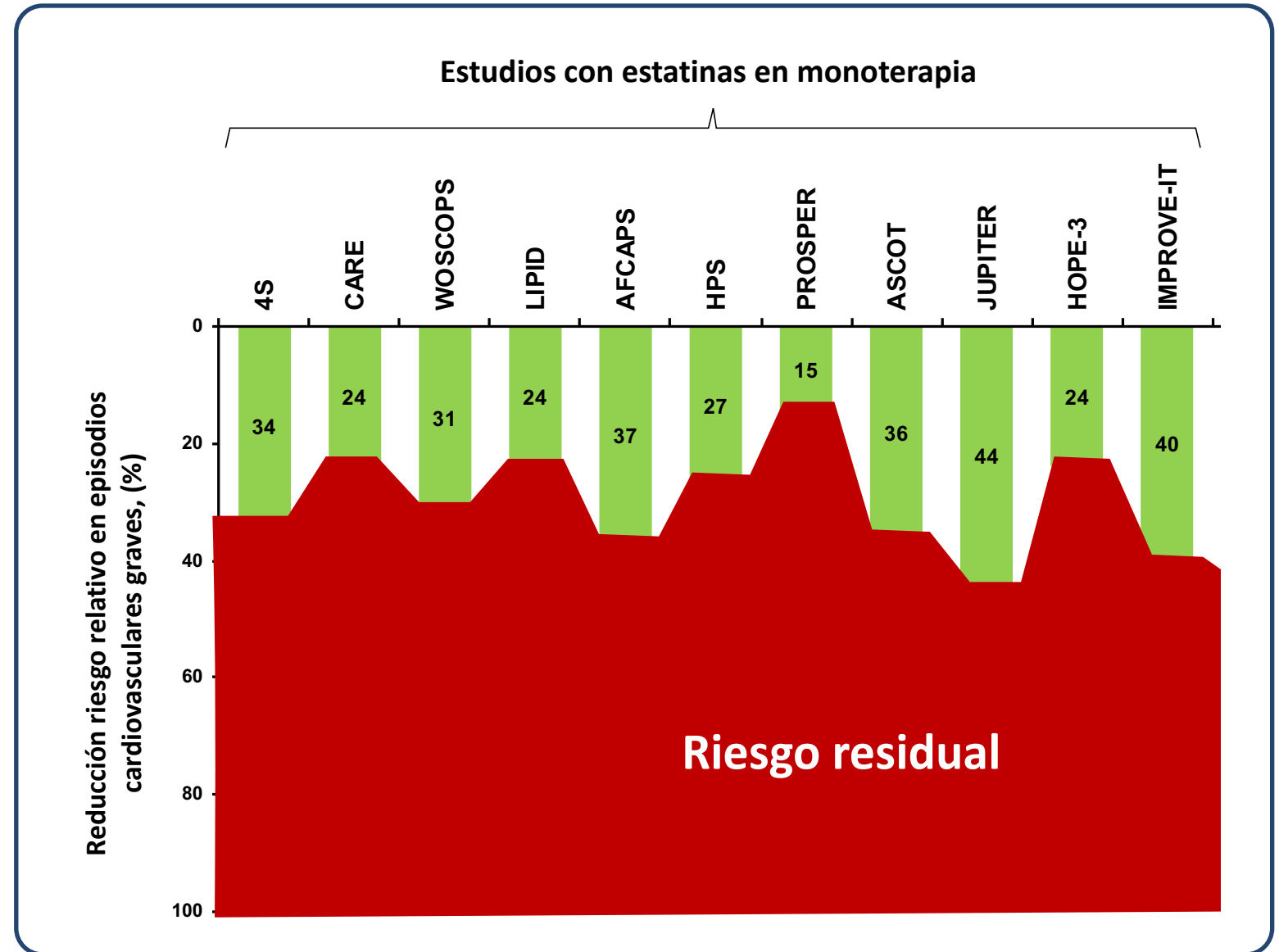


Figura 2<sup>3,5-12</sup>.

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

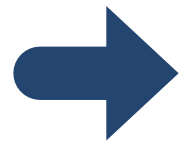
¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?



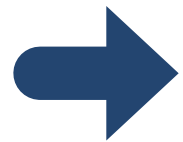


## ¿HAY ALGO MÁS? PAPEL DE LOS TRIGLICÉRIDOS

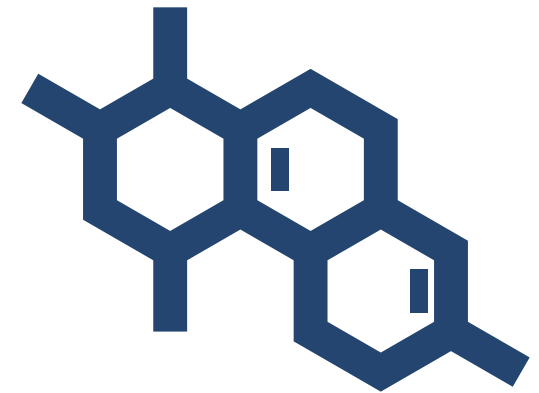
- Este riesgo residual de origen lipídico se relaciona, en gran parte, con las lipoproteínas ricas en triglicéridos que implican, sobre todo, a las de muy baja densidad (VLDL): involucradas en la formación de partículas más pequeñas y densas, enriquecidas en colesterol.
- Se ha confirmado que las lipoproteínas ricas en triglicéridos promueven más inflamación que el c-LDL<sup>13</sup> y, además, la hipertrigliceridemia aumenta el riesgo cardiovascular<sup>14</sup>:



La reducción de los niveles de triglicéridos –TG <150 mg/dl– disminuye significativamente el riesgo de eventos coronarios tras un síndrome coronario agudo<sup>15</sup>.



A pesar de los niveles de c-LDL controlados con estatinas, los eventos cardiovasculares son mayores entre los pacientes con diabetes y niveles elevados de TG<sup>16</sup>.



Introducción

**¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?**

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?







## ¿Y QUÉ DICEN LAS GUÍAS?

- Ante esta situación, las guías actuales de la Sociedad Europea de Cardiología para la prevención cardiovascular en la práctica clínica establecen tres niveles de riesgo cardiovascular en diabetes<sup>17</sup>:



Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

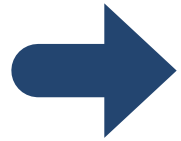
¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?



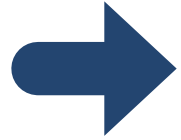




- Y en las guías ESC/EAS para el manejo de las dislipemias en el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 (DM2), entre otras indicaciones y recomendaciones, se establece que<sup>18</sup>:



El colesterol no HDL (c-NO-HDL) y la apolipoproteína B son buenos marcadores del nivel de triglicéridos ricos en lipoproteínas y restos, y deben ser un objetivo secundario del tratamiento.



La dislipemia aterogénica es uno de los principales factores de riesgo de ECV en personas con DM2, así como en personas con obesidad abdominal y resistencia a la insulina o deterioro de la tolerancia a la glucosa.



## ¿CÓMO ABORDAR EL RIESGO CARDIOVASCULAR RESIDUAL?

- Dependiendo del nivel de riesgo cardiovascular (moderado, alto o muy alto), se establecen niveles objetivo de c-LDL, c-NO-HDL, ApoB y triglicéridos. Se considera que un nivel de TG  $<1,7$  mmol/L ( $<150$  mg/dL) indica un riesgo más bajo y los niveles más altos indican la necesidad de buscar otros factores de riesgo<sup>18</sup>.

Introducción

**¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?**

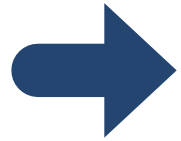
¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?

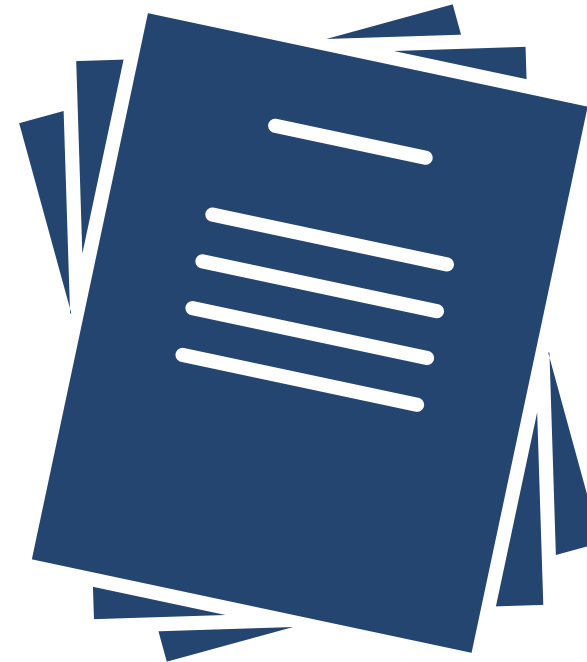




- Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de pacientes con hipertrigliceridemia: el rol de **icosapento de etilo**.



