

farmacología Cardiovascular 60

Publicación independiente de Farmacología y Fisiopatología cardiovascular aplicada | AÑO 20 | N° 60 | SEGUNDA ETAPA | MAYO DE 2024

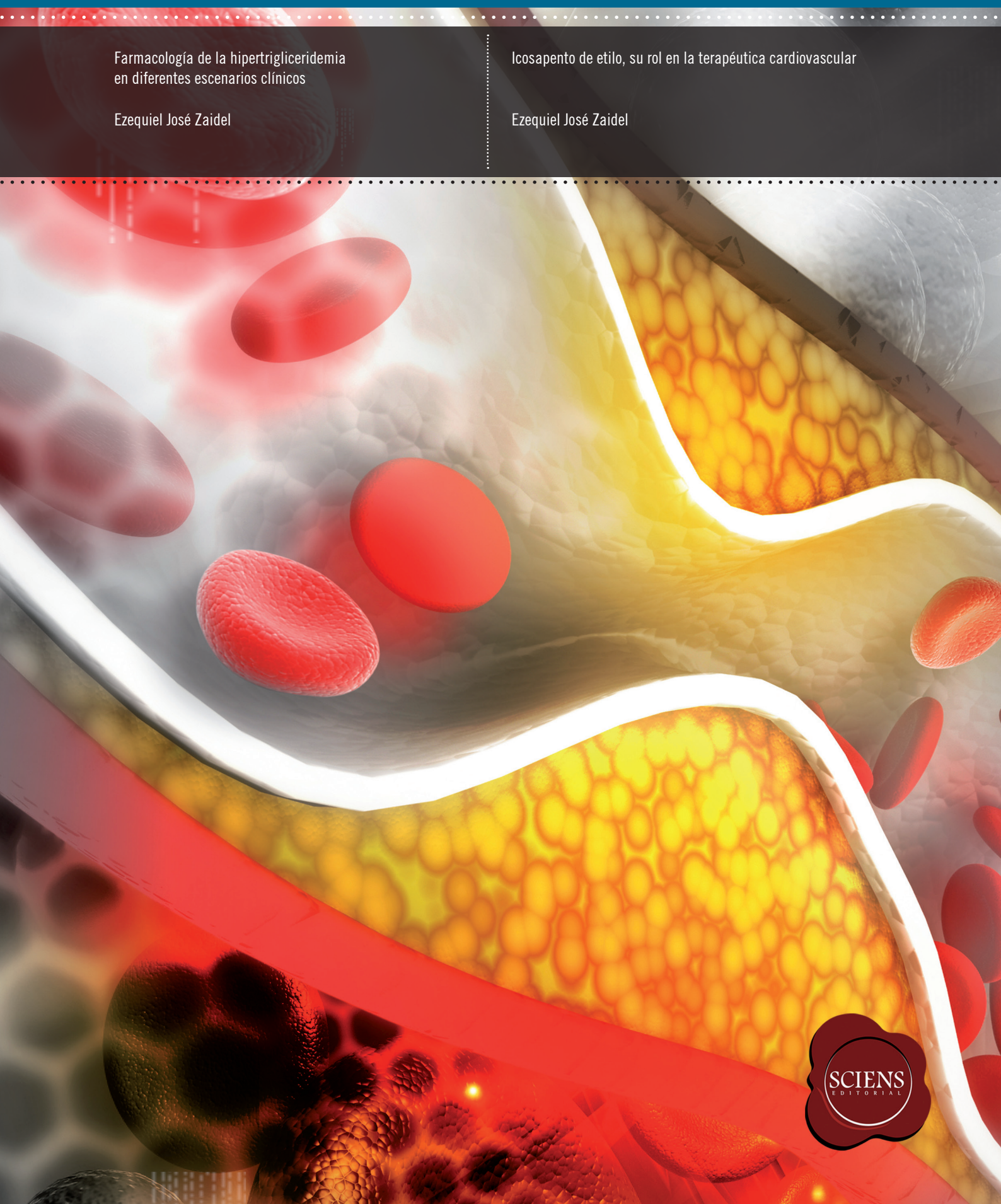
ISSN 2344-9799

Farmacología de la hipertrigliceridemia
en diferentes escenarios clínicos

Ezequiel José Zaidel

Icosapento de etilo, su rol en la terapéutica cardiovascular

Ezequiel José Zaidel



Farmacología Cardiovascular

Publicación independiente de Farmacología
y Fisiopatología cardiovascular aplicada.

Editorial Sciens

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB)
Tel/Fax. (54 11) 2092 1646
www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

Director

Luis María Zieher (†)

Director Asociado

Pablo Terrens

Editores

Pedro Forcada
Héctor Alejandro Serra
Ernesto Miguel Ylarri
Ezequiel José Zaidel

Sumario

Artículos y revisiones

4 | Farmacología de la hipertrigliceridemia en diferentes escenarios clínicos

Dr. Ezequiel José Zaidel

Existe una gran incertidumbre acerca de los triglicéridos, su relación con patología cardiovascular y los tratamientos. En esta revisión se describen los escenarios clínicos diferenciales, el impacto del tratamiento de estos, y con qué estrategias.

9 | Icosapento de etilo, su rol en la terapéutica cardiovascular

Dr. Ezequiel José Zaidel

Con la publicación de los resultados de nuevos ensayos clínicos con formulaciones específicas de ácidos grasos omega-3 que evidenciaron mejoría en los desenlaces cardiovasculares, se aclara la incertidumbre previa acerca del beneficio del tratamiento de la hipertrigliceridemia. Se revisan aquí los aspectos más notorios del origen, desarrollo y actualidad de las terapias basadas en omega-3 para el tratamiento de la hipertrigliceridemia, con foco en el icosapento de etilo.

Esta publicación es realizada por docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en Farmacología, Fisiopatología y Clínica Cardiovascular, quienes publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente.

El material publicado (trabajos, cartas al lector, comentarios) en la revista **Farmacología Cardiovascular**, representan la opinión de sus autores; y no reflejan necesariamente la opinión de la Dirección o de la Editorial de la revista.

La mención de determinadas entidades comerciales, productos o servicios en esta publicación no implica que el Director o la Editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto y sobre los contenidos de los anuncios de productos y servicios.

Registro de propiedad intelectual N° 5236446. Impreso en Artes Gráficas del Sur, Av. Australia 2924 - CABA - Argentina.

Diseño de tapa e interior DCV Leandro Otero. La revista **Farmacología Cardiovascular** es propiedad de Sciens SRL. ISSN 2344-9799.

