

Review SEMERGEN

Cardiovascular

Dirección editorial: Dr. Antonio Ruiz García



USO DE LA COMBINACIÓN FIJA DE ROSUVASTATINA Y EZETIMIBA. REVISIÓN DE LAS NUEVAS GUÍAS Y PERFILES ADECUADOS DE PACIENTES

Dr. Ángel Díaz Rodríguez
Dr. Vicente Pascual Fuster

NÚMERO: 3

2026

Alcanzar los objetivos de c-LDL es necesario para reducir la carga aterosclerótica en pacientes de riesgo vascular alto, muy alto y extremo.

La mayoría de los pacientes en tratamiento con estatinas de alta intensidad no alcanzan los objetivos recomendados, por lo que precisan un tratamiento de combinación de hipolipemiantes.

La combinación de dosis fija de rosuvastatina y ezetimiba desde el inicio del tratamiento es efectiva y eficiente, simplifica el tratamiento, mejora la adherencia, y reduce la incidencia de las complicaciones vasculares.

www.semergen.es

ÍNDICE

Resumen/Abstract.....	3
1. Introducción.....	5
2. Papel de la combinación fija de rosuvastatina y ezetimiba en las nuevas guías de tratamiento de dislipemia.....	6
2.1. Guías ESC/EAS 2025	
2.2. Guías ACC/AHA 2026	
2.3. Otras guías de práctica clínica	
3. Eficacia de la combinación de rosuvastatina y ezetimiba en pacientes de riesgo vascular alto, muy alto y extremo	8
4. ¿Cómo y cuándo tratar a los pacientes de riesgo vascular alto, muy alto y extremo con la combinación fija de rosuvastatina y ezetimiba?.....	9
5. ¿Qué ventajas tiene la combinación fija de rosuvastatina y ezetimiba?	9
6. Puntos clave	10
7. Bibliografía	10

Título original:

Cardiovascular Review SEMERGEN. Uso de la combinación fija de rosuvastatina y ezetimiba. Revisión de las nuevas guías y perfiles adecuados de pacientes.

Dirección editorial:

Dr. Antonio Ruiz García. *Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Universitario Pinto, Pinto (Madrid). Profesor Asociado de la Universidad Europea de Madrid. Coordinador del Grupo de Trabajo de Enfermedades Cardiovasculares de SEMERGEN.*



© de la edición de 2026: Agencia de Formación. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

Edita:



Industria, 127, 3.ª planta
08025 Barcelona
weareadn.com

Depósito legal: B 15471-2025
ISSN: 3081-6823 (Ed. electrónica)
ISSN: 3081-6866 (Ed. impresa)

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del *copyright*.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

La Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) es una sociedad científica de carácter profesional que tiene por objeto fundamental la promoción de la Medicina de Atención Primaria de Salud, colaborando en la mejora de la asistencia a la población, aumentando y perfeccionando la competencia profesional de los médicos dedicados a esta, fomentando la investigación, desarrollando la formación continuada y defendiendo los intereses profesionales y las legítimas aspiraciones de mejora en el ejercicio de la Medicina de Atención Primaria de Salud de sus socios, con arreglo a la legislación vigente y a los principios éticos.

SEMERGEN es sinónimo de formación continuada de calidad y de actualización de competencias, a través de sus múltiples recursos formativos, siempre basados en la excelencia y en el rigor científico.

SEMERGEN promueve, facilita e impulsa la mejora continua de la formación científica, técnica y humana de estudiantes de medicina, médicos residentes de Medicina Familiar y Comunitaria, y de los médicos de Atención Primaria en los distintos niveles académicos de grado, de especialización o de posgrado y a lo largo de toda su vida profesional, así como facilita el desarrollo profesional continuo del médico de familia, participando activamente en su elaboración, desarrollo y ejecución, garantizando su calidad.

Uso de la combinación fija de rosuvastatina y ezetimiba. Revisión de las nuevas guías y perfiles adecuados de pacientes

Dr. Ángel Díaz Rodríguez¹, Dr. Vicente Pascual Fuster²

1. Médico de familia. Centro de Salud de Bembibre (León). Coordinador del Grupo de Trabajo de Atención Primaria de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA). Miembro de los Grupos de Trabajo de Enfermedades Cardiovasculares de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) y de Dislipemia Aterogénica de la SEA. Miembro del Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Vascular (CEIPV). Profesor en la Universidad de León. **2.** Médico de familia. Centro de Salud Palleter, Castellón. Miembro de los Grupos de Trabajo de Atención Primaria y de Dislipemia Aterogénica de la SEA. Miembro de los Grupos de Trabajo de Enfermedades Cardiovasculares y de Nutrición de la SEMERGEN.

RESUMEN

Introducción: la reducción del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y otras lipoproteínas que contienen apolipoproteína B con terapias hipolipemiantes se ha asociado con una disminución en la incidencia de eventos vasculares.

Objetivo: actualizar la evidencia disponible sobre la combinación de rosuvastatina y ezetimiba como terapia hipolipemiante combinada de inicio en pacientes de riesgo vascular más alto.

