

Riesgo cardiovascular residual: nuevos enfoques

Icosapento de etilo en la disminución del riesgo residual. Nuevas evidencias

Leopoldo Pérez de Isla^{a,*} y Adriana Saltijeral Cerezo^b^aServicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España^bServicio de Cardiología, Hospital Vithas Aravaca, Madrid, España

Palabras clave:

Icosapento de etilo
Riesgo residual
Evidencia científica

RESUMEN

El estudio pivotal REDUCE-IT ha demostrado que el icosapento de etilo es una molécula que reduce el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares de los pacientes con alto riesgo cardiovascular y en tratamiento óptimo con estatinas. Por lo tanto, es un fármaco del que se ha demostrado que reduce de manera significativa el riesgo residual de estos pacientes. Pero, más allá de la publicación inicial del estudio REDUCE-IT, un amplio abanico de diferentes análisis de sus datos, han mostrado la congruencia de este beneficio en diferentes grupos de población. En este artículo se trata de sintetizar la evidencia obtenida con el icosapento de etilo.

Icosapent ethyl in reducing residual risk. New evidence

ABSTRACT

The pivotal REDUCE-IT study showed that icosapent ethyl reduces the risk of cardiovascular events in patients with high cardiovascular risk on optimal treatment with statins. This drug has therefore been shown to significantly reduce the residual risk in these patients. However, since the initial publication of the REDUCE-IT study, a wide range of different analyses of its data have shown the consistency of this benefit in different population groups. In this article we aim to provide a synthesis of the evidence obtained with icosapent ethyl.

Keywords:

Icosapent ethyl
Residual risk
Scientific evidence

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la molécula icosapento de etilo ha permitido, por una parte, ampliar los conocimientos disponibles acerca de la fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica, así como, de una forma privilegiada, obtener amplios resultados acerca de su efecto en la reducción del denominado riesgo residual, tema que se aborda en otros artículos de este suplemento^{1,2}. Más allá de los resultados clínicos, el programa de desarrollo clínico del icosapento de etilo nos ha enseñado el mecanismo por el que se producen estos beneficios con el estudio EVAPORATE³⁻⁵. Este estudio trató de determinar si el icosapento de etilo es capaz de frenar la progresión de la placa aterosclerótica coronaria o incluso consigue que remita. Para ello, se seleccionaron a 80 pacientes cuya placa aterosclerótica se evaluó mediante tomografía computarizada coronaria. Hubo una ralentización de la placa no calcificada, la placa total, la placa fibrosa y la placa calcificada. Por lo tanto, el EVAPORATE proporcionó datos mecanísticos relacionables con la reducción de eventos cardiovasculares encontrada en el ensayo clínico REDUCE-IT. Aunque surgió hace tiempo una polémica acerca del comparador empleado en el estudio (aceite mineral), según la evidencia disponible, no parece que el aceite mineral afecte a la absorción o la eficacia del medicamento ni a los resultados clínicos relacionados, por lo que no afecta a las conclusiones del

estudio cuando se usa como placebo en las cantidades utilizadas en los ensayos clínicos⁶. En esta revisión se tratará de sintetizar de una forma didáctica las aportaciones del icosapento de etilo a través de sus subanálisis y hacer una proyección acerca de lo que puede implicar su uso en la práctica clínica real.

REDUCE-IT. EL ESTUDIO PIVOTAL DEL ICOSAPENTO DE ETILO

El estudio REDUCE-IT⁷, a diferencia de los ambiguos resultados obtenidos en ensayos previos con ácidos grasos omega 3, se llevó a cabo con pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o un riesgo cardiovascular muy elevado (diabetes mellitus junto con otros factores de riesgo) tratados con estatinas, una media de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) de 75 mg/dl y triglicéridos elevados (media, 216 mg/dl). Se incluyeron a 8.179 pacientes con estas características, a los que se aleatorizó a recibir 2 g de icosapento de etilo 2 veces al día o placebo (aceite mineral). El seguimiento medio fue de 4,9 años y el objetivo de seguimiento fue el compuesto de muerte cardiovascular, infarto no mortal, ictus no mortal, necesidad de revascularización coronaria u hospitalización por angina inestable. Se alcanzó el objetivo de seguimiento primario en el 17,2% de los pacientes del grupo de icosapento de etilo y el 22,0% del grupo de placebo (*hazard ratio* [HR] = 0,75; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,68-0,83; $p < 0,001$). Por lo tanto, las principales conclusiones del estudio REDUCE-IT son que, comparado con placebo, 4 g de icosapento de etilo en pacientes con las características definidas para la inclusión en el estudio reducen en una cuarta parte el número de

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: leopisla@hotmail.com (L. Pérez de Isla).