Según las guías ESC/EAS 2019: en pacientes de alto riesgo (o más) con niveles de TG entre 1,5-5,6 mmol/L (135-499 mg/dL), a pesar de estar en tratamiento con estatinas, se debe considerar la combinación de **icosapento de etilo (2x2 g/día) con estatinas (recomendación clase IIa, nivel B)<sup>18</sup>**.



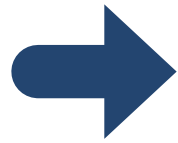
Introducción

**¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?**

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?





Según las guías ESC 2021: en pacientes de alto riesgo (o más) con niveles de TG por encima de 1,5 mmol/L (más de 135 mg/dL), a pesar del tratamiento con estatinas y de las medidas de estilo de vida, se debe considerar la

combinación de **icosapento de etilo (2x2 g/día) con estatinas (recomendación clase IIb, nivel B)**<sup>17</sup>.

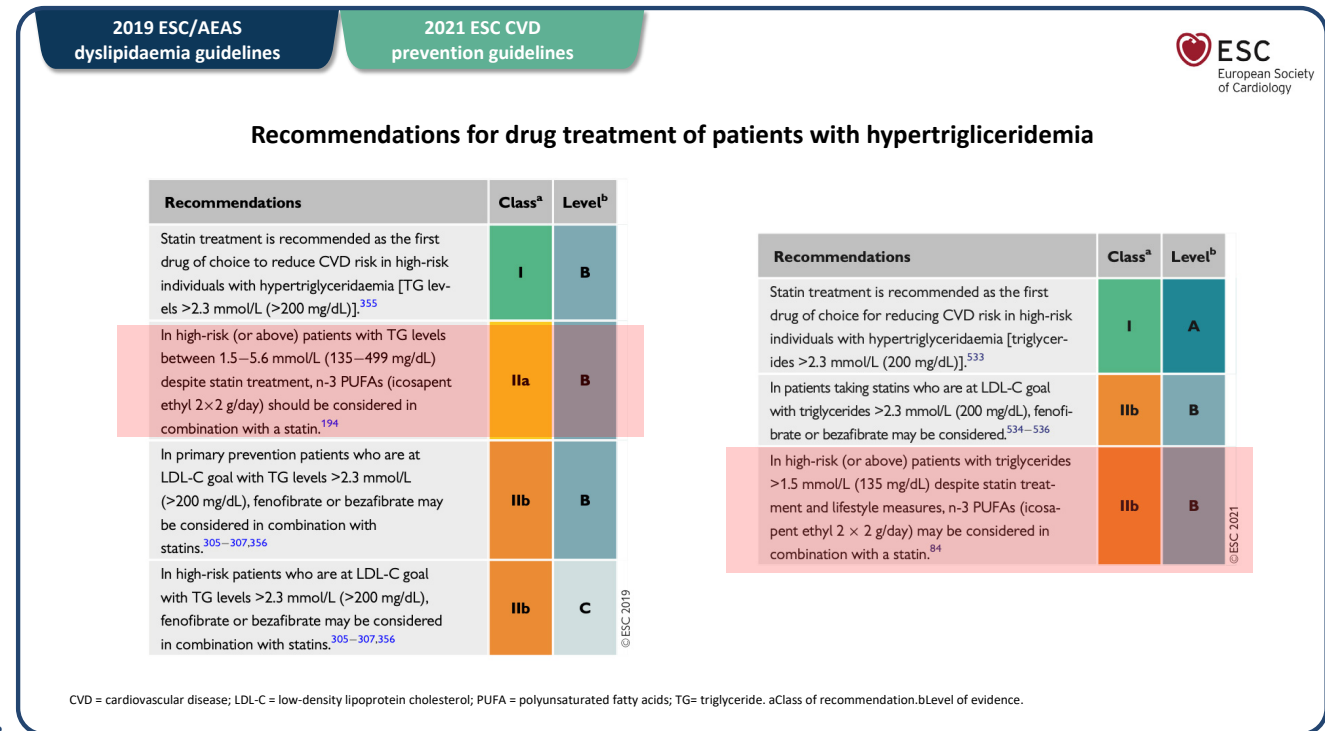


Figura 3<sup>17,18</sup>.

- En las guías del *American College of Cardiology 2019*: en pacientes con hipertrigliceridemia en ayunas entre 150-499 mg/dL, con edad ≥ 50 años y con 1 o más rasgos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica de alto riesgo, se debe optar por una toma de decisiones terapéutica compartida con el paciente y considerar el tratamiento con **icosapento de etilo**<sup>19</sup>.

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

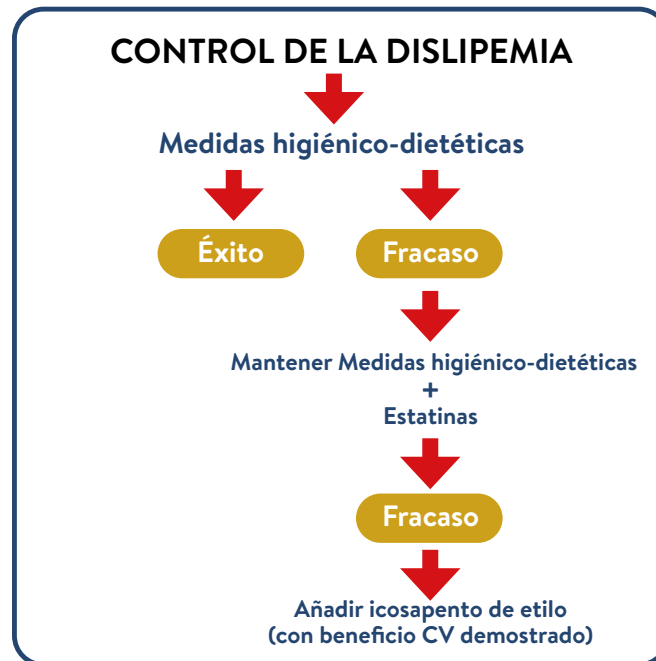
¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?





# ¿Qué indican las guías sobre el icosapento de etilo?

- En el consenso de la *American Association of Clinical Endocrinologists* y la *American College of Endocrinology* sobre el manejo de la hipertrigliceridemia, se recomienda agregar **icosapento de etilo** a una estatina en pacientes con ASCVD o diabetes con 2 o más factores de riesgo ASCVD y triglicéridos de entre 135 y 400 mg/dL<sup>20</sup>.



- En la más reciente guía de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN 2022) sobre abordaje integral de la DM2: se recomienda el empleo de **icosapento de etilo** cuando no se consiguen diferentes objetivos, como muestra esta imagen<sup>21</sup>.

Figura 5<sup>21</sup>.

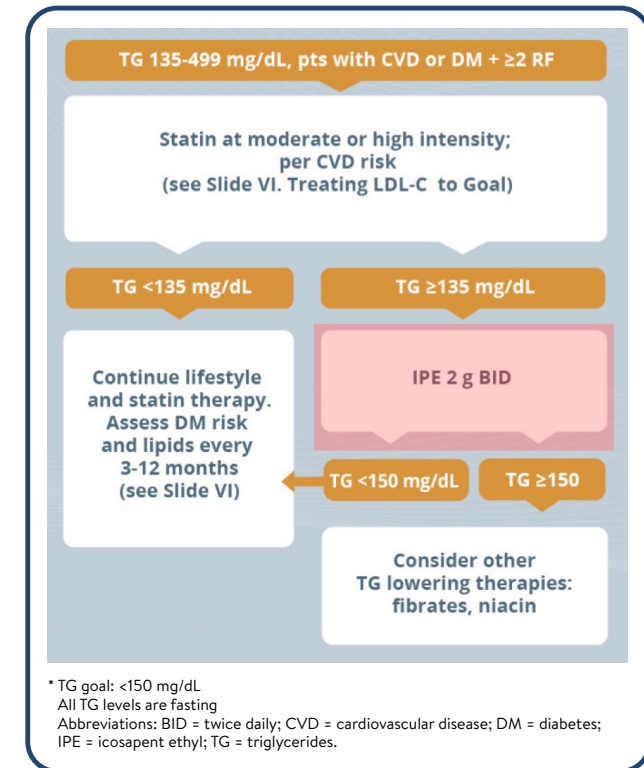


Figura 4<sup>20</sup>.

\* TG goal: <150 mg/dL  
All TG levels are fasting  
Abbreviations: BID = twice daily; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes; IPE = icosapent ethyl; TG = triglycerides.

