

Elegibilidad para icosapento de etilo en una población de mundo real de pacientes con diabetes tipo 2 en la República Argentina

Eligibility for Icosapent Ethyl in a Real-World Population of Patients with Type 2 Diabetes in Argentina

AUGUSTO LAVALLE COBO¹, MTSAC, , JOSEFINA DESTAVILLE¹, , EMILIANO SALMERI¹, EZEQUIEL FORTE¹, MTSAC, ,

PAOLA HARWICZ¹, PABLO CORRAL², 

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tienen un mayor riesgo cardiovascular, incluso cuando reciben tratamiento hipolipemiente con estatinas y alcanzan niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) < 55 mg/dL. La hipertrigliceridemia moderada es frecuente en esta población y constituye un factor de riesgo adicional. El estudio REDUCE-IT demostró que el icosapento de etilo (IPE) reduce un 25 % los eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) o DM2 con factores de riesgo y triglicéridos elevados, lo que llevó a su incorporación en guías clínicas.

Objetivo: Evaluar la elegibilidad para IPE en el mundo real en pacientes con DM2.

Material y métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo del Registro de Cardiometabolismo de la Sociedad Argentina de Cardiología. Se definió que los pacientes eran elegibles para IPE si presentaban edad entre 40 y 75 años, antecedentes de ECVA o 2 factores de riesgo asociados, estaban recibiendo tratamiento con estatinas, y tenían un valor de c-LDL < 100 mg/dL y triglicéridos entre 150 y 499 mg/dL.

Resultados: Se incluyeron 694 pacientes con DM2, de los cuales 601 tenían perfil lipídico completo. El 51,7 % tenía ECVA, y el 48,3 % estaba en prevención primaria. Tras aplicar los criterios de elegibilidad, el 19,3 % de los pacientes calificaban para recibir IPE, con mayor proporción en prevención secundaria (22,8 %) que en primaria (15,5 %), OR 1,61, IC 95% 1,04-2,49; p=0,029.

Conclusiones: Una proporción significativa de pacientes con DM2 es elegible para recibir tratamiento con IPE. Estos hallazgos resaltan la relevancia de identificar a los pacientes con DM2 que podrían beneficiarse con este tratamiento para reducir el riesgo cardiovascular residual.

Palabras clave: Riesgo cardiovascular - Riesgo cardiovascular residual - Hipertrigliceridemia - Icosapento de etilo - Diabetes mellitus - Enfermedad cardiovascular

ABSTRACT

Background: Patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) are at increased cardiovascular risk even when they receive lipid-lowering treatment with statins and achieve low-density lipoprotein-associated cholesterol (LDL-C) levels < 55 mg/dL. Moderate hypertriglyceridemia is common in this population and constitutes an additional risk factor. The REDUCE-IT study demonstrated that icosapent ethyl (IPE) reduces cardiovascular events by 25% in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) or DM2 with risk factors and elevated triglycerides, which led to its incorporation into clinical guidelines.

Objective: The aim of this study was to assess eligibility IPE in patients with DM2 in the real world.

Methods: We conducted a descriptive and retrospective study of the patients included in the registry of Cardiometabolism of the Argentine Society of Cardiology. Patients were defined as eligible for IPE if they were between 40 and 75 years of age, had a history of ASCVD or 2 associated risk factors, were receiving statin therapy, and had a LDL-C < 100 mg/dL and triglycerides between 150 and 499 mg/dL.

Results: A total of 694 patients with DM2 were included, of whom 601 had a complete lipid profile; 51.7 % had AVCD, and 48.3 % were in primary prevention. After applying the eligibility criteria, 19.3 % of patients were eligible to receive IPE, with a higher proportion of patients in secondary prevention (22.8 %) compared to those in primary prevention (15.5 %), OR 1.61, 95% CI 1.04-2.49; p=0.029.

Conclusions: A significant proportion of patients with DM2 are eligible for treatment with IPE. These findings underscore the importance of identifying patients with DM2 who could benefit from this treatment to reduce residual cardiovascular risk.

Keywords: Cardiovascular risk - Residual cardiovascular risk - Hypertriglyceridemia - Icosapent ethyl - Diabetes mellitus - Cardiovascular disease.