Tabla 1
Análisis derivados del ensayo clínico REDUCE-IT

Enfermedad coronaria	Enfermedad cardiaca no coronaria	Enfermedad cerebrovascular	Enfermedad renal	Enfermedad arterial periférica	Factores de riesgo cardiovascular
Véase la tabla 2	Insuficiencia cardiaca Fibrilación/aleteo auricular	Incidencia de ictus	Pacientes con diferente filtrado glomerular	Pacientes con enfermedad arterial periférica previa	Tabaquismo Diabetes mellitus TG elevados y cHDL bajo

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos.

pacientes que alcanzan el objetivo primario de seguimiento. Además, redujo en un 26% los eventos cardiovasculares mayores, definidos en el objetivo de seguimiento secundario clave (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal). El estudio REDUCE-IT es el punto de partida para los posteriores subanálisis y análisis *post-hoc*, que se resumen a continuación y pueden agruparse de acuerdo con lo expuesto en la tabla 1.

ANÁLISIS RELACIONADOS CON ENFERMEDAD CORONARIA

La enfermedad coronaria es el ámbito que más curiosidad científica ha despertado en los investigadores del programa REDUCE-IT (tabla 2). De ahí el amplio número de subanálisis que se han llevado a cabo. Dado que los pacientes con triglicéridos elevados a pesar del tratamiento con estatinas tienen un mayor riesgo de eventos isquémicos, incluidas las revascularizaciones coronarias, se llevó a cabo un análisis preespecificado en el que se examinaron todas las revascularizaciones coronarias, las revascularizaciones recurrentes y los subtipos de revascularización. Se siguió a un total de 8.179 pacientes durante 4,9 años. La necesidad de una primera revascularización se redujo al 9,2% (22,5/1.000 pacientes-año) con icosapento de etilo frente al 13,3% (33,7/1.000 pacientes-año) con placebo (HR = 0,66; IC95%, 0,58-0,76; $p < 0,0001$; número que es necesario tratar [NNT] durante 4,9 años, 24). Se observaron reducciones similares en las revascularizaciones totales (primera y posteriores) y en las revascularizaciones electivas, urgentes y emergentes, y esta reducción afectó tanto a la intervención coronaria percutánea (ICP) como a la cirugía de revascularización coronaria. Como conclusión, en vista de los resultados de este análisis, los autores concluyeron que el icosapento de etilo redujo la necesidad de revascularizaciones coronarias iniciales y posteriores en pacientes con triglicéridos elevados y alto riesgo cardiovascular tratados con estatinas⁸. Como dato importante hay que señalar que, hasta el momento, el icosapento de etilo es el primer tratamiento para reducir las lipoproteínas de baja densidad del que se ha demostrado que reduce la necesidad de revascularización quirúrgica en un ensayo aleatorizado y enmascarado, siempre teniendo en cuenta que se trata de un subanálisis.

Por otra parte, también es conocido que, a pesar de los avances, el paciente sigue teniendo un riesgo isquémico residual significativo tras someterse a cirugía de revascularización coronaria. Por ello, se analizó de manera específica a este grupo de pacientes incluidos en el REDUCE-IT. De los 8.179 pacientes aleatorizados en el REDUCE-IT, 1.837 (22,5%) tenían antecedentes de cirugía de revascularización