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?





# Mensajes finales

- Para hacer frente al riesgo residual cardiovascular, la diana son las lipoproteínas.
- Entre las terapias capaces de reducir este riesgo residual, se encuentran ezetimiba, los inhibidores de la PCSK9 (iPCSK9) y los ácidos grasos omega 3 y, entre ellos, destaca **icosapento de etilo**.
- Para avanzar en la Medicina de Precisión en este ámbito, se deben incorporar nuevas herramientas para evaluar el perfil lipídico.

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?





# ¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

Domingo Orozco Beltrán. Alicante

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

**¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?**

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?





# ¿MEDIMOS BIEN EL RIESGO CV?

NO

- SCORE<sup>22</sup> presenta algunas limitaciones.



En población mediterránea, la capacidad predictiva de la escala SCORE para enfermedad cardiovascular y mortalidad total en pacientes con dislipemia es limitada<sup>22</sup>.

- De los 1.565 eventos ocurridos en el estudio cardiovascular un total de 923 habían sido categorizados de bajo riesgo (<5%) SCORE: **un 62%**.
- El tratamiento antitrombótico, la diabetes, la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, la arteriopatía periférica y la enfermedad renal crónica se asociaron con una reducción de la capacidad predictiva de la escala SCORE, mientras que el síndrome metabólico se relacionó con una mejor predicción del riesgo.

62%

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?







# ¿Qué proporción de pacientes con DM tienen riesgo muy alto según las guías europeas 2020 (publicadas en 2021)?

## LA PROPORCIÓN ES MUY ALTA

- La mitad de los pacientes con DM2 tienen un muy alto riesgo cardiovascular, según la guía ESC/EASD<sup>23</sup>.

ESC cardiovascular mortality risk categories <sup>a,b</sup>		Total (N = 373 185) N % (95%CI)	Female (N = 168 478) N % (95%CI)	Male (N = 204 707) N % (95%CI)
Very high risk	With CVD	99 527 26.7 (26.4–26.9)	37 635 22.3 (21.9–22.8)	61 892 30.2 (29.9–30.6)
	Target organ damage <sup>c</sup> or $\geq 3$ risk factors <sup>d</sup>	99 575 26.7 (26.4–27.0)	47 702 28.3 (27.9–28.6)	51 873 25.3 (25.0–25.7)
High risk <sup>e</sup>		147 779 39.6 (39.2–40.0)	71 879 42.7 (42.3–43.1)	73 577 35.9 (35.6–36.3)
Moderate risk <sup>f</sup>		26 304 7.0 (6.7–7.4)	11 262 6.7 (6.2–7.1)	17 365 8.5 (8.1–8.9)

	TOTAL (%)	MUJERES (%)	HOMBRES (%)
MUY ALTO	53,4	50,6	55,5
ALTO	39,6	42,7	39,6
MODERADO	7,0	6,7	8,5

Figura 6<sup>23</sup>.

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?





# En practica clínica habitual ¿Cuántos pacientes presentan un riesgo residual más allá del control del c-LDL?

## ESTUDIO CARDIOMETABÓLICO VALENCIANO (ESCARVAL)

➔ **Objetivo:** realizar un seguimiento de la población valenciana a través de una herramienta de gestión de la historia clínica como es **ABUCASIS II**, que ofrece la potencia necesaria para alcanzar objetivos de construir una escala de riesgo vascular específica para nuestra Comunidad.

➔ **01-01-2009 al 31-12-2021:**

- Diagnóstico y/o tratamiento de HTA, DM o DLP.
- Al menos un registro de tabaco, perfil lipídico, presión arterial, sexo y edad, y al menos 6 meses de seguimiento.

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

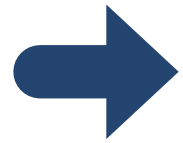
¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?

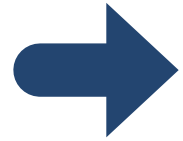




## MUESTRA ESCARVAL RIESGO<sup>24,25</sup>



**Objetivo:** evento compuesto: cardiopatía isquémica o ictus.



Pacientes con DM2 (n=17.498) que presentan buen control de c-LDL (LDL<100 mg/dl): **solo un 33,5%**.

33,5%

52,4%

○ De los pacientes con DM2 y **buen control de c-LDL** (n=5.858), **un 52,4% tienen c-HDL bajo o triglicéridos altos, es decir, PRESENTAN RIESGO CARDIOVASCULAR RESIDUAL.**

○ Y de los pacientes con DM2 (n=17.498) que muestran un **mal control de c-LDL** (LDL>100 mg/dl)(n=11.600), **un 43,6% tienen (además de c-LDL alto) un c-HDL bajo o TG elevados.**

43,6%

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?





➔ **TG elevados: un 23%** de la muestra evaluada de pacientes con diabetes.

23%

➔ **Un 71,9 % de pacientes con DM2 presentan un índice TG/c-HDL >2** (menos de un tercio del total tienen un buen control).

71,9%

➔ **A modo de ejemplo, en una situación de práctica clínica diaria** (consulta de un médico de Familia: Domingo Orozco)

- De 90 pacientes candidatos para cribado de ERC (de un cupo de 1.500), 29 cumplen los criterios anteriores.

29

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?





## ESTUDIO REDUCE-IT<sup>26</sup>



**Objetivo:** *Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial (REDUCE-IT)* es un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de fase 3b que compara **icosapento de etilo** (un éster etílico de ácido eicosapentaenoico altamente purificado, frente a placebo). El objetivo principal es evaluar si este tratamiento reduce los eventos isquémicos en pacientes con niveles elevados de triglicéridos y riesgo cardiovascular alto tratados con estatinas.

### CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

- ⇒ > 45 años con ECV  
o >50 años con DM+1 FRCV
- ⇒ Triglicéridos 150-500 mg/dl
- ⇒ c-LDL 41 -100 mg/dl

### A TENER EN CUENTA

#### ⇒ RIESGO CARDIOVASCULAR RESIDUAL:

El **52,4%** de los pacientes con c-LDL controlado tienen c-HDL bajo o TG altos.

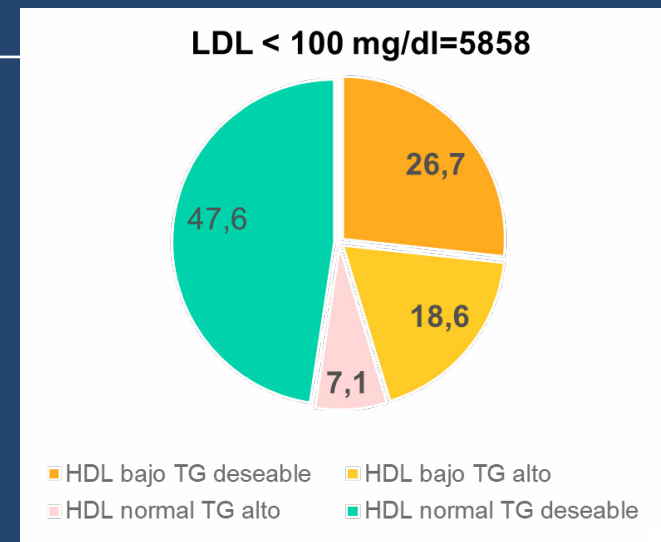


Figura 7<sup>26</sup>.

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?





# Mensajes finales

- El Score no identifica bien el riesgo cardiovascular.
  - *Con una alta incidencia de falsos negativos.*
- La medición de c-LDL es insuficiente para identificar el riesgo CV de los pacientes.
  - *Existe riesgo cardiovascular residual.*
- El tipo de paciente incluido en el estudio REDUCE-IT es frecuente en las consultas, en un contexto de práctica clínica habitual.
  - *Paciente con DM+1 FRCV o con ECV, tratado con estatinas y que muestra un nivel de c-LDL deseable pero que mantiene unos niveles de TG elevados.*
- Hay muchos pacientes con diabetes y riesgo cardiovascular residual que podrían beneficiarse de nuevos abordajes terapéuticos.

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

**¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?**

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?





# ¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?

Juan José Gorgojo Martínez. Madrid

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?







- Existe un amplio margen de mejora en el paciente con DM2 y de alto riesgo cardiovascular, sobre todo **actuando sobre su riesgo residual**<sup>1</sup>:

- ➔ Intensificar la intervención sobre el colesterol, sobre los triglicéridos, la diabetes, ¿el riesgo trombótico?
- ➔ Intensificar también la dieta mediterránea, el ejercicio, la pérdida de peso, el control de la presión arterial, ...