Metodología: revisión bibliográfica sistemática en PubMed (MEDLINE), utilizando los términos MeSH [rosuvastatina] + [ezetimiba] + [dislipemia] + [tratamiento]. Se seleccionaron datos originales de ensayos clínicos, estudios prospectivos y retrospectivos, así como revisiones más útiles.

Resultados: aunque las estatinas siguen siendo el tratamiento de elección del manejo de la dislipemia, muchos pacientes no alcanzan los objetivos de c-LDL solo con estatinas de alta intensidad. Rosuvastatina y ezetimiba tienen mecanismos de acción complementarios y sinérgicos que mejoran su capacidad para reducir los niveles de c-LDL. Diversos estudios han demostrado que la combinación de rosuvastatina 10-40 mg y ezetimiba 10 mg permite reducciones considerables en el c-LDL (hasta un 60-65 %) con un buen perfil de seguridad en un amplio espectro de pacientes con hipercolesterolemia, incluidos aquellos con riesgo vascular más elevado y aquellos con enfermedad vascular aterosclerótica.

Conclusiones: la combinación de dosis fija de rosuvastatina y ezetimiba desde el inicio del tratamiento, según recomiendan las guías, es eficaz, efectiva y eficiente en el tratamiento de la dislipemia de pacientes con riesgo vascular elevado y enfermedad vascular aterosclerótica, simplifica el tratamiento y mejora la adherencia.

Palabras clave: rosuvastatina, ezetimiba, dislipemia, tratamiento, guías de práctica clínica.

ABSTRACT

Introduction: Reduction of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and other lipoproteins containing apolipoprotein B with lipid-lowering therapies has been associated with a decrease in the frequency of vascular events.

Objective: To update the available evidence on the combination of rosuvastatin and ezetimibe as a first-line combination lipid-lowering therapy in patients at higher vascular risk.

Methodology: A systematic literature review was conducted in PubMed (MEDLINE) using the MeSH terms [rosuvastatin] + [ezetimibe] + [dyslipidemia] + [treatment]. Original data from clinical trials, prospective and retrospective studies, as well as relevant reviews, were selected.

Results: Although statins remain the treatment of choice for managing dyslipidemia, many patients do not achieve LDL-C targets with high-intensity statins alone. Rosuvastatin and ezetimibe have complementary and synergistic mechanisms of action that enhance their ability to reduce LDL-C levels. Several studies have demonstrated that the combination of rosuvastatin 10–40 mg and ezetimibe 10 mg allows for considerable reductions in LDL-C (up to 60–65%) with a good safety profile in a broad spectrum of patients with hypercholesterolemia, including those with higher vascular risk and those with atherosclerotic vascular disease.

Conclusions: The fixed-dose combination of rosuvastatin and ezetimibe from the start of treatment, as recommended by guidelines, is effective and efficient in the treatment of dyslipidemia in patients with high vascular risk and atherosclerotic vascular disease, simplifies treatment, and improves adherence.

Keywords: rosuvastatin, ezetimibe, dyslipidemia, treatment, clinical practice guidelines.

Acrónimos

- **ACC:** American College of Cardiology.
- **AHA:** American Heart Association.
- **Apo B:** apolipoproteína B.
- **c-HDL:** colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.
- **c-LDL:** colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.
- **c-no-HDL:** colesterol no HDL.
- **CPR:** calcular, personalizar y recalificar.
- **EAI:** estatinas de alta intensidad.
- **EAS:** European Atherosclerosis Society.
- **ESC:** European Society of Cardiology.
- **EVA:** enfermedad vascular arteriosclerótica.
- **iPCSKg:** inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.
- **Lp(a):** lipoproteína (a).
- **NICE:** National Institute for Health and Care Excellence.
- **RV:** riesgo vascular.
- **SCA:** síndrome coronario agudo.
- **SCORE 2:** *systematic coronary risk estimation 2*.
- **SCORE2-OP:** *systematic coronary risk estimation older persons*.
- **SEA:** Sociedad Española de Arteriosclerosis.
- **SEC:** Sociedad Española de Cardiología.
- **SEMERGEN:** Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria.