Farmacología de la hipertrigliceridemia en diferentes escenarios clínicos

Dr. Ezequiel J. Zaidel

1^{ra} cátedra de farmacología, Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

Resumen

Existe una gran incertidumbre acerca de los triglicéridos, su relación con patología cardiovascular y los tratamientos. En esta revisión se describen los escenarios clínicos diferenciales, el impacto del tratamiento de estos, y con qué estrategias.

Palabras clave

Hipertrigliceridemia – Colesterol – Omega-3.

Introducción y objetivos

Existe históricamente en la medicina y en la comunidad una gran incertidumbre acerca de los triglicéridos. Desde su estructura, reconocimiento como factor de riesgo de enfermedades, hasta su modulación con suplementos nutricionales, dieta, y la necesidad de utilizar fármacos para reducir triglicéridos. En los últimos años se ha incrementado el conocimiento y existen diversos fármacos disponibles y en desarrollo.

El objetivo de esta revisión es describir los escenarios clínicos en los cuales los triglicéridos se asocian con patologías, el impacto del tratamiento de los mismos, y con qué estrategias.

Escenarios clínicos

La hipertrigliceridemia forma parte usualmente de alteraciones metabólicas frecuentes, como la diabetes y el síndrome metabólico, usualmente asociadas a obesidad, o la hipercolesterolemia mixta. La prevalencia de estas condiciones clínicas se encuentra en continuo incremento, por lo que es importante reconocerlas y abordarlas apropiadamente.

En el otro extremo se encuentran sujetos que presentan una enfermedad poco frecuente, el síndrome de hiperquilomicronemia familiar (SHQF), en el cual mutaciones puntuales en la lipoproteína-lipasa (LPL) o en genes reguladores de las apolipoproteínas, provocan una hipertrigliceridemia grave (HTGG), con valores que suelen estar por encima de los 880 mg/dL y que no descienden con los tratamientos usuales. Estos pacientes suelen presentar xantomatosis, dolor abdominal, síndrome de hiperviscosidad, alteraciones neurológicas, y riesgo de eventos abdominales como esteatosis y hepatoesplenomegalia, o incluso pancreatitis.

Causas secundarias de hipertrigliceridemia

Se deben descartar causas reconocidas de hipertrigliceridemia previo a considerar tratamientos específicos. Entre las enfermedades que provocan hipertrigliceridemia se mencionan: DM2 mal controlada, insuficiencia renal crónica con síndrome nefrótico, hipotiroidismo, Cushing, enfermedades reumato-

lógicas (artritis reumatoide, psoriasis, lupus), mieloma, y otras menos frecuentes como lipodistrofias familiares o enfermedades de depósito del glucógeno.

El exceso de alcohol es una condición reconocida y frecuente de hipertrigliceridemia secundaria, así como dietas ricas en azúcares simples, grasas saturadas o alimentos con alto índice glucémico en general. La nutrición parenteral en pacientes

Tabla 1
Escenarios clínicos

Valor de triglicéridos	Triglicéridos levemente elevados, <500 mg/dL	Triglicéridos levemente elevados, <500 mg/dL	Triglicéridos levemente elevados, <500 mg/dL	Triglicéridos marcadamente elevados, >500 mg/dL	Triglicéridos extremadamente elevados, >885 mg/dL o > 1000 mg/dL	Triglicéridos extremadamente elevados, >885 mg/dL o > 1000 mg/dL
Escenario clínico	Paciente no diabético y sin ASCVD	Paciente con DM2 pero sin ASCVD	Pacientes con ASCVD con o sin DM2	Todos	Todos, con causa secundaria (DM2, sme metabólico) y respuesta a insulinoterapia	Todos, sin causa secundaria.
Objetivo	Reducción del riesgo de un primer evento CV	Reducción del riesgo de un primer evento CV	Reducción de la recurrencia de eventos CV	Reducción de pancreatitis Reducción de eventos CV	Reducción de pancreatitis Reducción de eventos CV	Reducción de pancreatitis Reducción de eventos CV
Conducta inicial hipolipemiente	Cálculo del riesgo CV y uso de estatinas potentes de acuerdo a guías	Cálculo del riesgo CV y uso de estatinas potentes de acuerdo a guías	Estatinas potentes de acuerdo a guías, ezetimibe y PCSK9i.	Cálculo del riesgo CV y uso de estatinas potentes de acuerdo a guías. Tratamiento de causas secundarias	Tratamiento de causas secundarias (insulinoterapia inicial), manejo de estatinas usual.	Tratamiento de la hipertrigliceridemia
Conducta con los fármacos para reducir triglicéridos	No (modificación de dieta y actividad física para reducir triglicéridos)	Una vez descartadas causas secundarias y si presenta un FRCV adicional	Podría considerarse el tratamiento farmacológico.	Fármacos para el tratamiento de la hipertrigliceridemia	Fármacos para el tratamiento de la hipertrigliceridemia	Tratamiento específico de la hipertrigliceridemia
Grupo de fármacos	No	Omega 3	Omega 3 (icosapento de etilo) (eventual fibratos	Omega 3 Fibratos	Omega 3 Fibratos	Volanesorsen Lipoaféresis Fármacos en estudios (terapias moduladoras de la expresión de APOC3 ó de ANGPTL3)

ASCVD: Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. APOC3: Apoproteína C3. ANGPTL3: proteína símil angiopoyetina 3. CV: cardiovascular. DM2: Diabetes tipo

críticos también provoca hipertrigliceridemia.

La obesidad, el síndrome metabólico, la ganancia de peso luego de pérdida significativa, y el embarazo, también podrían considerarse causas secundarias de hipertrigliceridemia.

Existe una lista extensa de fármacos que pueden elevar los niveles de triglicéridos, entre ellos se pueden mencionar: Beta-bloqueantes, diuréticos tiazídicos y de asa, corticoides, anabólicos y estrógenos, isotretinoína, inhibidores de proteasa, tamoxifeno, ciclofosfamida, olanzapina, clozapina, tacrolimus, propofol.

Asociación de hipertrigliceridemia con pancreatitis

Si bien la litiasis biliar y el alcoholismo son etiologías frecuentes, en la actualidad se reconoce que las diferentes formas de hipertrigliceridemia pueden ser responsables de hasta uno de cada 10 casos de pancreatitis. Se reconoce además que la relación es dependiente de los niveles, es decir, a partir de 500 mg/dL incrementa levemente el riesgo, mientras que con valores de >880 supera 3%, y con más de 1700 puede llegar a más del 15%.

Asociación de hipertrigliceridemia con eventos cardiovasculares

Hace décadas que es conocida la asociación entre los niveles elevados de triglicéridos y el riesgo de eventos CV, diversos estudios poblacionales han demostrado una gran correlación. A pesar de ello, un gran confundidor es el interjuego entre LDL-C, Apo B, y triglicéridos, siendo dificultosa la interpretación aislada (1, 2).