- Necesidad de nuevos tratamientos, para superar déficits y lagunas actuales en el manejo de estos pacientes, con TG alterados:

- ➔ Diversos tratamientos hipolipemiantes para reducir TG (fibratos, niacina, suplementos de ácidos grasos y de prescripción, mezclas de EPA+DHA...) no han demostrado beneficios cardiovasculares<sup>27-38</sup>.

- Dudas en el pasado sobre el beneficio cardiovascular de los ácidos grasos omega 3:

- ➔ **Estudio ASCEND:** El tratamiento con ácidos grasos omega-3 (EPA + DHA; 1 g/día) no aporta beneficios estadísticamente significativos respecto placebo (aceite de oliva) en la esfera cardiovascular<sup>36</sup>.

- ➔ **Estudio STRENGTH:** No beneficio cardiovascular de los ácidos grasos omega 3 (EPA+DHA) en pacientes de alto riesgo con hipertrigliceridemia<sup>38</sup>.

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

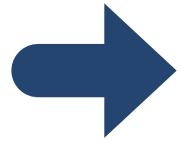
¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapentato de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?





# ICOSAPENTO DE ETILO: EL RESPALDO DE LAS EVIDENCIAS CLÍNICAS

## • Estudio CHERRY<sup>39,40</sup>



Estudio multicéntrico, aleatorizado, no ciego, con grupo paralelo que evalúa la terapia combinada de ácido eicosapentaenoico (EPA) y pitavastatina para la regresión de la placa coronaria evaluada mediante ultrasonografía intravascular de retrodispersión integrada.

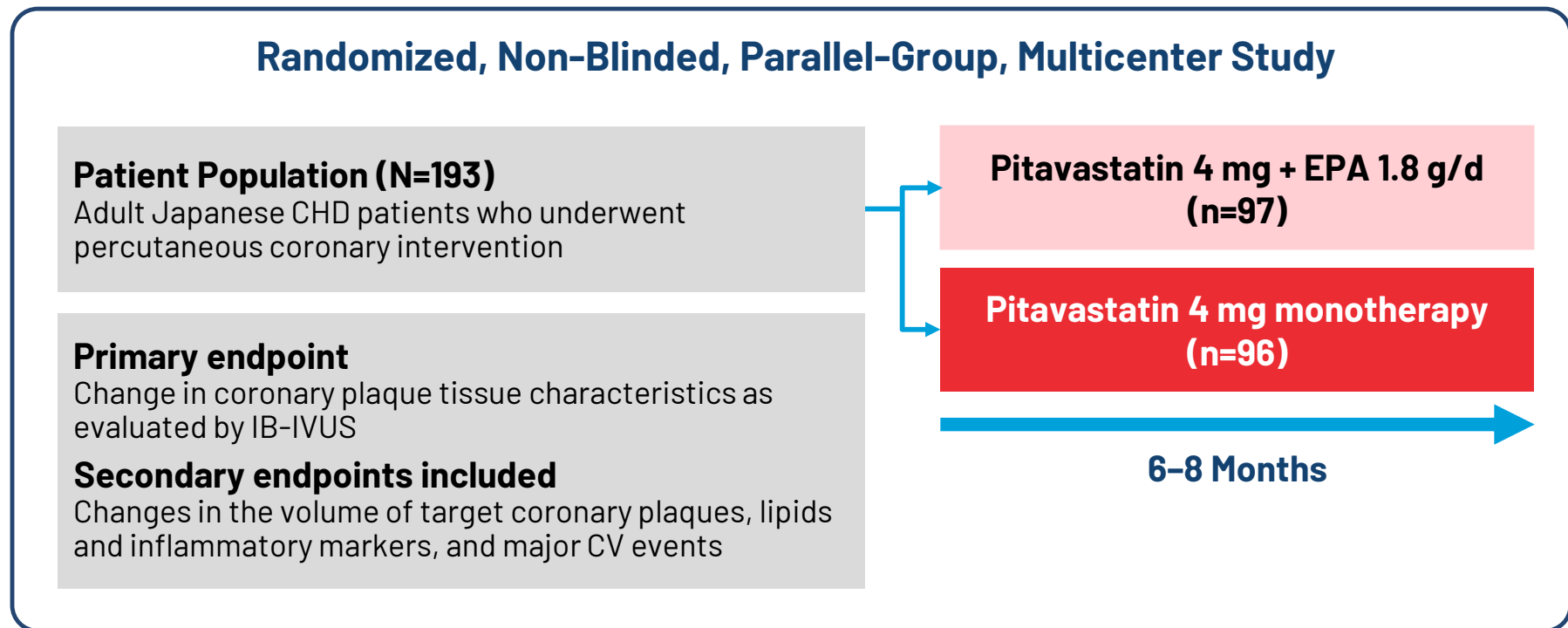


Figura 8<sup>39,40</sup>.

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?





## ➔ PRINCIPALES HALLAZGOS:

- El grupo de pacientes que recibió PTV/EPA mostró una mayor reducción en el volumen total de ateroma en comparación con el grupo PTV: **la regresión de la placa fue significativamente mayor en el grupo EPA+estatina.**

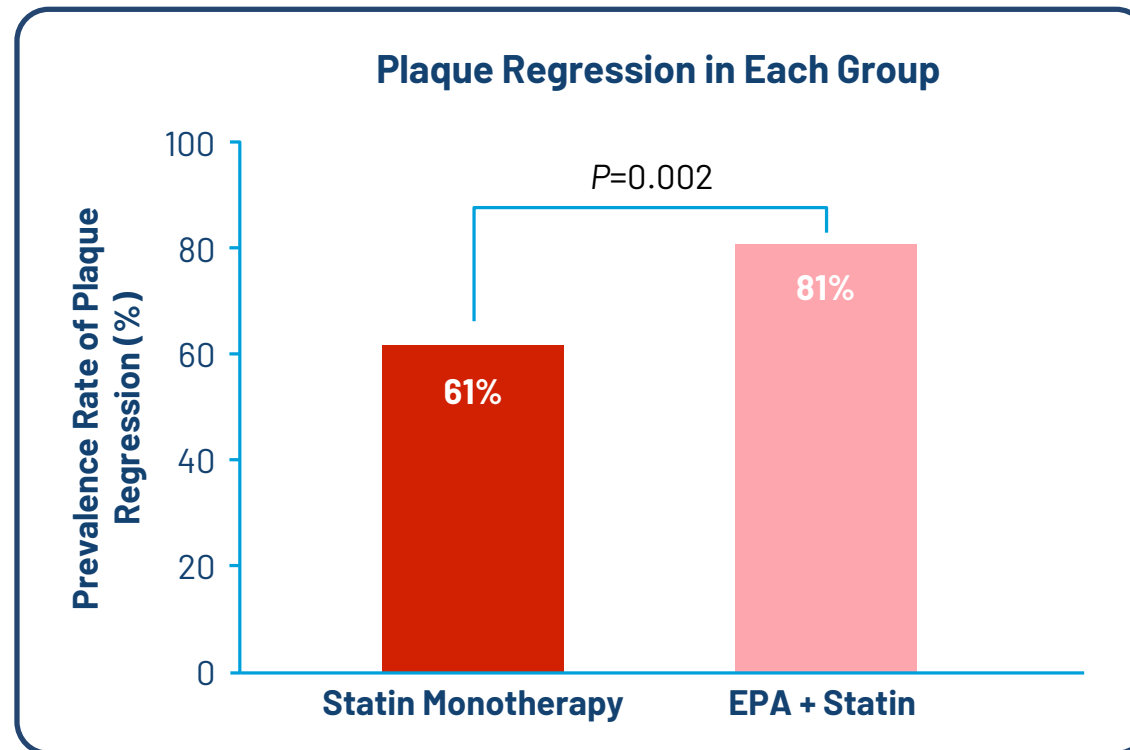


Figura 9<sup>39</sup>.

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

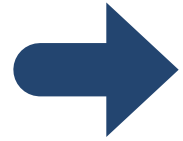
¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?