REV ARGENT CARDIOL 2025;93:213-216. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v93.i3.20898>

Recibido: 23/03/2025 - Aceptado: 17/05/2025

Dirección para correspondencia: Augusto Lavallo Cobo, Sociedad Argentina de Cardiología - Consejo Cardiometabolismo - Azcuénaga 980 (1115), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. lavallea@otamendi.com.ar



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Consejo de Cardiometabolismo de la Sociedad Argentina de Cardiología

² Universidad FASTA, Mar del Plata, Argentina

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) presentan un riesgo cardiovascular mayor que otros grupos poblacionales de similares características sin esa condición. (1,2) Independientemente de la presencia de DM2, el tratamiento con fármacos hipolipemiantes dirigidos a reducir los valores plasmáticos de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) se tradujo en reducción de eventos cardiovasculares mayores en distintos ensayos clínicos. Pese a ello, y aun alcanzando niveles < 55 mg/dL, persiste el riesgo de desarrollar nuevos eventos cardiovasculares. (3-4) La presencia de hipertrigliceridemia moderada es una característica que presentan muy frecuentemente los pacientes con DM2. (5) El uso de icosapento de etilo (IPE) en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) o DM2 asociada a otro factor de riesgo cardiovascular y triglicéridos elevados, se asoció a una reducción del 25 % del riesgo de presentar eventos cardiovasculares mayores en el estudio REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial*). (6) Estos resultados llevaron a incorporar esta nueva opción terapéutica en las guías de práctica clínica para reducir el riesgo residual en esta población. (7,8) Si bien este tratamiento ha sido aprobado recientemente en la República Argentina, se desconoce la proporción de pacientes con DM2 que podría ser candidata a recibirlo. El objetivo de este estudio es evaluar la elegibilidad de pacientes con DM2 en los que el tratamiento con IPE puede ser beneficioso en términos de reducción de riesgo cardiovascular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo y retrospectivo. Se incluyeron pacientes con DM2 que fueron incluidos en el registro del Consejo de Cardiometabolismo de la Sociedad Argentina de Cardiología entre los meses de mayo y julio de 2019. Se excluyeron pacientes hospitalizados, con DM tipo 1, DM secundaria, mujeres embarazadas y aquellos que declinaron participar en el protocolo. Se evaluaron características clínicas y de laboratorio. Se definió que los pacientes eran elegibles para recibir IPE si presentaban edad entre 40 y 75 años, antecedentes de ECVA o 2 factores de riesgo asociados, se encontraban recibiendo tratamiento con estatinas, y tenían un valor de c-LDL < 100 mg/dL y TG entre 150 y 499 mg/dL. Se evaluó la elegibilidad para IPE en el total de la población incluida, en la población de pacientes con ECVA (antecedentes de enfermedad coronaria, cerebrovascular o enfermedad vascular periférica) y en aquellos sin ECVA. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos para la investigación de la declaración de Helsinki 2013. (9) La participación fue voluntaria y previa firma de un consentimiento informado. Las variables cualitativas se presentan como frecuencia y porcentaje, y las cuantitativas como media y desviación estándar (DE). Se consideró significación estadística con un valor de $p < 0,05$ a 2 colas.

RESULTADOS

Se evaluaron 694 pacientes incluidos en el Registro de Cardiometabolismo de la Sociedad Argentina de Cardiología. De ellos 601 contaban con el perfil lipídico completo.

El 51,7 % (311 pacientes) presentaba ECVA y el 48,3 % (290 pacientes) se encontraba en prevención primaria. La edad media de la población fue de $67,2 \pm 9,3$ años; el 60,1 % era de género masculino y el 91,7 % presentaba hipertensión arterial. El índice de masa corporal promedio fue de 32 kg/m^2 . La media de hemoglobina glicosilada fue 7,3 %, la de c-LDL 95 mg/dL, la de TG 166,5 mg/dL y la de tasa de filtrado glomerular de $78,6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. El 72,4 % se encontraba recibiendo estatinas, el 7,1 % ezetimibe. Las diferencias entre pacientes con ECVA y sin ECVA se presentan en la Tabla 1. Los pacientes con ECVA tenían mayor edad, prevalencia de género masculino, y utilización de estatinas y ezetimibe, lo que explica los valores menores de colesterol total y LDL. Luego de aplicar los criterios de elegibilidad para IPE, 19,3% de los pacientes cumplían con los mismos (Figura 1). Al dividirlos acorde al antecedente o no de ECVA, observamos que el 22,8% (71 pacientes) en prevención secundaria y el 15,5% (45 pacientes) en prevención primaria cumplían con criterios para recibir IPE (OR 1,61, IC 95% 1,04-2,49; $p = 0,029$) (Figura 2)

