



Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia (REDUCED-IT TRIAL)

AUTOR

Lobos, Patricio Eduardo David. Residente de 3er Año - Hospital Centro de Salud Zenón J. Santillán. San Miguel de Tucumán, Tucumán.

INTRODUCCIÓN

A pesar del uso extendido de estatinas, los eventos cardiovasculares (CV) continúan siendo una de las principales causas de morbilidad global. Existe un riesgo cardiovascular residual, es decir, eventos que ocurren incluso con un adecuado control del colesterol LDL. Uno de los marcadores de ese riesgo es la hipertrigliceridemia, asociada de manera independiente a mayor riesgo de eventos isquémicos.

Varios intentos previos para reducir este riesgo residual fracasaron. Ensayos clínicos con niacina (AIM-HIGH), fibratos (ACCORD-Lipid) y ácidos grasos omega-3 combinados (EPA+DHA) no lograron reducir los eventos CV en poblaciones que ya recibían estatinas. Incluso metaanálisis de ácidos grasos omega-3 no demostraron beneficio significativo.

Sin embargo, el estudio JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study), en el que se administró EPA puro (1.8 g/día) junto con estatinas, mostró una reducción del 19% en eventos coronarios mayores. Este hallazgo generó hipótesis prometedoras, aunque el estudio tenía limitaciones metodológicas (diseño abierto, sin grupo placebo, baja intensidad de estatinas y población exclusivamente japonesa).

En este contexto, surge el estudio REDUCE-IT, cuyo objetivo fue evaluar si el uso de Icosapento de etilo (una formulación altamente purificada y estable de EPA) a dosis de 4 g/día podría reducir eventos CV en pacientes con hipertrigliceridemia, a pesar del tratamiento con estatinas y niveles adecuados de LDL.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis principal del estudio REDUCE-IT fue que la administración de Icosapento de etilo (4 g diarios) reduce significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con niveles elevados de triglicéridos a pesar del tratamiento con estatinas.

Objetivo primario: Evaluar si Icosapento de etilo disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en comparación con placebo.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se trató de un estudio randomizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, con análisis por intención de tratar.

Población: 8179 pacientes ≥ 45 años con enfermedad CV establecida o ≥ 50 años con diabetes mellitus y al menos un factor de riesgo adicional. Todos recibían estatinas en forma estable.

Criterios de inclusión:

- Triglicéridos en ayunas entre 135 y 499 mg/dl
- Colesterol LDL entre 41 y 100 mg/dl

Criterios de exclusión:

- Insuficiencia hepática severa, insuficiencia cardíaca avanzada, intervenciones coronarias planificadas, pancreatitis o alergia al pescado.

Intervención:

- 2 g de Icosapento de etilo cada 12 h (total 4 g/día) vs. placebo con aceite mineral.

Punto final primario: Compuesto de muerte CV, infarto de miocardio no fatal, accidente cardiovascular (ACV) no fatal, revascularización coronaria o angina inestable.

Punto final secundario clave: Compuesto de muerte CV, infarto de miocardio no fatal o ACV no fatal.

RESULTADOS

Total de pacientes: 8179.

Mediana de seguimiento: 4.9 años.

Edad media: 64 años.

Sexo masculino: 71.6%.

Punto final primario:

- Evento en 17.2% del grupo Icosapento de etilo vs. 22.0% placebo.
- HR: 0.75 (IC95% 0.68–0.83), $p < 0.001$.

Punto final secundario:

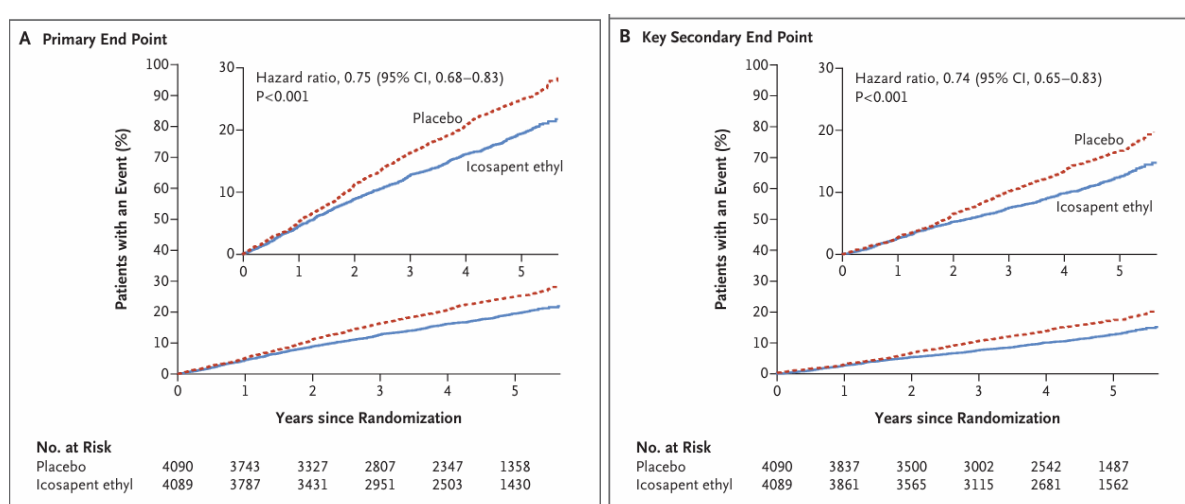
- Evento en 11.2% (grupo Icosapento de etilo) vs. 14.8% (grupo placebo).
- HR: 0.74 (IC95% 0.65–0.83), $p < 0.001$.

Prevención secundaria: 70.7% de los pacientes.

Otros resultados relevantes:

- Reducción significativa de infarto fatal/no fatal, revascularización urgente, ACV, angina inestable.
- Mayor hospitalización por fibrilación auricular (FA) o flutter en grupo activo (3.1% vs. 2.1%, $p=0.004$).
- Tendencia a mayor sangrado serio (2.7% vs. 2.1%, $p=0.06$).

Gráficos:



CONCLUSIÓN

REDUCE-IT demostró, de forma robusta, que la administración de EPA puro (Icosapento de etilo) reduce eventos CV mayores en pacientes con dislipemia aterogénica, incluso con LDL bien controlado bajo estatinas. El beneficio observado fue consistente en subgrupos y alcanzó significación estadística en casi todos los componentes.

Este hallazgo cambia la visión clínica sobre el rol de los triglicéridos y plantea que los efectos beneficiosos del EPA podrían ir más allá del simple descenso de TG, posiblemente vinculados

a efectos antiinflamatorios, estabilizadores de membrana, antiateroscleróticos o antitrombóticos.

El estudio aporta evidencia para considerar a Icosapento de etilo como una opción válida en pacientes seleccionados con dislipemia aterogénica, especialmente en aquellos con alto riesgo CV y TG entre 150–500 mg/dl.

FORTALEZAS

- Ensayo robusto: randomizado, doble ciego, multicéntrico.
- Tamaño muestral elevado y seguimiento prolongado.
- Resultados consistentes en subgrupos.
- Bajo NNT: 21 para outcome primario.

LIMITACIONES

- El placebo con aceite mineral podría haber afectado niveles lipídicos.
- Mayor incidencia de FA y sangrado (aunque sin diferencia en sangrados mayores fatales).
- No extrapolable a otras formulaciones de omega-3 ni a poblaciones sin dislipemia aterogénica.