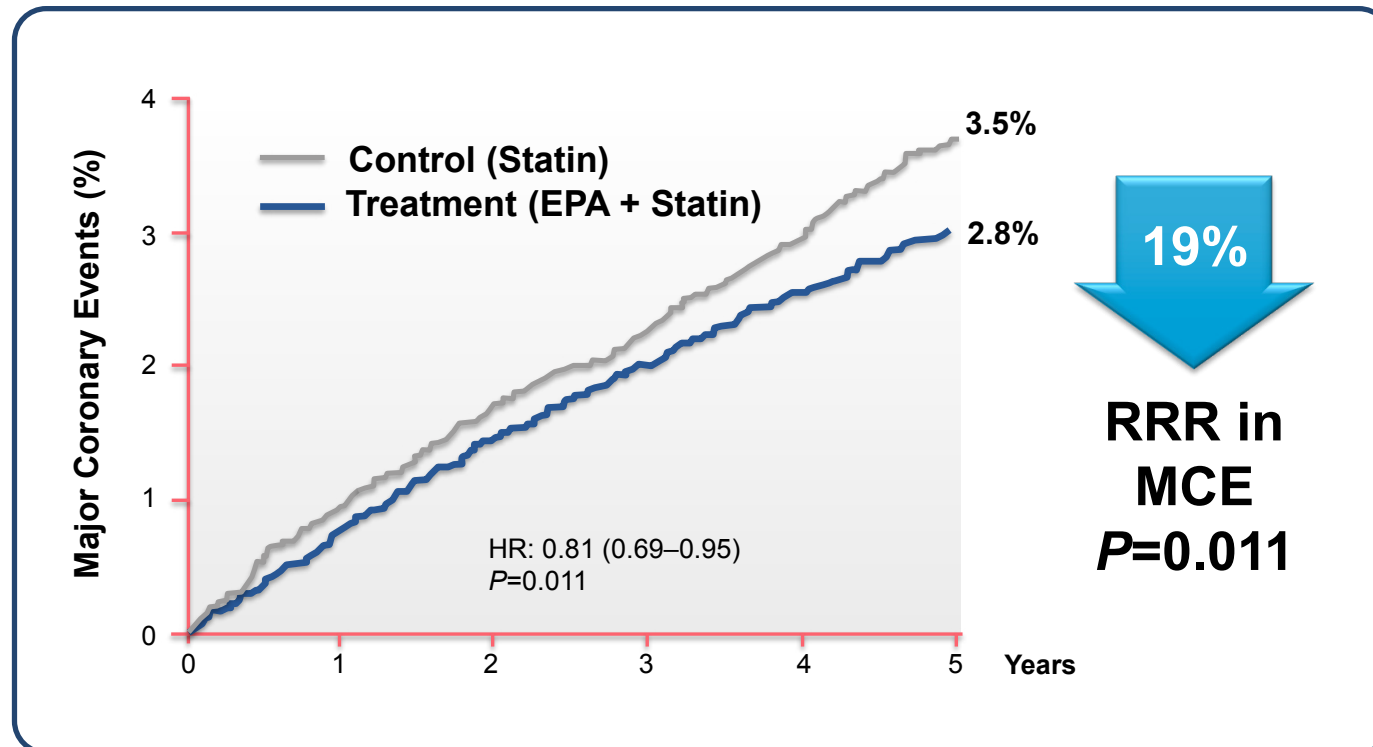


## • Estudio JELIS<sup>41</sup>



Un total de 18.645 pacientes con un colesterol total de 6,5 mmol/L o más fueron e hipertrigliceridemia reclutados en Japón entre 1996 y 1999, y asignados al azar para recibir 1,8 g/d de EPA con estatina o estatina solo.

### PRINCIPALES HALLAZGOS:



EPA es eficaz para la prevención de eventos coronarios mayores, y especialmente eventos coronarios no fatales, en pacientes hipercolesterolémicos japoneses.

Figura 10<sup>41</sup>.

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?





# EFECTOS PLEITRÓPICOS ANTI-ATEROSCLERÓTICOS DE EPA<sup>42</sup>

## PROCESOS POTENCIALMENTE AFECTADOS POR EPA

- ⇒ Función endotelial
- ⇒ Estrés oxidativo
- ⇒ Formación de células espumosas
- ⇒ Procesos inflamatorios/ citoquinas
- ⇒ Formación y progresión de la placa de ateroma
- ⇒ Agregación plaquetaria
- ⇒ Formación de trombos
- ⇒ Ruptura de la placa

## BENEFICIOS



### AUMENTA

- ⇒ Antioxidantes
- ⇒ Función endotelial
- ⇒ Espesor de la capa fibrosa
- ⇒ IL-10
- ⇒ Diámetro del lumen
- ⇒ Estabilidad de la placa



### REDUCE

- ⇒ LDL oxidativo
- ⇒ Adhesión de monocitos
- ⇒ Macrófagos
- ⇒ Células espumosas
- ⇒ Inflamación
- ⇒ Volumen de placa
- ⇒ Rigidez arterial
- ⇒ Vulnerabilidad de la placa
- ⇒ Trombosis
- ⇒ Respuesta plaquetaria

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

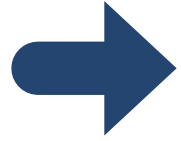
¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?





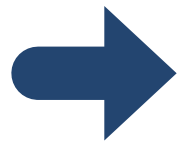
# EFFECTOS DIFERENCIALES DEL ÁCIDO EICOSAPENTAENOICO (EPA) Y DEL ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO (DHA)<sup>43</sup>



- ⇒ Sobre la membrana
- ⇒ Sobre la oxidación
- ⇒ En distribuciones tisulares

- No existe una única explicación unificadora de los beneficios potenciales de los ácidos grasos omega-3 en las enfermedades cardiovasculares.

## • Sobre el EPA<sup>44,45</sup>



El **icosapento de etilo (IPE)** tiene una estructura química única:

### ○ Consecuencias biológicas

- ⇒ EPA puede alterar las propiedades físicas de las membranas celulares.
- ⇒ El metabolismo de EPA aumenta los mediadores lipídicos antitrombóticos y antiinflamatorios.

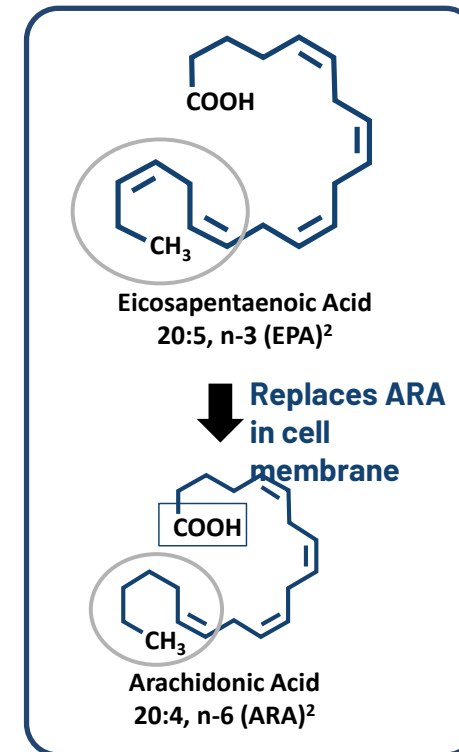


Figura 11<sup>44,45</sup>.

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?





# PROGRAMA CLÍNICO de Icosapento de etilo (IPE)

- Se ha desarrollado un ambicioso y amplio programa clínico para evaluar la eficacia y seguridad de IPE, así como sus efectos a nivel cardiovascular:

## • MARINE<sup>46</sup>

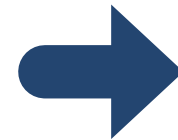


Eficacia y seguridad en pacientes con hiperTG severa ( $\geq 500$  a  $\leq 2000$  mg/dL) (n=229).

### ○ Reducciones significativas de TG con IPE.

- ⇒ **-33%** en la población global del estudio.
- ⇒ **-45%** en la subpoblación con TG basal  $>750$ .
- ⇒ **-65%** en subpoblación tratada con estatinas y TG basal  $>500$ .

## • ANCHOR<sup>47</sup>



Pacientes en tratamiento con estatinas con dislipemia mixta con riesgo CV alto (TG  $\geq 200$  a  $< 500$  mg/dL; c-LDL  $\geq 40$  a  $< 100$  mg/dL) (n=702).

### ○ IPE demostró **reducciones significativas de TG en la cohorte global y en pacientes con DM2.**

- ⇒ **-22%** en cohorte total.
- ⇒ **-23%** en pacientes con DM2.

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

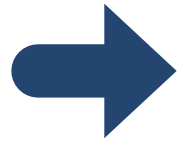
¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?







# • REDUCE-IT<sup>26,48</sup>



Pacientes tratados con estatinas con LDC-c controlado y múltiples factores de riesgo (TG ≥200 a <500 mg/dL)(n=8.179).