La concentración plasmática de triglicéridos (TG) es un marcador de las lipoproteínas ricas en triglicéridos circulantes, VLDL, quilomicrones, y sus remanentes metabólicos. Estos remanentes contienen colesterol, intervienen en la aterogénesis, atraviesan el endotelio y pueden ser captados rápidamente por los macrófagos en el espacio subendotelial (3, 4).

Estrategias que reducen los niveles de triglicéridos

Dietas específicas

Las dietas reducidas en hidratos de carbonos simples y ricas en fibras contribuyen al descenso de triglicéridos. (5-7)

Ayuno

Distintos esquemas de ayuno intermitente pueden contribuir a una reducción de triglicéridos. Diversos metanálisis comprobaron reducción de peso corporal asociada a reducción de triglicéridos de hasta el 40% (8-9)

Actividad física

Se ha demostrado que la actividad física incrementa el

catabolismo de lípidos y reduce los niveles de triglicéridos. (10-11).

Tratamiento del hipotiroidismo

En los pacientes con hipotiroidismo, el tratamiento de este contribuye a la reducción de los niveles de triglicéridos en sangre.

Estatinas

Las estatinas reducen significativamente los triglicéridos y, como veremos, son primera línea de tratamiento de diferentes condiciones cardiometabólicas. La reducción observada es alrededor del 20%. El uso de estatinas potentes a altas dosis redujo los triglicéridos y los eventos CV (12).

Ezetimibe

El ezetimibe per-se logra reducción de los niveles de triglicéridos de aproximadamente 8% (13), y al asociarse con estatinas aún más: En un estudio pragmático se comprobó una reducción dosis-dependiente de los niveles de triglicéridos de hasta el 25% con la combinación de rosuvastatina y ezetimibe (14). Algunos reportan una reducción aún mayor, de hasta el 40% (15).

Inhibidores PCSK9

Este nuevo grupo de fármacos para el tratamiento de la hipercolesterolemia, también reducen significativamente los niveles de triglicéridos, en valores del 6 al 17% (16).

Insulina

La insulina modula hormonalmente las enzimas responsables del catabolismo como lipoproteína-lipasa y lipasa hormonosensible, y se ha establecido como un tratamiento rápido y eficiente de la hipertrigliceridemia grave incluso en sujetos sin diabetes (17, 18).

Heparina

Si bien promueve la liberación y translocación de la LPL y reduce los niveles de triglicéridos, su uso se encuentra limitado por su acción anticoagulante (19, 20).

Inhibidores SGLT2

El uso crónico de estos fármacos para la diabetes, la insuficiencia renal o la insuficiencia cardíaca, se asocia a reducción de los niveles de triglicéridos, principalmente por *downregulation* de ANGPTL4 e incrementa la actividad de la LPL (21).

Agonistas del receptor de GLP-1

Este grupo de fármacos reducen los niveles de triglicéridos, mejoran los parámetros de esteatosis, el perfil metabólico proaterogénico. También reducen la absorción intestinal de lípidos y la trigliceridemia postprandial (22-24). En la actualidad se reconoce que gran parte del efecto de reducción de los triglicéridos es provocado por acciones a nivel central del GLP1 (25).

Fármacos específicos para el tratamiento de la hipertrigliceridemia

En un metaanálisis reciente que incluyó tratamientos con omega-3, fibratos, o niacina, se observó una asociación entre la reducción de los niveles de triglicéridos y los MACE (26). Diversas guías de práctica clínica recomiendan el uso de dichos fármacos para reducir el riesgo de pancreatitis, en general cuando los valores son mayores a 500 mg/dL, así como para la reducción de eventos CV (27-30).

Fibratos

Los fibratos pueden lograr una reducción del 30% al 50% de los niveles de triglicéridos. Por modular PPAR α , se observa disminución en la producción de VLDL, oxidación de ácidos grasos, aumento del catabolismo de los triglicéridos y de la síntesis de LPL, así como una reducción de la apo C3. El fenofibrato y ácido fenofibrato parecen tener mejor perfil de seguridad que otros fibratos, incluso en la combinación con estatinas (31).

Si bien para la reducción del riesgo de eventos CV en pacientes tratados con estatinas la eficacia es escasa, en subgrupos de pacientes con mayor riesgo (diabetes, triglicéridos basales elevados) parece observarse beneficio. (32) Recientemente, un ensayo clínico con un fibrato llamado pemafibrato no logró demostrar reducción de eventos CV (33).

Niacina

El ácido nicotínico o niacina reduce los triglicéridos entre un 10% y un 30%, y lo logra mediante la disminución de la síntesis de triglicéridos y la lipólisis. Dado que no demostró eficacia en la reducción de eventos CV y presenta un perfil de efectos adversos indeseable, su uso actualmente se encuentra muy restringido (34).

Omega 3

Los ácidos grasos omega-3 están indicados para el tratamiento de la hipertrigliceridemia. Reducen los triglicéridos entre un 20% y un 50% en una dosis de 3 g a 4 g/día. La mayoría contiene ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). Los son dosis dependientes, y dado que varios medicamentos y suplementos de venta libre contienen cantidades variables de EPA y DHA, se debe prestar atención

a los constituyentes en la selección de ácidos grasos omega-3. Además, dicha variación también se asoció con un perfil de seguridad variable (35).

El beneficio clínico de los omega-3 pero dicha elevada variabilidad en su composición y perfil de seguridad ha llevado al desarrollo de fármacos específicos como el icosapento de etilo, derivado de EPA, que será discutido en otra publicación, y que ha evidenciado reducción marcada de eventos CV (36).

Volanesorsen

Es un oligonucleótido antisentido que interfiere con el ARNm que codifica para la apo C3 en los hepatocitos. Ha demostrado una reducción de los triglicéridos, quilomicrones, y ApoC3 de aproximadamente el 70%. Su uso se encuentra limitado a sujetos con SHQF confirmada, y requiere monitorización de efectos adversos como plaquetopenia. Existen sujetos no respondedores por diversas mutaciones génicas específicas (37).

Otros fármacos para SHQF

Además de la antigua lipoaféresis y de la incorporación a la terapéutica del Volanesorsen, diversos fármacos se encuentran en fases 2-3 de investigación para el uso en diversos escenarios de hipertrigliceridemias graves. Sólo por mencionar algunos ya avanzados en fases de investigación, Olezarsen, Evinacumab y Vupanorsen. Las principales dianas evaluadas son el APO C3 y la ANGPTL3 (38).