DISCUSIÓN

En este estudio se observó que, en una cohorte de pacientes con DM2 de alto y muy alto riesgo cardiovascular, uno de cada cinco pacientes cumplía con criterios de elegibilidad para recibir IPE. Rawshani et al. evidenciaron una reducción tanto de la mortalidad cardiovascular como de la mortalidad coronaria y de las hospitalizaciones por causa cardiovascular en los últimos 20 años, destacándose que dicha reducción fue menor en los pacientes con DM2. De aquí es posible inferir que en este grupo de pacientes existe un claro incremento del riesgo residual. (10) La aparición de los nuevos grupos farmacológicos antidiabéticos que evidenciaron en distintos estudios clínicos reducción de eventos cardiovasculares mayores, del riesgo de internaciones por insuficiencia cardíaca e incluso de la mortalidad cardiovascular en ciertos subgrupos de pacientes, da cuenta de que ese riesgo residual existe y que puede ser reducido a partir de la incorporación de nuevas opciones terapéuticas. (11,12) Sin embargo, más allá de estas intervenciones, la elevada incidencia de eventos cardiovasculares observada, especialmente en los estudios que incluyeron pacientes con DM2 de muy alto riesgo cardiovascular, hace necesaria la intervención en otras variables para poder lograr una mayor reducción del mismo. Pese a lo mencionado, la utilización de fármacos con beneficio cardiovascular demostrado aún dista mucho del ideal, (13) si se tiene en cuenta que en este registro solamente el 25,9 % de los pacientes recibía fármacos con beneficio cardiovascular demostrado. La hipertrigliceridemia y el colesterol remanente surgen como una diana terapéutica de interés sobre todo en pacientes con DM2, que poseen mayor prevalencia de triglicéridos elevados que otros subgrupos de pacientes. Dentro de los fármacos evaluados en pacientes con estas características se encuentran

Tabla 1. Características Basales

	Sin ECVA (n = 290)	Con ECVA (n = 311)	Total (n = 601)	p*
Edad, años (media ± DE)	63 ± 9,6	67 ± 9,7	65 ± 9,8	<0,001
Género Masculino (%)	45	69	57,6	<0,001
HTA (%)	90	93	91,7	0,241
IMC (media ± DE)	32,5 ± 5,9	31,5 ± 6,1	32 ± 6	0,041
Diagnóstico DM2 > 10 años (%)	34,5	43	38,9	0,036
HbA1c, % (media ± DE)	7,3 ± 1,7	7,2 ± 1,4	7,3 ± 1,6	0,430
Colesterol total, mg/dL (media ± DE)	181 ± 45,8	159 ± 43	170 ± 45,7	<0,001
Colesterol HDL, mg/dL (media ± DE)	45 ± 11,7	44 ± 24,13	44,5 ± 26	0,523
Colesterol LDL mg/dL (media ± DE)	105 ± 40	85 ± 36,2	95 ± 39,3	<0,001
Triglicéridos, mg/dL (media ± DE)	173 ± 103,6	160 ± 79,8	166,5 ± 92,1	0,084
TFG, mL/min/1,73 m ² (media ± DE)	84 ± 20	73 ± 21,6	78,5 ± 21	<0,001
Estatinas (%)	62,4	81,6	72,4	<0,001
Ezetimibe (%)	4,5	9,6	7,1	0,017
Insulina (%)	19	25,6	22,5	0,062
AR GLP-1 (%)	2,4	3,5	5,9	0,478
iSGLT2 (%)	6,2	12,8	20	0,006

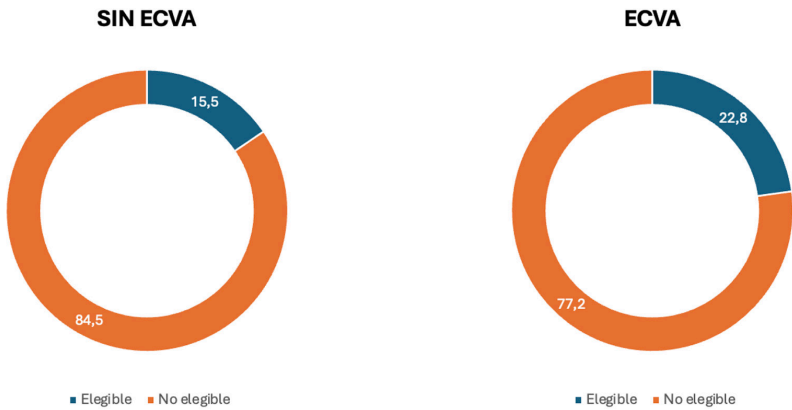
*: sin ECVA vs. con ECVA

AR GLP-1: agonistas del receptor GLP-1; DE: desviación estándar; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TFG: tasa de filtrado glomerular.