Tabla 2
Análisis derivados del ensayo clínico REDUCE-IT en enfermedad coronaria

Incidenia de revascularización coronaria
Pacientes con revascularización quirúrgica previa
Pacientes con revascularización percutánea previa
Pacientes con infarto de miocardio previo
Incidenia de infartos con y sin elevación del ST

coronaria. De ellos, se aleatorizó a 897 a icosapento de etilo y 940, a placebo; las características basales de ambos grupos eran similares. Al analizar el seguimiento, el icosapento de etilo se asoció con una reducción significativa en el objetivo de seguimiento primario (HR = 0,76; IC95%, 0,63-0,92; $p = 0,004$), el objetivo de seguimiento secundario clave (HR = 0,69; IC95%, 0,56-0,87; $p = 0,001$) y el total de eventos isquémicos (primero y recurrentes) (HR = 0,64; IC95%, 0,50-0,81; $p = 0,0002$) en comparación con placebo. Esto significó una reducción del riesgo absoluto del 6,2% (IC95%, 2,3-10,2%) en la aparición de primeros eventos, con un NNT de 16 (IC95%, 10-44) durante 4,8 años. En cuanto a los resultados de seguridad, salvo un aumento en la tasa de fibrilación/aleteo auricular que requirió hospitalización durante al menos 24 h y un aumento no significativo de las hemorragias, la aparición de eventos adversos fue comparable entre el grupo tratado con icosapento de etilo y el de placebo. Por lo tanto, el tratamiento con icosapento de etilo se asoció con reducciones significativas en los eventos isquémicos primarios y recurrentes en esta población de pacientes⁹.

De manera similar a lo expuesto en el párrafo anterior, como los pacientes que se someten a una ICP tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes a pesar de un adecuado tratamiento, se realizó un análisis *post-hoc* valorando solo a los pacientes del estudio REDUCE-IT con antecedentes de ICP, que fueron 3.408 (el 41,7% de los pacientes incluidos en el REDUCE-IT). Entre los pacientes tratados con icosapento de etilo se vio una reducción del 34% en el objetivo de seguimiento principal (HR = 0,66; IC95%, 0,58-0,76; $p < 0,001$; NNT a 4,8 años, 12) y una reducción del 34% en el objetivo de seguimiento secundario clave (HR = 0,66; IC95%, 0,56-0,79; $p < 0,001$; NNT a 4,8 años, 19) frente a placebo. Además, se observaron reducciones en las revascularizaciones coronarias y una reducción del 39% en los eventos totales. Como conclusiones de este análisis, los autores destacaron que el icosapento de etilo redujo significativamente el riesgo de sufrir eventos recurrentes, con un NNT de tan solo 12¹⁰.

Además, como se desconocía el impacto específico del icosapento de etilo en los pacientes con infarto de miocardio previo, se examinó el beneficio de esta molécula en los eventos isquémicos de los pacientes con infarto de miocardio previo incluidos en el ensayo clínico REDUCE-IT mediante un análisis *post-hoc* de los 3.693 pacientes que cumplían este criterio. El objetivo de seguimiento primario se alcanzó en el 26,1% con placebo frente al 20,2% con el icosapento de etilo (HR = 0,74; IC95%, 0,65-0,85; $p = 0,00001$). El objetivo de seguimiento secundario clave se alcanzó en un 18,0% con placebo frente al 13,3% con el icosapento de etilo (HR = 0,71; IC95%, 0,61-0,84; $p = 0,00006$). También hubo una reducción significativa del riesgo relativo, del 35%, en los eventos isquémicos totales ($p < 0,0001$) y reducciones del 34% en los infartos de miocardio ($p = 0,00009$), el 30% en las muertes cardiovasculares ($p = 0,01$) y el 20% en la mortalidad por cualquier causa ($p = 0,054$). Sin embargo, hubo un ligero aumento en la incidencia de fibrilación auricular. Las muertes súbitas cardiacas y las paradas cardiacas también se redujeron significativamente, un 40 y un 56%. Este análisis mostró que los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio previo del REDUCE-IT tratados con icosapento de etilo sufrieron menos eventos isquémicos, incluida la muerte cardiovascular¹¹.