Conclusiones

Se ha revisado a la hipertrigliceridemia como una entidad muy heterogénea, reconociendo que los triglicéridos moderadamente elevados se asocian con riesgo de eventos CV y su reducción con medidas farmacológicas y no farmacológicas reduce los eventos. Por otro lado, en casos de hipertrigliceridemias graves, menos frecuentes, existen causas primarias raras y múltiples causas secundarias, donde el objetivo es reducir marcadamente los niveles para disminuir el riesgo de pancreatitis y otras patologías relacionadas con la hipertrigliceridemia. Existen diversos fármacos en desarrollo y se estima que en los próximos años contaremos con diversas estrategias adicionales para el tratamiento de la hipertrigliceridemia.

Bibliografía sugerida

1. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. "Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies". *Circulation* 2007;115:450-458.
2. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. "Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial". *J Am Coll Cardiol* 2008;51:724-730.
3. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, et al. "Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease". *Nat Genet* 2013;45:1345-1352.
4. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, et al. "Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction". *Eur Heart J* 2013;34:1826-1833.
5. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345-1361.
6. Rees K, Takeda A, Martin N, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019(3):CD009825.

- 7. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34.
- 8. Meng H., Zhu L., Kord-Varkaneh H., et al. "Effects of intermittent fasting and energy-restricted diets on lipid profile: a systematic review and meta-analysis". *Nutrition* 2020;77:110801.
- 9. Moon S., Kang J., Kim S.H., et al. "Beneficial effects of time-restricted eating on metabolic diseases: a systemic review and meta-analysis". *Nutrients* 2020;12:1267.
- 10. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Med*. 2014;44(2):211-221.
- 11. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med*. 2009;48(1):9-19.
- 12. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):724-730. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.038.
- 13. Pandor A, Ara RM, Tumor I, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med*. 2009;265:568-580.
- 14. Kim KJ, Kim SH, Yoon YW, et al. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROsuvastatin and eZetimibe). *Cardiovasc Ther*. 2016;34(5):371-382. doi:10.1111/1755-5922.12213.
- 15. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*. 2003;107(19):2409-2415. doi:10.1161/01.CIR.0000068312.21969.C8.
- 16. Filippatos TD, Kei A, Rizos CV, Elisaf MS. Effects of PCSK9 Inhibitors on Other than Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lipid Variables. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018;23(1):3-12. doi:10.1177/1074248417724868.
- 17. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and preventive strategies. Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V. *Clin J Gastroenterol*. 2018:1-8.
- 18. Inayat F, Zafar F, Baig AS, et al. Hypertriglyceridemic Pancreatitis Treated with Insulin Therapy: A Comparative Review of 34 Cases. *Cureus*. 2018;10(10):e3501. Published 2018 Oct 27. doi:10.7759/cureus.3501.
- 19. Lutz EP, Merkel M, Kako Y, Melford K, Radner H, Breslow JL, Bensadoun A, Goldberg IJ. Heparin-binding defective lipoprotein lipase is unstable and causes abnormalities in lipid delivery to tissues *J Clin Invest* 2001;107:1183-1192
- 20. Jain P, Rai RR, Udawat H, Nijhawan S, Mathur A. Insulin and heparin in treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:2642-2643.
- 21. Basu D, Huggins LA, Scerbo D, et al. Mechanism of Increased LDL (Low-Density Lipoprotein) and Decreased Triglycerides With SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(9):2207-2216. doi:10.1161/ATVBAHA.118.311339.
- 22. Berberich AJ, Hegele RA. Lipid effects of glucagon-like peptide 1 receptor analogs. *Curr Opin Lipidol*. 2021;32(3):191-199. doi:10.1097/MOL.0000000000000750.
- 23. Zhao X, Wang M, Wen Z, et al. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:721135. Published 2021 Aug 23. doi:10.3389/fendo.2021.721135.
- 24. Dallinga-Thie GM, Nieuwdorp M. GLP1, an Important Regulator of Intestinal Lipid Metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(5):1048-1049. doi:10.1161/ATVBAHA.115.305479.
- 25. Farr S, Baker C, Naples M, et al. Central Nervous System Regulation of Intestinal Lipoprotein Metabolism by Glucagon-Like Peptide-1 via a Brain-Gut Axis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(5):1092-1100. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304873.
- 26. Marston NA, Giugliano RP, Im K, et al. Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circulation*. 2019;140(16):1308-1317. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998.
- 27. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(24):3237-3241]. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285-e350.
- 28. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline [published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):4685]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2969-2989.
- 29. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(20):2292-2333.
- 30. Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, et al. Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(12):e673-e691.
- 31. Kim NH, Kim SG. Fibrates Revisited: Potential Role in Cardiovascular Risk Reduction. *Diabetes Metab J*. 2020;44(2):213-221. doi:10.4093/dmj.2020.0001.
- 32. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011 Feb;57(2):267-72. doi: 10.1097/FJC.0b013e318202709f. PMID: 21052016.
- 33. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2022;387(21):1923-1934. doi:10.1056/NEJMoa2210645.
- 34. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AF., Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):2969-89.
- 35. Karalis DG. A Review of Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertriglyceridemia: A Focus on High Dose Omega-3 Fatty Acids. *Adv Ther*. 2017 Feb;34(2):300-323.
- 36. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792.
- 37. Warden BA, Duell PB. Volanesorsen for treatment of patients with familial chylomicronemia syndrome. *Drugs Today (Barc)*. 2018;54(12):721-735. doi:10.1358/dot.2018.54.12.2899384.
- 38. Akoumianakis I, Zvintzou E, Kypreos K, Filippatos TD. ANGPTL3 and Apolipoprotein C-III as Novel Lipid-Lowering Targets. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(5):20. Published 2021 Mar 10. doi:10.1007/s11883-021-00914-7.

Fecha de recepción: 16 de febrero de 2024 // Fecha de aceptación: 11 de marzo de 2024

Icosapento de etilo, su rol en la terapéutica cardiovascular

Dr. Ezequiel José Zaidel

1^{ra} cátedra de farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Resumen

Con la publicación de los resultados de nuevos ensayos clínicos con formulaciones específicas de ácidos grasos omega-3 que evidenciaron mejoría en los desenlaces cardiovasculares, se aclara la incertidumbre previa acerca del beneficio del tratamiento de la hipertrigliceridemia. Se revisan aquí los aspectos más notorios del origen, desarrollo y actualidad de las terapias basadas en omega-3 para el tratamiento de la hipertrigliceridemia, con foco en el icosapento de etilo.

Palabras clave

Hipertrigliceridemia – Enfermedad cardiovascular – Icosapento de etilo.