Fig. 1. Pacientes elegibles para icosapento de etilo



Fig. 2. Porcentaje de pacientes elegibles para icosapento de etilo acorde al antecedente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA)



los ácidos grasos omega 3. En el estudio JELIS (*Japan EPA Lipid Interventional Study*), realizado en Japón y que incluyó pacientes con colesterol total ≥ 250 mg/dL, el tratamiento con 1800 mg de ácido eicosapentaenoico (EPA) combinados con estatinas redujo significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en un 19% con respecto al tratamiento con estatinas. (14) En la misma línea, el estudio REDUCE-IT comparó el uso de 4 g/día de IPE asociado a estatinas con o sin ezetimibe respecto al tratamiento con estatinas con o sin ezetimibe y nuevamente se evidenció una reducción de eventos cardiovasculares mayores, en este caso del 25 %, además de reducción en la mayoría de los objetivos secundarios evaluados. (6) Es importante resaltar que en este estudio el 57,8 % de los pacientes presentaba DM2. Posteriormente, en el estudio EVAPORATE, el uso de 4 g/día de IPE demostró cambios compatibles con regresión de la placa de ateroma. (15) Si bien los mecanismos exactos por los cuales se produce este beneficio son aún motivo de discusión, se sugiere que la reducción de riesgo con el tratamiento con IPE excede la reducción de TG observada. (16,17) A partir de estos resultados las guías de práctica clínica incorporan la recomendación de considerar el uso de IPE para pacientes con DM2 o ECVA, que se encuentran recibiendo estatinas y presentan TG entre 150 y 499 mg/dL, con el fin de reducir el riesgo cardiovascular.

Una limitación de nuestro estudio consiste en que la elegibilidad se definió basada en el tratamiento que recibían los pacientes, sin estar especificada la dosis de estatinas utilizada, y tampoco qué proporción de pacientes recibía otros fármacos como los fibratos para el tratamiento de la hipertrigliceridemia. A ello debemos sumar una utilización de estatinas en el 70 % de los pacientes, lo cual puede sub o sobreestimar el valor real de triglicéridos e influir en la elegibilidad. Asimismo la población evaluada podría no representar el total de los pacientes con DM2 sino la evaluada en un consultorio de cardiología.

En conclusión, en una población de mundo real conformada por pacientes con DM2 en seguimiento por cardiólogos de la República Argentina, 1 de cada 5 pacientes es elegible para el tratamiento con IPE, con potencial beneficio a nivel de la reducción de eventos cardiovasculares.

Declaración de conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

BIBLIOGRAFÍA

- Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26(2_suppl):25-32. <https://doi.org/10.1177/2047487319878371>.
- Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:855-60. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000116389.61864.DE>.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.
- Chehade JM, Gladysz M, Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management. *Drugs* 2013;73:327-39. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0023-5>.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>.
- Giunta G, Lavallo Cobo A, Brandani L, Lobo M, Forte E, Masson G, y cols. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2023;91 (Suplemento 3): 1-190. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v91.s3>.
- Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;44:4043-140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013;310:2191-4. doi:10.1001/jama.2013.281053
- Rawshani A, Rawshani A, Gudbjörnsdóttir S. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:300-1. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1706292>.
- Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:653-62. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5).
- McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;6:148-58. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>.
- Naoum I, Saliba W, Barnett-Griness O, Aker A, Zafir B. Glucose-Lowering Drugs with Proven Cardiovascular Benefit Following Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes: Treatment Gaps and Outcomes. *J Clin Med* 2024;13:5541. <https://doi.org/10.3390/jcm13185541>.
- 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* 2007;369:1090-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60527-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60527-3).
- 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;41:3925-32. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa652>.
- Huston J, Schaffner H, Cox A, Sperry A, Mcgee S, Lor P, et al. A Critical Review of Icosapent Ethyl in Cardiovascular Risk Reduction. *Am J Cardiovasc Drugs* 2023;23:393-406. <https://doi.org/10.1007/s40256-023-00583-8>.
- Miller M, Tokgozoglul L, Parhofer KG, Handelsman Y, Leiter LA, Landmesser U. Catapano (2022) Icosapent ethyl for reduction of persistent cardiovascular risk: a critical review of major medical society guidelines and statements, Expert Rev Cardiovasc Ther 2022;20:609-25. <https://doi.org/10.1080/14779072.2022.2103541>.