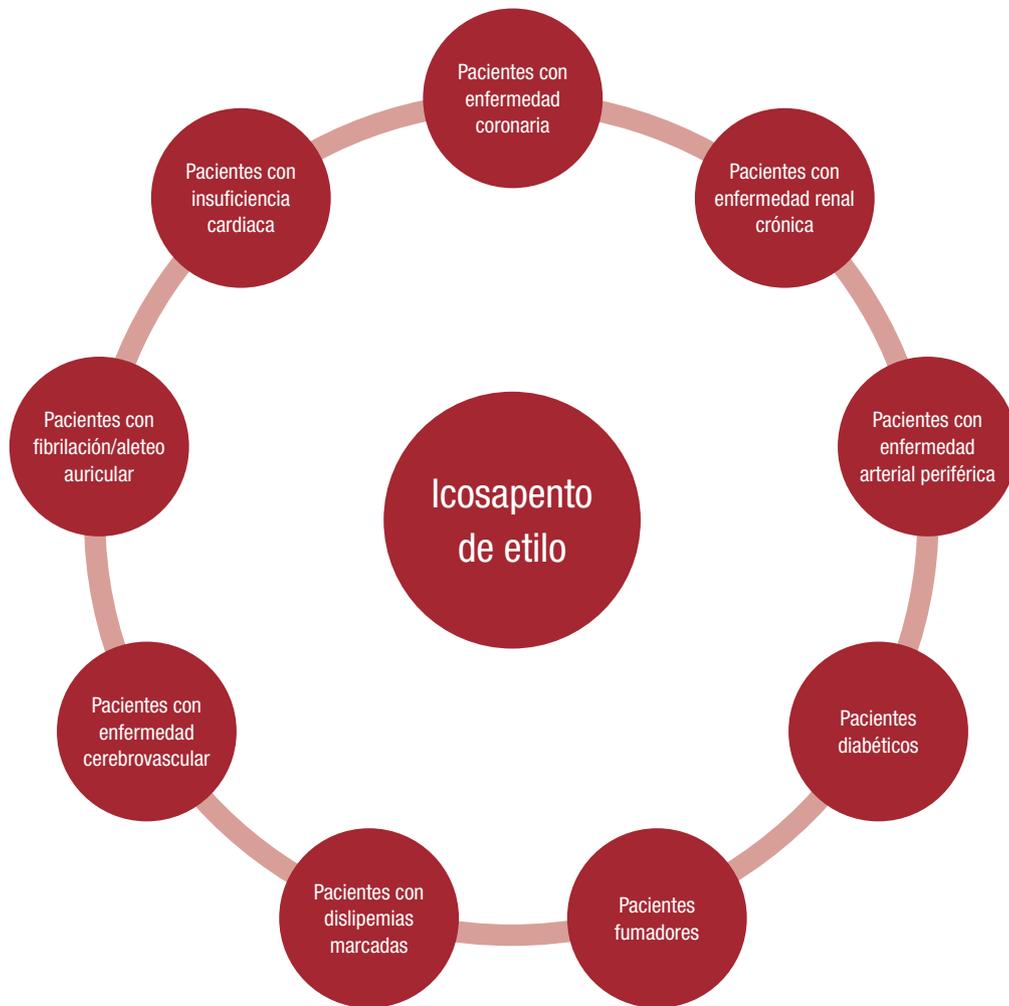


Figura 1. Grupos de pacientes para quienes el icosapento de etilo se ha mostrado útil en la reducción del riesgo residual de los pacientes con alto riesgo cardiovascular adecuadamente tratados con estatinas.

Por último, hay que destacar que, aunque aún no se han publicado, en el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología de 2022 se presentaron nuevos datos que muestran que el icosapento de etilo es capaz de reducir significativamente la aparición de infartos de miocardio, con y sin elevación del segmento ST. Existen pocos programas de desarrollo de una molécula que hayan aportado tantos datos como los registrados por los investigadores del REDUCE-IT en cuanto al beneficio proporcionado en la enfermedad coronaria.