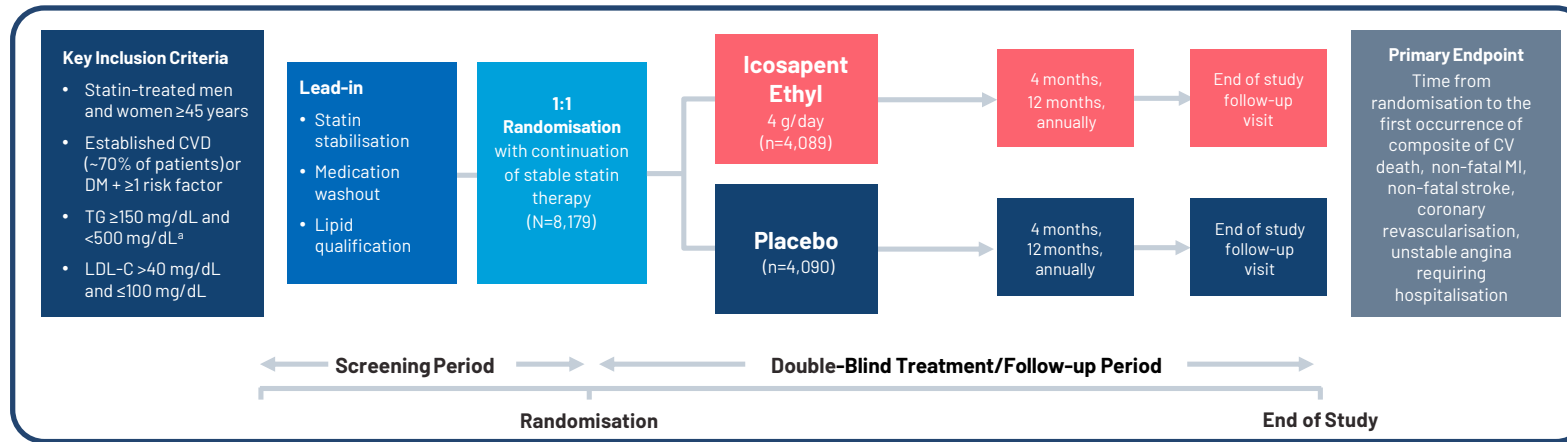


Figura 12<sup>26,48</sup>.

○ Disminución del **25%** en el objetivo primario del estudio: *end point* combinado de muerte CV, infarto agudo de miocardio (IAM), ictus, revascularización coronaria, angina inestable.

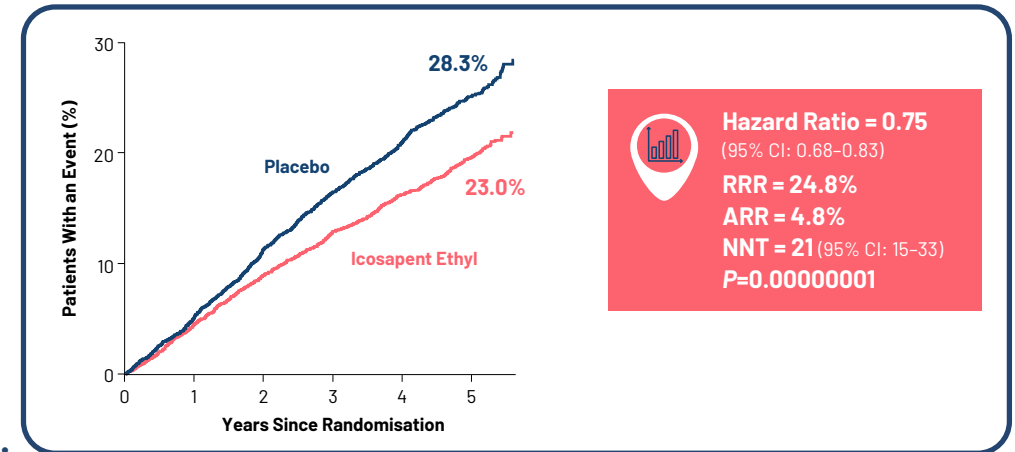


Figura 13<sup>26,48</sup>.

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?





- Reducción del **26,5%** en el objetivo secundario: muerte CV, IAM, ictus.

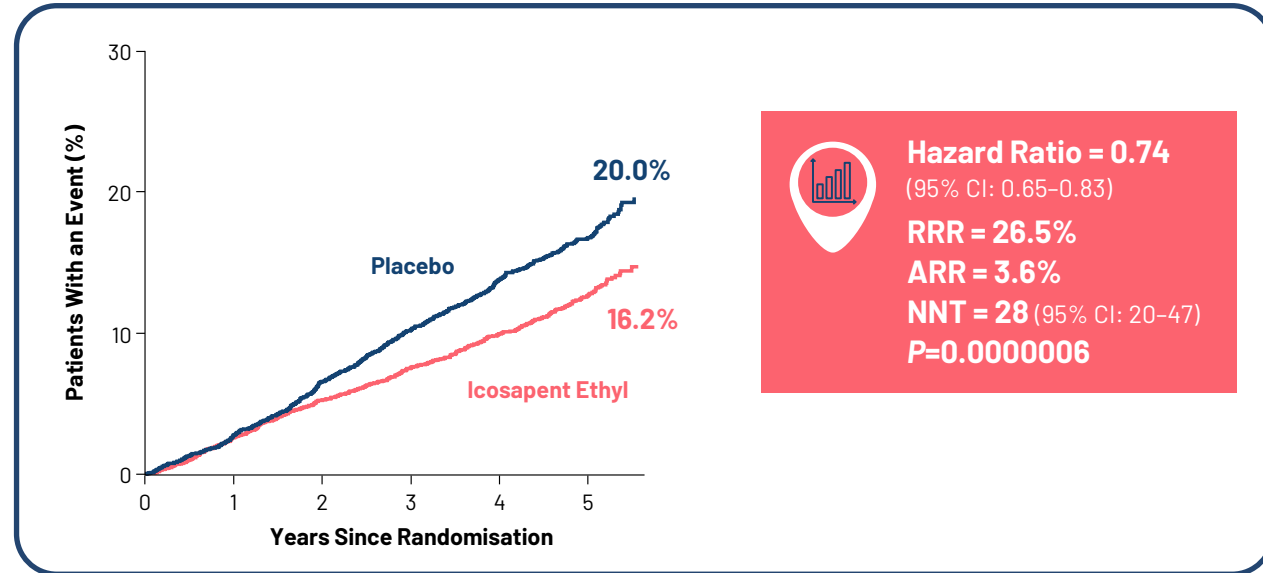


Figura 14<sup>26,48</sup>.

- Se registra una **disminución del 13%** en la mortalidad total.

Endpoint	Hazard Ratio (95% CI)	Icosapent Ethyl n/N (%)	Placebo n/N (%)	Hazard Ratio (95% CI)	RRR	P-value
Primary Composite (ITT)	0.75 (0.68-0.83)	705/4,089 (17.2)	901/4,090 (22.0)	0.75 (0.68-0.83)	25%▼	<0.001
Key Secondary Composite (ITT)	0.74 (0.65-0.83)	459/4,089 (11.2)	606/4,090 (14.8)	0.74 (0.65-0.83)	26%▼	<0.001
Cardiovascular Death or Non-fatal Myocardial Infarction	0.75 (0.66-0.86)	392/4,089 (9.6)	507/4,090 (12.4)	0.75 (0.66-0.86)	25%▼	<0.001
Fatal or Non-fatal Myocardial Infarction	0.69 (0.58-0.81)	250/4,089 (6.1)	355/4,090 (8.7)	0.69 (0.58-0.81)	31%▼	<0.001
Urgent or Emergent Revascularisation	0.65 (0.55-0.78)	216/4,089 (5.3)	321/4,090 (7.8)	0.65 (0.55-0.78)	35%▼	<0.001
Cardiovascular Death	0.80 (0.66-0.98)	174/4,089 (4.3)	213/4,090 (5.2)	0.80 (0.66-0.98)	20%▼	0.03
Hospitalisation for Unstable Angina	0.68 (0.53-0.87)	108/4,089 (2.6)	157/4,090 (3.8)	0.68 (0.53-0.87)	32%▼	0.002
Fatal or Non-fatal Stroke	0.72 (0.55-0.93)	98/4,089 (2.4)	134/4,090 (3.3)	0.72 (0.55-0.93)	28%▼	0.01
Total Mortality, Non-fatal Myocardial Infarction, or Non-fatal Stroke	0.77 (0.69-0.86)	549/4,089 (13.4)	690/4,090 (16.9)	0.77 (0.69-0.86)	23%▼	<0.001
<b>Total Mortality</b>	0.87 (0.74-1.02)	274/4,089 (6.7)	310/4,090 (7.6)	0.87 (0.74-1.02)	13%▼	0.09

0.4      1.0      1.4  
Icosapent Ethyl Better      Placebo Better

Figura 15<sup>26,48</sup>.