Introducción

La enfermedad cardiovascular continúa siendo la principal causa de muerte a nivel global. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es el sustrato de diferentes desenlaces clínicos, y en publicaciones adjuntas hemos demostrado que, más allá del colesterol-LDL, los triglicéridos juegan un rol fundamental en su génesis. Además, hemos revisado evidencia acerca del beneficio global de la reducción de los triglicéridos, pero reconociendo que diversas estrategias usualmente indicadas como fibratos o ácido nicotínico presentan grandes barreras tanto por el potencial de efectos adversos (ambos) o por su escaso sustento en la reducción de desenlaces cardiovasculares (ácido nicotínico).

¿Cuáles son los objetivos en la terapia hipolipemiante?

Los objetivos clásicos exigidos a un hipolipemiante ideal son reducir los niveles de LDL-C, colesterol no-HDL, ApoB, triglicéridos, y elevar (o no reducir) HDL-C. A estos clásicos criterios, en los últimos años se han evaluado agregar la modificación de los subtipos de LDL-C (la reducción específica de las partículas pequeñas y densas), de los subtipos de HDL-C (tal como se evaluó en los ensayos clínicos de los fármacos inhibidores de CETP), y potencialmente reducir Lp(a).

Con respecto a IPE, los investigadores pudieron observar que durante el tratamiento los niveles de ácido eicosapentaenoico (EPA) en sangre aumentaban, y recientemente indicaron que la eficacia del tratamiento podría tener una mayor correlación con los niveles séricos de EPA alcanzados que con el valor de reducción de los triglicéridos. Ello abre la puerta a una serie de hipótesis acerca de los fundamentos del beneficio de IPE, así como de las terapias basadas en omega-3 utilizadas históricamente, y del potencial rol diferencial que tendrían en la modificación de la enfermedad CV en comparación con otros hipolipemiantes que tenían como diana principal a los triglicéridos. Este aspecto se describe más adelante en este texto.

Además de los parámetros biológicos obtenidos en el laboratorio, se consideran puntos subrogantes de enfermedad CV aterosclerótica la “estabilización de la placa aterosclerótica” (provocar cambios que lleven a una placa más fibrótica), la regresión de la placa (evaluada con diferentes técnicas de imágenes como ecografía intravascular coronaria o carotídea (IVUS), y finalmente como desenlaces CV mayores la reducción de eventos como IAM y revascularizaciones, revascularizaciones reiteradas, ACV, eventos vasculares periféricos, muerte CV.

El rol de los criterios de valoración combinados, como los eventos cardiovasculares adversos mayores (*major adverse cardiovascular events*, MACE). Entre ellos, el más comúnmente establecido para analizar desenlaces relacionados con la enfermedad CV aterosclerótica es el MACE de 3 puntos que incluye infarto de miocardio no fatal (de acuerdo a los ensayos clínicos, se suele referir al IAM tipo 1, aterotrombótico, excluyendo a los otros tipos de infarto como los secundarios), ACV no fatal (isquémico o hemorrágico), o muerte CV. Otros criterios combinados agregan las revascularizaciones, la hospitalización por cualquier causa, los eventos de insuficiencia cardíaca, o la muerte por cualquier causa en vez de la muerte CV.

Actualmente, la mayoría de los ensayos clínicos a gran escala, ordenan por jerarquía los desenlaces de interés, para poder, mediante un método estadístico preestablecido, poder alcanzar conclusiones veraces. Esto se debe a que el número

de sujetos incluidos en un estudio particular está determinado por el número esperado de eventos que tendrán, y dicho número se estima en función del criterio de valoración primario que se haya determinado. Los criterios siguientes podrían eventualmente tener o no significancia estadística pero la mayoría de las veces se encuentran por debajo del poder estadístico (*underpowered*) para detectar las diferencias entre el grupo que recibe la intervención y el grupo control (placebo o no tratamiento): Una reducción del 50% en la aparición de infartos puede o no ser estadísticamente significativa, dependiendo de los parámetros preestablecidos por los investigadores.

El rol de los eventos acumulados versus el primer evento: las evaluaciones estadísticas habituales utilizan datos “censurados”, es decir, una vez que el participante en estudio presenta un evento, ya “no cuenta” para otros análisis. Por ejemplo, si el sujeto presentó un infarto, se describe el evento y no cuenta si el paciente luego tiene un nuevo infarto o fallece. Más recientemente, para los estudios de fármacos CV se ha tomado en consideración el número de eventos repetidos, sin retirar a los sujetos de los análisis, y esto en general potencia los resultados.

Las estatinas se recomiendan universalmente como tratamiento de primera línea para reducir el riesgo de enfermedad CV por su eficacia, tolerabilidad y seguridad. Sin embargo, a pesar que la reducción del riesgo de eventos CV oscila entre el 16 % y el 44 % a 5 años, persiste un “riesgo residual”. Aproximadamente 3 de cada 10 sujetos tratados con estatinas presentan valores de TG ≥ 150 mg/dL. (1) Diversas cohortes mostraron una asociación entre TG y eventos CV incluso con valores considerados “bajos” (2,3). En la tabla 1 se describe la tasa de eventos CV en sujetos ya tratados con estatinas.

Los ensayos clínicos de desenlaces CV que evaluaron terapias para reducir los TG (fenofibrato, niacina y ácidos grasos omega-3 mixtos, es decir ácido eicosapentaenoico [EPA] + ácido docosahexaenoico [DHA]), no han logrado mostrar el beneficio de estos agentes cuando se agregan a las estatinas, como vimos en publicaciones previas, pero sí una señal de beneficio en sujetos con DM2 y niveles basales más elevados de TG.

Tabla 1
Eventos CV estimados a 10 años en sujetos ya tratados con estatinas

Nivel de triglicéridos	Tasa de eventos cardiovasculares estimados
<150 mg/dL	11,3%
150–199 mg/dL	13,2%
200–499 mg/dL	14,4%
≥ 500 mg/dL	19,1%

Un estudio inicial de ácidos grasos omega-3 mixtos (850 a 882 mg de EPA/DHA en una proporción promedio de 1:2) en pacientes post infarto informó una reducción de los eventos CV pero se realizó sin tratamiento con estatinas ni otras terapias habituales para el infarto (4).

En la era del uso masivo de estatinas, los resultados de los ensayos de ácidos grasos omega-3 mixtos (EPA + DHA) no lograron demostrar reducción de eventos CV, a pesar de usar dosis más elevadas y con elevada calidad de los ensayos clínicos, como ocurrió con los estudios OMEMI y STRENGTH (6-10).