ANÁLISIS RELACIONADOS CON ENFERMEDAD CARDIACA NO CORONARIA

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, pero hasta la fecha no existen fármacos de los que se haya demostrado que reducen los eventos ateroscleróticos en esta población. El REDUCE-IT incluyó a 1.446 pacientes (el 17,7% de la población total del ensayo clínico) con antecedentes de insuficiencia cardíaca, de los que 703 estaban en el grupo de icosapento de etilo y 743, en el de placebo. El efecto del tratamiento en el objetivo de seguimiento principal en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca concordó con el observado en pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardíaca (p de interacción = 0,13), de modo que los resultados de este análisis muestran que produjo una reducción del riesgo cardiovascular similar en pacientes con y sin insuficiencia cardíaca¹².

También se evaluaron en otro análisis el efecto y la seguridad del icosapento de etilo en pacientes según sus antecedentes de fibrilación/aleteo auricular y la necesidad de hospitalización por estas mismas arritmias. Al inicio del estudio tenían antecedentes de fibrilación/aleteo auricular 751 pacientes (9,2%); 211 (2,6%) la sufrieron durante el seguimiento. Ambos grupos tuvieron mayor incidencia de accidente cerebrovascular, pero las reducciones del riesgo relativo con icosapento de etilo no fueron significativamente distintas. Las principales conclusiones del análisis fueron que los pacientes del ensayo clínico REDUCE-IT con antecedentes de fibrilación/aleteo auricular o que sufrieron hospitalización por esas mismas arritmias tenían un mayor riesgo cardiovascular pero una reducción similar del riesgo relativo en los objetivos de seguimiento del estudio, por lo que los beneficios cardiovasculares superan a los riesgos en los pacientes con fibrilación/aleteo auricular¹³.

ANÁLISIS RELACIONADOS CON ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

En este apartado también se dispone de datos, en concreto del REDUCE-IT Stroke. Según los datos presentados en la *International Stroke Conference* de 2021 (aún no publicados), los pacientes en tratamiento con icosapento de etilo incluidos en el estudio REDUCE-IT sufrieron menos primeros ictus e ictus totales (agrupando primeros y siguientes), así como primeros ictus isquémicos e ictus isquémicos totales¹⁴.

ANÁLISIS RELACIONADOS CON ENFERMEDAD RENAL

En este apartado, hasta el momento solo se ha hecho un análisis¹⁵. Como se sabe, la enfermedad renal crónica se asocia con mal pronóstico en los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o diabetes y los medicamentos por lo general son menos efectivos para los pacientes con disfunción renal. Para realizar este análisis, se clasificó a los pacientes del REDUCE-IT en diferentes categorías según su tasa de filtrado glomerular. Los resultados mostraron que el icosapento de etilo redujo la aparición de eventos isquémicos mortales y no mortales en todas las categorías de filtrado glomerular.

ANÁLISIS RELACIONADOS CON ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

También hay datos, en forma de presentación al congreso de la *American Heart Association* de 2021¹⁶, de los pacientes del REDUCE-IT que ya antes de su inclusión sufrían enfermedad arterial periférica, un total de 688 pacientes. El análisis de esta subpoblación mostró que el icosapento de etilo redujo significativamente la aparición del objetivo de seguimiento primario, incluidos los primeros eventos y los posteriores, en concreto un 32%, y una reducción numérica de los primeros eventos, aunque no alcanzó la significación estadística, del 22%.

ANÁLISIS SOBRE DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Muy recientemente se ha publicado un análisis del estudio REDUCE-IT que se enfoca en la posibilidad de que el icosapento de etilo reduzca el exceso de riesgo de enfermedad cardiovascular de los pacientes fumadores debido a sus propiedades antiateroescleróticas. Se distribuyó a los pacientes en diferentes grupos: fumadores activos (n = 1.241), exfumadores (n = 3.672) y nunca fumadores (n = 3.264). En comparación con el placebo, el uso de icosapento de etilo en el grupo combinado de fumadores activos y exfumadores (n = 4.913) se asoció con reducciones significativas del objetivo primario de seguimiento (HR = 0,77; IC95%, 0,68-0,87; p < 0,0001) y los eventos totales (HR = 0,71; IC95%, 0,61-0,82; p < 0,0001). Estos beneficios siguieron siendo significativos al analizarse por separado a los fumadores activos (p = 0,04) y los exfumadores (p = 0,005), con reducciones en el objetivo de seguimiento secundario clave, los componentes individuales de muerte cardiovascular o infarto de miocardio no mortal e infarto de miocardio mortal o no mortal. Los beneficios también fueron significativos para los no fumadores. Por lo tanto, el tratamiento con icosapento de etilo se asoció con una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares de los fumadores activos y los exfumadores y podría atenuar el exceso de riesgo cardiovascular atribuible al tabaquismo⁸.