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

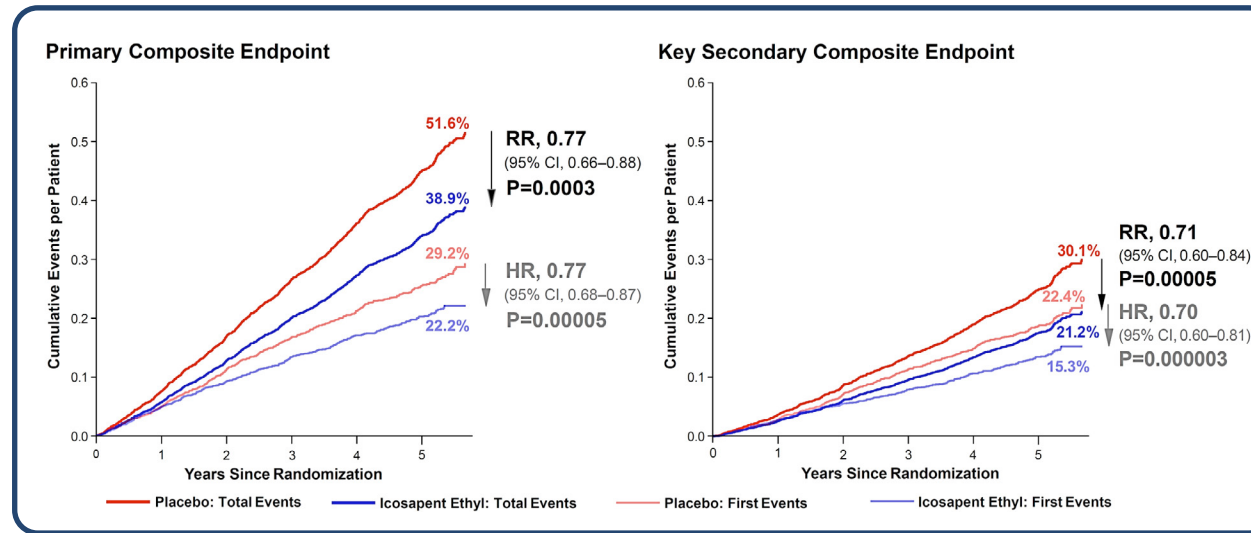
¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?





- En el subgrupo de pacientes con DM: con IPE se alcanza una reducción significativa del riesgo en **objetivos primario** **-23%** y **secundario** **-29%**.



**Figura 16<sup>26</sup>.** En el estudio **REDUCE-IT**, en el subgrupo de pacientes con DM, el tratamiento con IPE logra una reducción significativa del riesgo tanto en el objetivo primario (muerte CV, infarto agudo de miocardio (IAM), ictus, revascularización coronaria, angina inestable) como secundario (muerte CV, IAM, ictus).

- **Sin diferencias** globales significativas en el perfil de **efectos adversos** entre los grupos IPE y placebo.

⇒ La tasa total de hemorragias es ligeramente superior en el brazo IPE (11,8 vs 9,9%).

⇒ La fibrilación auricular es superior en el grupo IPE (5,3 vs 3,9).

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?





## • EVAPORATE<sup>49,50</sup>



Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar los efectos de 4 g/d de IPE sobre la progresión de la placa aterosclerótica en una población norteamericana de pacientes con aterosclerosis coronaria tratados con estatinas, niveles de TG de 200 a 499 mg/dL y niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad de 40 a 115 mg/dL (vs placebo).

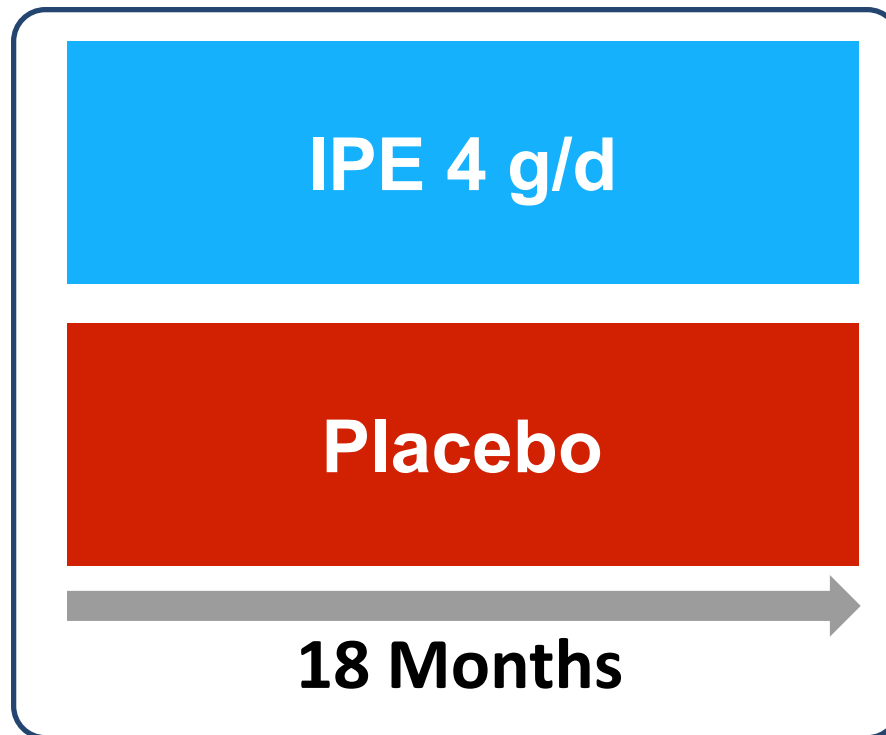


Figura 17<sup>49,50</sup>.



Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

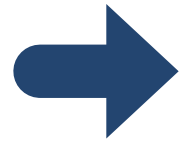
¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?





## • PRINCIPALES HALLAZGOS:



**IPE reduce la progresión de la aterosclerosis coronaria** en comparación con placebo en pacientes tratados con estatinas (a los 18 meses).

- IPE redujo el volumen de LAP en un 17 %, mientras que en el grupo de placebo el volumen de la placa se duplicó con creces (+109 %) ( $p = 0,0061$ ).
- Diferencias significativas en las tasas de progresión entre IPE y placebo al final del estudio en relación con otros volúmenes de placa.

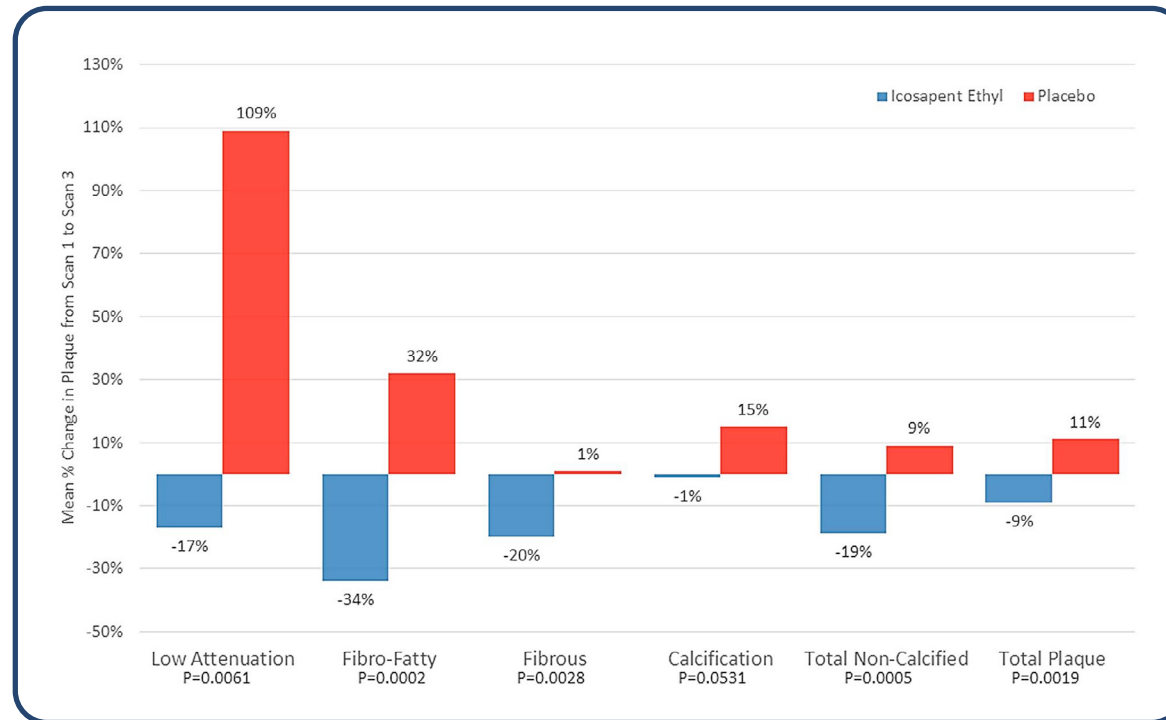


Figura 18<sup>50</sup>.

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?