Por lo contrario, el icosapento de etilo (IPE), que es un éster etílico de EPA altamente purificado ($\geq 96\%$), demostró una marcada reducción de los eventos CV adicionado al tratamiento con estatinas en el estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo REDUCE-IT. El beneficio y el perfil de seguridad establecidos han hecho que muchas sociedades científicas recomienden el uso rutinario de IPE para la prevención de eventos CV, en sujetos con características similares al REDUCE-IT (pacientes de alto riesgo con niveles de TG ≥ 135 o 150 mg/dL a pesar del tratamiento con estatinas). Los resultados de REDUCE-IT también han llevado a la aprobación de IPE por parte de las autoridades reguladoras de los Estados Unidos, Canadá, Europa, y varios países de latinoamérica.

Estudios iniciales con IPE, estudio JELIS

Fue un estudio realizado en Japón para determinar desenlaces CV en 18.645 pacientes, que utilizó un diseño de criterio de valoración prospectivo, abierto, aleatorizado, con evaluación ciega de los desenlaces (PROBE), con LDL-C basal > 170 mg/dL, tratados con estatinas a dosis bajas, en los que se aleatorizó a recibir una dosis moderada de IPE (1,8 gramos diarios). Se pudo demostrar una reducción del 19% en la tasa de eventos CV (11).

Dicho estudio tiene algunas limitaciones como no uso de placebo o no ser doble ciego, además del control subóptimo del LDL-C. Sin embargo, fue un indicio de eficacia del IPE, al objetivar un mayor beneficio en quienes presentaban niveles de TG basales más elevados (12).

Estudio REDUCE-IT

REDUCE-IT demostró que la adición de 4 gramos diarios de IPE al tratamiento con estatinas reduce significativamente los eventos CV. Se incluyeron sujetos de alto riesgo (edad ≥ 45 años con ECV establecida, o edad ≥ 50 años y DM2 más ≥ 1 factor de riesgo adicional), con LDL-C basal controlado (< 100 mg/dl) con tratamiento con estatinas, y niveles de TG en ayunas de 150 a 499 mg/dl. Se incluyeron un total de 8.179 pacientes, y en el seguimiento a 5 años en promedio, la aparición del primer evento del criterio de valoración combinado (muerte CV, IAM no fatal, ACV no fatal, revascu-

larización o angina) fue menor en el grupo de IPE frente al grupo de placebo (17,2% vs 22%, RRR 25%). El MACE de 3 puntos clásico también presentó diferencias significativas a favor de la intervención (RRR 26%) (13). Con respecto al perfil de eventos adversos, se menciona un incremento en la incidencia de fibrilación auricular (3.1% vs 2.1% a 5 años), y una tendencia no significativa a hemorragias (2.7% vs 2.1%, $p=0.06$) sin hallar mayor incidencia de sangrados graves. En los análisis de subgrupos, el beneficio fue consistente en sujetos con diferentes grados de insuficiencia renal, y se mostró adicionalmente una reducción de eventos de revascularización, así como de eventos de MACE agregados (eventos subsiguientes) (14-16).

Se analizaron ulteriormente los resultados y los factores asociados con el beneficio de la intervención, y se pudo comprobar, llamativamente, que el beneficio en la reducción de eventos CV tenía más correlación con los niveles de EPA en sangre alcanzados durante el tratamiento, que con los niveles de TG basales o incluso del grado de reducción de los niveles de TG durante el seguimiento (17, 18).

Mecanismos de acción que pueden explicar los beneficios clínicos del incremento de los niveles de EPA

Los mecanismos pleiotrópicos (no relacionados con los niveles plasmáticos de lípidos y lipoproteínas) impulsados directamente por niveles séricos de EPA pueden ser responsables de gran parte de la reducción de los eventos CV, incluidos los efectos antitrombóticos y antiplaquetarios (ya propuestos en 1978 por Bang, Moncada y Dyerberg en esquimales, ver cita), antiinflamatorios (reducción de IL-1b y 6, inhibición de inflammasoma NLRP3, incremento en IL-10), antioxidantes, mejoría en la función endotelial (ya descrita hace más de 20 años con incremento en la expresión de ON), extrusión de colesterol, aumento de adiponectina, estabilización y regresión de la placa aterosclerótica (ver debajo), y efectos antiarrítmicos ventriculares (19-54). La tabla 2 amplía los mecanismos descritos de los efectos pleiotrópicos.

Evidencias de la relación entre los niveles elevados de EPA y la estabilización y regresión de la placa aterosclerótica

En el estudio EVAPORATE, el tratamiento con IPE redujo la placa de baja atenuación (-17% vs +109%), la placa total (-9% vs +11%), la placa total no calcificada (-19% vs +9%), la placa fibroadiposa (-34% vs +32%) y la placa fibrosa (-20% vs +1%). En forma similar, otro estudio en 200 pacientes con enfermedad coronaria sometidos a angioplastias, la adición de EPA (1,8 g/día) también produjo reducciones significativas en el volumen de la placa coronaria. Además, se ob-

Tabla 2

Efectos pleiotrópicos relacionados con el incremento de los niveles de ácido eicosapentaenóico (EPA)

Efecto pleiotrópico	Mecanismos comprobados en modelos animales y en estudios clínicos en humanos
Antitrombótico y antiplaquetario	Disminución de la agregación plaquetaria: el EPA disminuyó la agregación plaquetaria e inhibió la formación de tromboxano A2
	Disminución de la adhesión plaquetaria: Disminución de los niveles de tromboxano A2/aumento de los niveles de tromboxano A3
Antiinflamatorio	Reducción de PCRus
	Reducción de pentraxina-3
	Reducción de Lp-PLA2
	Menor activación del inflamasoma NLRP3
	Reducción del receptor TLR-4
	Disminución de NF-Kb
	Reducción de la expresión genética de IL-1b, TNF- α y MCP-1
	<i>Down regulation</i> de la expresión del ARNm de IL-6
	Aumento de IL-10
	Disminución de las moléculas de adhesión endotelial (ICAM y VCAM solubles)
Antioxidante	Aumento de paraoxonasa PON1 en pacientes con DM2
	Incremento de la expresión genética de PON2
	Inhibición de la oxidación de lípidos/lipoproteínas: apoB (LDL-C, sdLDL, VLDL-C)
	El EPA inhibió la oxidación del HDL mientras que el DHA no
	Incremento de la oxidación de LDLsd
Función endotelial mejorada	Aumento de la producción de ON, y reducción en la inhibición de ON por parte de la glucosa en células endoteliales humanas
Aumento de la extrusión de colesterol	Se demostró que el aumento del contenido de fosfatidilcolina EPA del HDL-C reconstituido aumenta la salida de colesterol
	Oxidación inhibida por EPA de dominios de colesterol de membrana
Aumento de adiponectina	Aumento en los niveles de adiponectina en pacientes obesos con dislipidemia
Antiarrítmico	Reducción del riesgo de arritmia ventricular al inhibir la corriente rápida de sodio (INa) y la corriente de entrada de calcio tipo L (ICa)
	El EPA redujo la sobrecarga de Ca ²⁺ citosólico
Regresión/estabilización de la placa	Reducción de todos los subtipos de placa ateromatosa
	Reducción del volumen de placa en sujetos sometidos a angioplastia
	Reducción del espesor íntima-media.
	Mayor grosor de la capa fibrosa.

servó regresión de la placa en el 50% de los sujetos con EPA más estatinas frente al 24% en el grupo de estatinas solas (55). Por el contrario, cuando se utilizó una mezcla de ácidos grasos omega-3 (EPA + DHA) en diversos ensayos clínicos, no se observaron los beneficios (56-57).