De la misma manera, en un análisis de 4.787 pacientes diabéticos del REDUCE-IT, los resultados demostraron una reducción significativa del riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus¹⁷. El REDUCE-IT también ha demostrado en otro análisis que tanto los pacientes con dislipemia (definida como triglicéridos \geq 200 mg/dl y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL] \leq 35 mg/dl) como sin ella tuvieron reducciones significativas del objetivo de seguimiento primario del estudio, aunque los dislipidémicos obtuvieron un mayor beneficio¹⁸.

Por último, hay que destacar los resultados de un análisis en el que se exploró el impacto en la salud de la población del tratamiento de todos los adultos estadounidenses que cumplen los criterios de inclusión en el estudio REDUCE-IT. Los resultados de este análisis revelaron que el tratamiento de todas esas personas supone un gasto en medicación, pero podría prevenir una cantidad significativa de eventos cardiovasculares y sus costes directos. Igualmente, los ahorros en costes indirectos al prevenir eventos podrían compensar gran parte de los costes directos¹⁹. En la tabla 3 se puede encontrar el valor de NNT de los principales análisis.

Tabla 3

Número de pacientes que es necesario tratar (NNT) en los diferentes análisis del estudio REDUCE-IT

Análisis	NNT
REDUCE-IT	21
REDUCE-IT STEMI	95
REDUCE-IT NSTEMI	66
REDUCE-IT REVASC	24
REDUCE-IT CABG	16
REDUCE-IT PCI	12
REDUCE-IT Renal	14
REDUCE-IT Smoking	21

Recientemente se han dado a conocer datos de nuevos subanálisis en congresos internacionales. En uno de ellos, presentado en el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología en agosto de 2022, se demostró que el icosapento de etilo redujo el riesgo relativo de sufrir un síndrome coronario agudo con elevación del ST en un 40% (NNT 95), y en un 27% (NNT 66) infarto sin elevación del segmento ST. Además, se observó una tendencia hacia un mayor beneficio en pacientes con un mayor tamaño de infarto evaluado por elevación de las troponinas²⁰. En otro subanálisis del mismo estudio, presentado en el congreso del *American College of Cardiology* en marzo de 2023, se evaluó una población de 840 pacientes con menos de 12 meses de evolución del evento coronario agudo. En este subanálisis, icosapento de etilo demostró una reducción del riesgo relativo en el objetivo primario del 37% (NNT = 11), a pesar de que los pacientes recibían tratamiento de doble antiagregación plaquetaria. Además, se observó que el porcentaje de sangrado fue similar en ambas ramas de tratamiento (6,9% en icosapento de etilo frente a 8,1% en placebo) a pesar de que los pacientes recibían tratamiento de doble antiagregación plaquetaria²¹.

CONCLUSIONES

Tanto los datos del análisis inicial del estudio REDUCE-IT como los resultados de los múltiples análisis en diferentes subgrupos de población que se han llevado a cabo después, han demostrado los beneficios cardiovasculares del icosapento de etilo en pacientes con alto riesgo cardiovascular en tratamiento óptimo con estatinas. El icosapento de etilo abre una nueva e importante vía de reducción del riesgo cardiovascular residual.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Los autores han participado en la redacción del manuscrito y la revisión de forma proporcional y aceptan su publicación.

CONFLICTO DE INTERESES

L. Pérez de Isla ha recibido honorarios por la redacción del presente artículo y por presentaciones científicas de Amarin. A. Saltijeral Cerezo ha recibido honorarios por la redacción del presente artículo y presentaciones científicas de Amarin.