# EN EL ABECEDARIO DE LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

- **IPE** está indicado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes adultos tratados con estatinas con riesgo cardiovascular alto y con triglicéridos elevados ( $\geq 150$  mg/dL) y una enfermedad cardiovascular diagnosticada o diabetes y, al menos, otro factor de riesgo CV.
- En base a las evidencias clínicas disponibles actualmente, se postula agregar **IPE** en la 'E' (además de ejercicio) de la metodología ABCDEF para la prevención cardiovascular<sup>51</sup>.
  - Ha demostrado procurar una significativa reducción del riesgo CV
  - Está recomendado por las guías actuales
  - Destacables efectos pleiotrópicos
  - Es coste-efectivo
- Próximamente se publicará en la Revista Endocrinología, Diabetes y Nutrición, un documento de consenso sobre **Icosapento de etilo** para el tratamiento del riesgo cardiovascular en pacientes de alto/muy alto riesgo cardiovascular.



Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?





# BIBLIOGRAFÍA

1. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, Lüscher TF, Bonow RO, Verma S, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J*. 1 de enero de 2021;42(1):113-31.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 19 de noviembre de 1994;344(8934):1383-9.
3. Ballantyne CM. Low-density lipoproteins and risk for coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1998;82(9A):3-12.
4. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 29 de noviembre de 2018;379(22):2097-107.
5. 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*. 3 de octubre de 1996;335(14):1001-9.
6. 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*. 27 de mayo de 1998;279(20):1615-22.
7. 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*. 5 de noviembre de 1998;339(19):1349-57.
8. Brown BG. Maximizing coronary disease risk reduction using nicotinic acid combined with LDL-lowering therapy. *Eur Hear J Suppl*. 1 de julio de 2005;7(suppl\_F):F34-40.
9. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 13 de julio de 2004;110(2):227-39.
10. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AMJ, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. <http://dx.doi.org/101056/NEJMoa0807646>. 17 de julio de 2009;359(21):2195-207.
11. Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP, Miller M, Boden WE. Unmet Need for Adjunctive Dyslipidemia Therapy in Hypertriglyceridemia Management. *J Am Coll Cardiol*. 17 de julio de 2018;72(3):330-43.
12. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 4 de mayo de 2017;376(18):1713-22.
13. Hansen SEJ, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Low-Grade Inflammation in the Association between Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis: A Study of More Than 115000 Individuals from the General Population. *Clin Chem*. 1 de febrero de 2019;65(2):321-32.
14. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet (London, England)*. 2014;384(9943):626-35.
15. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E. Impact of Triglyceride Levels Beyond Low-Density Lipoprotein Cholesterol After Acute Coronary Syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 19 de febrero de 2008;51(7):724-30.
16. Nichols GA, Romo-LeTourneau V, Vupputuri S, Thomas SM. Delays in anti-hyperglycaemic therapy initiation and intensification are associated with cardiovascular events, hospitalizations for heart failure and all-cause mortality. *Diabetes, Obes Metab*. 1 de julio de 2019;21(7):1551-7.
17. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 7 de septiembre de 2021;42(34):3227-337.
18. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskina KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 1 de noviembre de 2019;290(1):140-205.
19. 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*. 31 de agosto de 2021;78(9):960-93.
20. Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, Bloomgarden ZT, Brinton EA, Budoff MJ, 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*. 1 de octubre de 2020;26(10):1196-224.
21. Reyes-García R, Moreno-Pérez Ó, Bellido-Castañeda V, Botana-López M, Duran Rodríguez-Hervada A, Fernández-García D, et al. Abordaje integral de las personas con diabetes tipo 2 sin autorización por escrito de la SEEN @diabeteSEEN \* Comparten primera autoría Documento del Área de conocimiento de diabetes mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición 2 0 2 DT. 2022;
22. Bertomeu-González V, Soriano Maldonado C, Bleda-Cano J, Carrascosa-Gonzalvo S, Navarro-Perez J, López-Pineda A, et al. Predictive validity of the risk SCORE model in a Mediterranean population with dyslipidemia. *Atherosclerosis*. 1 de noviembre de 2019;290:80-6.
23. 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*. 1 de diciembre de 2022;28(18):E32-4.

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?







24. Orozco-Beltran D, Gil-Guillen VF, Redon J, Martin-Moreno JM, Pallares-Carratala V, Navarro-Perez J, et al. Lipid profile, cardiovascular disease and mortality in a Mediterranean high-risk population: The ESCARVAL-RISK study. *PLoS One*. 1 de octubre de 2017;12(10):e0186196.
25. Navarro-Pérez J, Orozco-Beltran D, Gil-Guillen V, Pallares V, Valls F, Fernandez A, et al. Mortality and cardiovascular disease burden of uncontrolled diabetes in a registry-based cohort: The ESCARVAL-risk study. *BMC Cardiovasc Disord*. 4 de septiembre de 2018;18(1):1-9.
26. Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, Jacobson TA, Miller M, Tardif JC, et al. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial. *Clin Cardiol*. 1 de marzo de 2017;40(3):138-48.
27. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse III JR, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 29 de abril de 2010;362(17):1563-74.
28. A K, RJ S, P B, J B, R S, MR T, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 26 de noviembre de 2005;366(9500):1849-61.
29. WE B, JL P, T A, BR C, P D-N, K K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 15 de diciembre de 2011;365(24):2255-67.
30. MJ L, R H, JC H, S P, T A, J T, et al. Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 17 de julio de 2014;371(3):203-12.
31. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *N Engl J Med*. 15 de diciembre de 2011;365(24):2255-67.
32. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of Extended-Release Niacin with Laropirant in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 17 de julio de 2014;371(3):203-12.
33. The Risk and Prevention Study Collaborative Group. n-3 Fatty Acids in Patients with Multiple Cardiovascular Risk Factors. *N Engl J Med*. 9 de mayo de 2013;368(19):1800-8.
34. The ORIGIN Trial Investigators. n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Patients with Dysglycemia. *N Engl J Med*. 26 de julio de 2012;367(4):309-18.
35. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation*. 23 de noviembre de 2010;122(21):2152-9.
36. The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 18 de octubre de 2018;379(16):1529-39.
37. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med*. 3 de enero de 2019;380(1):23-32.
38. 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*. 8 de diciembre de 2020;324(22):2268-80.
39. Watanabe T, Miyamoto T, Miyasita T, Shishido T, Arimoto T, Takahashi H, et al. Combination therapy of eicosapentaenoic acid and pitavastatin for coronary plaque regression evaluated by integrated backscatter intravascular ultrasonography (CHERRY study)-rationale and design. *J Cardiol*. 2014;64(3):236-9.
40. Watanabe T, Ando K, Daidoji H, Otaki Y, Sugawara S, Matsui M, et al. A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins. *J Cardiol*. 1 de diciembre de 2017;70(6):537-44.
41. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* (London, England). 31 de marzo de 2007;369(9567):1090-8.
42. Toth PP, Shah PK, Lepor NE. Targeting hypertriglyceridemia to mitigate cardiovascular risk: A review. *Am J Prev Cardiol*. septiembre de 2020;3:100086.
43. Pareek M, Mason RP, Bhatt DL. Icosapent ethyl: safely reducing cardiovascular risk in adults with elevated triglycerides. <https://doi.org/101080/1474033820211954158>. 2021;21(1):31-42.
44. Brinton EA, Mason RP. Prescription omega-3 fatty acid products containing highly purified eicosapentaenoic acid (EPA). *Lipids Health Dis*. 31 de enero de 2017;16(1):1-13.
45. Jump DB, Depner CM, Tripathy S. Omega-3 fatty acid supplementation and cardiovascular disease. *J Lipid Res*. diciembre de 2012;53(12):2525-45.
46. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol*. 1 de septiembre de 2011;108(5):682-90.
47. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, Stein E, Isaacsohn JL, Braeckman RA, et al. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol*. 1 de octubre de 2012;110(7):984-92.
48. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 3 de enero de 2019;380(1):11-22.
49. Budoff M, Brent Muhlestein J, Le VT, May HT, Roy S, Nelson JR. Effect of Vascepa (icosapent ethyl) on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides (200-499 mg/dL) on statin therapy: Rationale and design of the EVAPORATE study. *Clin Cardiol*. 1 de enero de 2018;41(1):13-9.
50. 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*. 21 de octubre de 2020;41(40):3925-32.
51. Trivedi K, Le V, Nelson JRI. The case for adding eicosapentaenoic acid (icosapent ethyl) to the ABCs of cardiovascular disease prevention *Postgrad Med*. 6 de Agosto de 2020;133(1):28-41

Introducción

¿Cuál es el riesgo residual cardiovascular en el paciente con diabetes y que nos dicen las guías?

¿Tenemos este tipo de paciente con diabetes en nuestras consultas?

¿De qué evidencias clínicas disponemos y qué lugar ocupa icosapento de etilo en el tratamiento del paciente con diabetes?