Se han revisado las posibles diferencias mecanísticas entre EPA y DHA: la longitud más corta y posiblemente el menor número de dobles enlaces de EPA permite una mayor intercalación de EPA en la bicapa de membrana de las células del músculo liso vascular, lo que resulta en más efectos antioxidantes y menos fluidez/inestabilidad de la membrana, inhibiendo así la formación excesiva de colesterol en la membrana celular. Por el contrario, una mayor longitud de hidrocarburo del DHA provoca una intercalación deficiente en la bicapa de la membrana celular, y conduce a la formación de cristales de colesterol, que pueden dañar los macrófagos y la integridad de la membrana celular. En un modelo murino reciente se demostró que el EPA reducía el espesor de la íntima-media de

las placas ricas en macrófagos y estaba más concentrado en las placas de capa delgada que en las de capa gruesa, mientras que el DHA se distribuía más uniformemente en ambos tipos de placas. Estas diferencias pueden, al menos en parte, explicar los hallazgos dispares entre los desenlaces CV observados en los ensayos clínicos de EPA puro (IPE) y ensayos similares pero que usaron ácidos grasos omega-3 que contienen DHA y EPA (58-61).

Conclusiones

Hemos revisado las características del icosapento de etilo, y comprobamos que presenta características diferentes al resto de las estrategias basadas en omega-3 para la reducción de eventos CV. La elevación en los niveles de EPA en sangre presenta diversos efectos pleiotrópicos que podrían explicar los beneficios del tratamiento con el éster purificado IPE en altas dosis y por largo plazo, más allá de la reducción de los niveles de triglicéridos.

Referencias bibliográficas

1. Fan W, Philip S, Granowitz C, et al. Hypertriglyceridemia in statin-treated US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Lipidol*. 2019;13:100–108.
2. Budoff M. Triglycerides and triglyceride-rich lipoproteins in the causal pathway of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2016;118(1):138–145.
3. Toth PP, Granowitz C, Hull M, et al. High triglycerides are associated with increased cardiovascular events, medical costs, and resource utilization: a real-world administrative claims analysis of statin-treated patients with high residual cardiovascular risk. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(15):e008740.
4. GISSI Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet*. 1999;354(9177):447–455.
5. Rauch B, Schiele R, Schneider S, 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*. 2010;122(21):2152–2159.
6. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379(16):1540–1550.
7. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(1):23–32.
8. ORIGIN Trial Investigators. n-3 Fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):309–318.
9. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after myocardial infarction: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2020;143(6):528–539.
10. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, 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*. 2020;324(22):2268–2280.
11. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007;369(9567):1090–1098.
12. Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, et al. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis*. 2008;200(1):135–140.
13. Bhatt DL, Steg G, and Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia *N Engl J Med* 2019 380(1):11–22.
14. Peterson BE, Bhatt DL, Steg PG, et al. Reduction in revascularization with icosapent ethyl: insights from REDUCE-IT revascularization analyses. *Circulation*. 2021;143(1):33–44.
15. Bhatt DL, Brinton EA, Miller M, et al. Substantial cardiovascular benefit from icosapent ethyl in patients with diabetes: REDUCE-IT DIABETES [abstract]. *Diabetes*. 2020;69(suppl 1):4–LB.
16. Majithia A, Bhatt DL, Friedman AN, 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):1750–1759.
17. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Reduction in first and total ischemic events with icosapent ethyl across baseline triglyceride tertiles. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(8):1159–1161.
18. Bhatt DL, Miller M, Steg G, et al. editors EPA levels and cardiovascular outcomes in the reduction of cardiovascular events with icosapent ethyl-intervention trial [oral presentation]. Chicago, IL: Annual Scientific Session of the American College of Cardiology; Mar 28-30 2020.
19. Nelson JR, Budoff MJ, Wani OR, et al., EPA's pleiotropic mechanisms of action: a narrative review. *Postgrad Med*. 2021;133(6):651–664.
20. Gryglewski RJ, Salmon JA, Ubatuba FB, et al. Effects of all cis-5,8,11,14,17 eicosapentaenoic acid and PGH3 on platelet aggregation. *Prostaglandins*. 1979;18(3):453–478.
21. Li XL, Steiner M. Fish oil: a potent inhibitor of platelet adhesiveness. *Blood*. 1990;76(5):938–945.
22. Kramer HJ, Stevens J, Grimminger F, et al. Fish oil fatty acids and human platelets: dose-dependent decrease in dienoic and increase in trienoic thromboxane generation. *Biochem Pharmacol*. 1996;52(8):1211–1217.
23. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, et al. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet*. 1978;2(8081):117–119.
24. Yamada H, Yoshida M, Nakano Y, et al. In vivo and in vitro inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and endothelial adhesion molecules by eicosapentaenoic acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(12):2173–2179.