INFORMACIÓN SOBRE EL SUPLEMENTO

Este artículo forma parte del suplemento titulado "Riesgo cardiovascular residual: nuevos enfoques", el cual ha sido financiado por la sección de Riesgo Vascular y Rehabilitación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.* 2011;108:682-690.
2. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, 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.* 2012;110:984-992.
3. Budoff MJ, Muhlestein JB, Bhatt DL, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: A prospective, placebo-controlled randomized trial (EVAPORATE): Interim results. *Cardiovasc Res.* 2021;117:1070-1077.
4. Budoff M, Lakshmanan S, Bhatt DL. The EVAPORATE trial provides important mechanistic data on plaque characteristics that have relevance to the REDUCE-IT results and clinical use of icosapent ethyl. *Eur Heart J.* 2021;42:3025-3026.
5. Erratum: The EVAPORATE trial provides important mechanistic data on plaque characteristics that have relevance to the REDUCE-IT results and clinical use of icosapent ethyl (*European Heart Journal* (2021) DOI: 10.1093/eurheartj/ehab233). *Eur Heart J.* 2021;42:3991.
6. Olshansky B, Chung MK, Budoff MJ, et al. Mineral oil: Safety and use as placebo in REDUCE-IT and other clinical studies. *Eur Heart J Suppl.* 2020;22:J34-J48.
7. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.
8. Peterson BE, Bhatt DL, Steg PG, et al. Reduction in Revascularization with Icosapent Ethyl Insights from REDUCE-IT Revascularization Analyses. *Circulation.* 2021;143:33-44.
9. Verma S, Bhatt DL, Steg PG, et al. Icosapent Ethyl Reduces Ischemic Events in Patients With a History of Previous Coronary Artery Bypass Grafting: REDUCE-IT CABG. *Circulation.* 2021;144:1845-1855.
10. Peterson BE, Bhatt DL, Steg PG, et al. Treatment with Icosapent Ethyl to Reduce Ischemic Events in Patients with Prior Percutaneous Coronary Intervention: Insights from REDUCE-IT PCI. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(6):e022937.
11. Gaba P, Bhatt DL, Steg PG, et al. Prevention of Cardiovascular Events and Mortality with Icosapent Ethyl in Patients with Prior Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:1660-1671.
12. Selvaraj S, Bhatt DL, Steg PG, et al. Impact of Icosapent Ethyl on Cardiovascular Risk Reduction in Patients with Heart Failure in REDUCE-IT. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(7):e024999. doi: 10.1161/JAHA.121.024999.
13. Olshansky B, Bhatt D, Miller M, et al. Cardiovascular benefits outweigh risks in patients with atrial fibrillation in REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial). *Eur Heart J.* 2021;42:2568.
14. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Abstract 57: Reduction in Ischemic Stroke with Icosapent Ethyl – Insights From REDUCE-IT. *Stroke.* 2021;52:A57.
15. 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;144:1750-1759.
16. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Abstract 10627: Benefits of Icosapent Ethyl in Patients with Prior Peripheral Artery Disease: REDUCE-IT PAD. *Circulation.* 2021;144:A10627.
17. Bhatt DL, Brinton EA, Miller M, et al. 4-LB: Substantial Cardiovascular Benefit from Icosapent Ethyl in Patients with Diabetes: REDUCE-IT DIABETES. *Diabetes.* 2020;69:627.
18. Wang X, Bhatt D, Miller M, et al. Icosapent Ethyl Reduces Ischemic Events in Patients with High Triglycerides and Low High-density Lipoprotein Cholesterol Levels: REDUCE-IT High Tg/Low Hdl-C Analyses. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:155.
19. Derington CG, Bress AP, Herrick JS, et al. The potential population health impact of treating REDUCE-IT eligible US adults with icosapent ethyl. *Am J Prev Cardiol.* 2022;10:100345.
20. Bhatt DL, Giuliano RP, Steg PG, et al. REDUCE-IT: outcomes by baseline statin type. E-poster presentation. ESC Congress 2022; Barcelona, 26-29 de agosto 2022.
21. Steg P, Bhatt D, Miller M, et al. Benefits of icosapent ethyl in patients with recent acute coronary syndrome (ACS): REDUCE-IT ACS. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81:1113.