- 25. Satoh-Asahara N, Shimatsu A, Sasaki Y, et al. Highly purified eicosapentaenoic acid increases interleukin-10 levels of peripheral blood monocytes in obese patients with dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2631–2639.
- 26. Jaudszus A, Gruen M, Watzl B, et al. Evaluation of suppressive and pro-resolving effects of EPA and DHA in human primary monocytes and T-helper cells. *J Lipid Res*. 2013;54(4):923–935.
- 27. Kawashima A, Harada T, Imada K, et al. Eicosapentaenoic acid inhibits interleukin-6 production in interleukin-1 β -stimulated C6 glioma cells through peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008;79(1–2):59–65.
- 28. Allam-Ndoul B, Guenard F, Barbier O, et al. Effect of n-3 fatty acids on the expression of inflammatory genes in THP-1 macrophages. *Lipids Health Dis*. 2016;15:69.
- 29. Albracht-Schulte K, Gonzalez S, Jackson A, et al. Eicosapentaenoic acid improves hepatic metabolism and reduces inflammation independent of obesity in high-fat-fed mice and in HepG2 cells. *Nutrients*. 2019;11(3):599.
- 30. Mo Z, Tang C, Li H, et al. Eicosapentaenoic acid prevents inflammation induced by acute cerebral infarction through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *Life Sci*. 2020;242:117133.
- 31. Miller M, Ballantyne CM, Bays HE, et al. Effects of icosapent ethyl (eicosapentaenoic acid ethyl ester) on atherogenic lipid/lipoprotein, apo-lipoprotein, and inflammatory parameters in patients with elevated high-sensitivity C-reactive protein (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol*. 2019;124(5):696–701.
- 32. Nishio R, Shinke T, Otake H, et al. Stabilizing effect of combined eicosapentaenoic acid and statin therapy on coronary thin-cap fibroatheroma. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):114–119.
- 33. Brinton EA, Ballantyne CM, Bays HE, et al. Effects of icosapent ethyl on lipid and inflammatory parameters in patients with diabetes mellitus-2, residual elevated triglycerides (200–500 mg/dL), and on statin therapy at LDL-C goal: the ANCHOR study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12(1):100.
- 34. Arita M, Ohira T, Sun YP, et al. Resolvin E1 selectively interacts with leukotriene B4 receptor BLT1 and ChemR23 to regulate inflammation. *J Immunol*. 2007;178(6):3912–3917.
- 35. Oh SF, Dona M, Fredman G, et al. Resolvin E2 formation and impact in inflammation resolution. *J Immunol*. 2012;188(9):4527–4534.
- 36. Isobe Y, Arita M, Matsueda S, et al. Identification and structure determination of novel anti-inflammatory mediator resolvin E3, 17,18-dihydroxy-eicosapentaenoic acid. *J Biol Chem*. 2012;287(13):10525–10534.
- 37. Golzari MH, Hosseini S, Koohdani F, et al. The Effect of Eicosapentaenoic Acid on the Serum Levels and Enzymatic Activity of Paraoxonase 1 in the Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Med Iran*. 2017;55(8):486–495.
- 38. Golzari MH, Javanbakht MH, Ghaedi E, et al. Effect of eicosapentaenoic acid supplementation on paraoxonase 2 gene expression in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized double-blind clinical trial. *Clin Nutr Res*. 2019;8(1):17–27.
- 39. Mason RP, Sherratt SCR, Jacob RF. Eicosapentaenoic acid inhibits oxidation of apoB-containing lipoprotein particles of different size in vitro when administered alone or in combination with atorvastatin active metabolite compared with other triglyceride-lowering agents. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016;68(1):33–40.
- 40. Sherratt SCR, Mason RP. Eicosapentaenoic acid inhibits oxidation of high density lipoprotein particles in a manner distinct from docosahexaenoic acid. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;496(2):335–338.
- 41. Sherratt SCR, Juliano RA, Mason RP. Eicosapentaenoic acid (EPA) has optimal chain length and degree of unsaturation to inhibit oxidation of small dense LDL and membrane cholesterol domains as compared to related fatty acids in vitro. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2020;1862(7):183254.
- 42. Okuda Y, Kawashima K, Sawada T, et al. Eicosapentaenoic acid enhances nitric oxide production by cultured human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;232(2):487–491.
- 43. Fukumoto K, Takemoto Y, Yoshikawa J, et al. Increase in EPA/AA ratio predicts improvement in endothelial function in purified eicosapentaenoic acid-treated patients [abstract P6205]. *Eur Heart J*. 2019;40(suppl 1):3816.
- 44. Yamakawa K, Shimabukuro M, Higa N, et al. Eicosapentaenoic acid supplementation changes fatty acid composition and corrects endothelial dysfunction in hyperlipidemic patients. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:754181.
- 45. Sasaki J, Miwa T, Odawara M. Administration of highly purified eicosapentaenoic acid to statin-treated diabetic patients further improves vascular function. *Endocr J*. 2012;59(4):297–304.
- 46. Toyama K, Nishioka T, Isshiki A, et al. Eicosapentaenoic acid combined with optimal statin therapy improves endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2014;28(1):53–59.
- 47. Mason RP, Dawoud H, Jacob RF, et al. Eicosapentaenoic acid improves endothelial function and nitric oxide bioavailability in a manner that is enhanced in combination with a statin. *Biomed Pharmacother*. 2018;103:1231–1237.
- 48. Tanaka N, Irino Y, Shinohara M, et al. Eicosapentaenoic acid-enriched high-density lipoproteins exhibit anti-atherogenic properties. *Circ J*. 2018;82(2):596–601.
- 49. Itoh M, Suganami T, Satoh N, et al. Increased adiponectin secretion by highly purified eicosapentaenoic acid in rodent models of obesity and human obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(9):1918–1925.
- 50. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, 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):3925–3932.
- 51. Nelson JR, Wani O, May HT, et al. Potential benefits of eicosapentaenoic acid on atherosclerotic plaques. *Vascul Pharmacol*. 2017;91:1–9.
- 52. Xiao YF, Gomez AM, Morgan JP, et al. Suppression of voltage-gated L-type Ca²⁺ currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(8):4182–4187.
- 53. Xiao YF, Ke Q, Wang SY, et al. Single point mutations affect fatty acid block of human myocardial sodium channel α subunit Na⁺ channels. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(6):3606–3611.
- 54. Den Ruijter HM, Berecki G, Verkerk AO, et al. Acute administration of fish oil inhibits triggered activity in isolated myocytes from rabbits and patients with heart failure. *Circulation*. 2008;117(4):536–544.
- 55. Ando K, Watanabe T, Daidoji H, et al. Abstract 12007: combination therapy of eicosapentaenoic acid and pitavastatin for coronary plaque regression evaluated by integrated backscatter intravascular ultrasonography: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2015;132(suppl_3):A12007.
- 56. Alfaddagh A, Elajami TK, Ashfaq H, et al. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids added to statin therapy on coronary artery plaque in patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12).
- 57. Nakao K, Noguchi T, Miura H, et al. Effect of eicosapentaenoic acid/docosahexaenoic acid on coronary high-intensity plaques detected using non-contrast T1-weighted imaging: a randomized trial. *SSRN*. 2022 Jan 4; Online Ahead of Print. DOI:10.2139/ssrn.4000233
- 58. Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging mechanisms of cardiovascular protection for the omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(5):1135–1147.
- 59. Mason RP, Jacob RF, Shrivastava S, et al. Eicosapentaenoic acid reduces membrane fluidity, inhibits cholesterol domain formation, and normalizes bilayer width in atherosclerotic-like model membranes. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1858(12):3131–3140.
- 60. Mason RP. New insights into mechanisms of action for omega-3 fatty acids in atherothrombotic cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21(2):1–11.
- 61. Sato T, Horikawa M, Takei S, et al. Preferential incorporation of administered eicosapentaenoic acid into thin-cap atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(9):1802–1816.