1. INTRODUCCIÓN

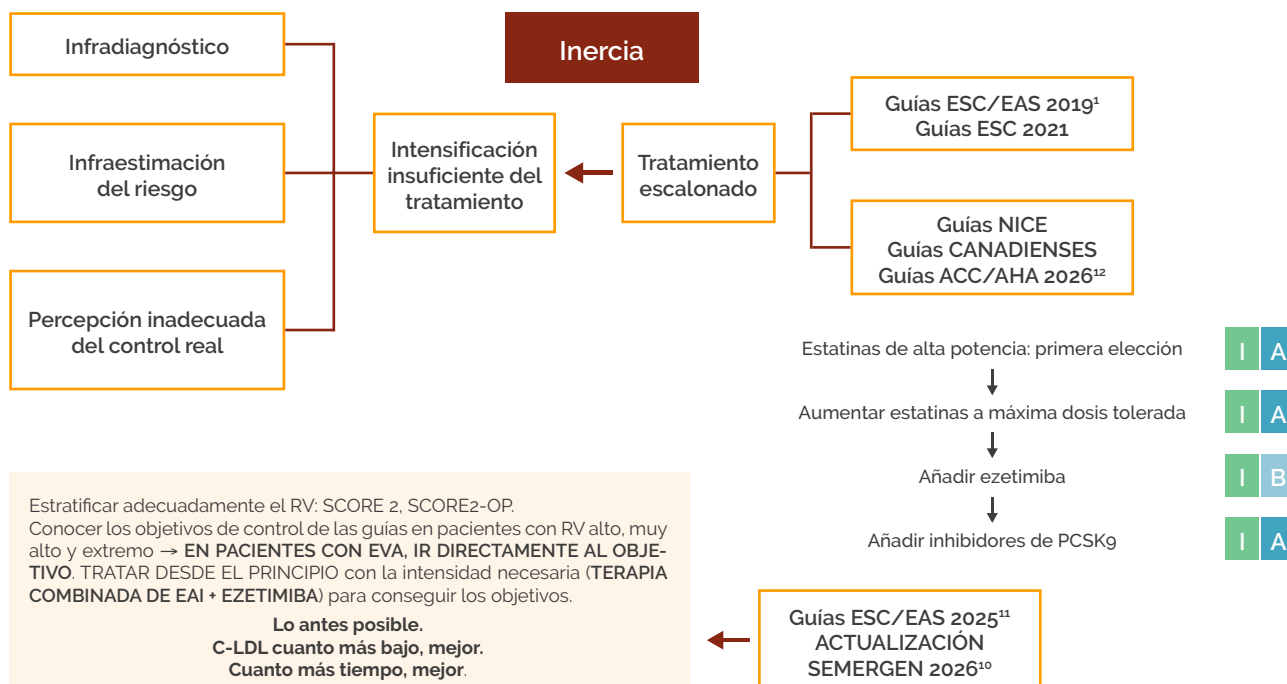
La enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) constituye la principal causa de mortalidad en España. Su base etiopatogénica es la arteriosclerosis, la cual, aunque de origen multifactorial, tiene como factores causales más importantes el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), las lipoproteínas con apolipoproteína B (Apo B) como las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes, y la lipoproteína (a) [Lp(a)]¹⁻³.

Existen evidencias muy sólidas que han avalado que la disminución de las concentraciones de estas lipoproteínas ricas en Apo B, especialmente el c-LDL, se acompaña de disminución del riesgo de EVA en prevención tanto primaria como secundaria en pacientes con riesgo vascular (RV) alto, muy alto y extremo. Tanto la reducción proporcional (relativa) como la reducción absoluta del riesgo de EVA se relacionan con la magnitud de la reducción del c-LDL. Cada descenso de 1 mmol/L ($\approx$ 40 mg/dl) en el c-LDL conduce a una reducción del 20-25 % en episodios vasculares graves, con independencia de la edad y el sexo^{4,5}. Por tanto, reducir el colesterol c-LDL hasta los objetivos recomendados por las guías de práctica clínica es fundamental para disminuir el riesgo de complicaciones vasculares. Cuanto mayor es la reducción de los niveles de c-LDL, mayor es el efecto protector contra la EVA⁶. De hecho, no hay límite para la cantidad que se puede reducir el c-LDL sin dejar de reducir el RV y sin efectos adversos⁷. Los tres pilares fundamentales del tratamiento de la hiperlipemia en los niveles altos de riesgo para EVA se centran en el tratamiento del c-LDL: «cuanto antes, mejor», «cuanto más bajo, mejor» y «cuanto más tiempo, mejor»⁸⁻¹⁰.

En consecuencia, el abordaje de los objetivos de c-LDL más exigentes y ambiciosos de la guía europea ESC/EAS 2019¹, la guía 2025 de la ESC/EAS¹¹ vigente en la actualidad y las guías ACC/AHA 2026¹² implica que el tratamiento inicial de combinación de estatina más ezetimiba en dosis fija para muchos pacientes de RV alto, la mayoría de RV muy alto y casi todos los de riesgo extremo debería ser la regla, y no la excepción. A pesar de ello, el control actual del c-LDL es subóptimo, incluso en sujetos de alto y muy alto riesgo, en los estudios que han evaluado este tema.

Los estudios EUROASPIRE V¹³ y DA VINCI¹⁴ han puesto de manifiesto que la consecución de los objetivos señalados por la guía europea 2016¹⁵ ya era muy pobre. Así, en los pacientes con EVA del estudio DA VINCI¹², el 30 % tenía niveles de c-LDL <70 mg/dl y solo el 18 % alcanzó concentraciones <55 mg/dl. En el estudio SANTORINI¹⁶ el porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos de c-LDL propuestos por la guía europea de 2019¹ fue del 20,1 %, con un 24 % entre los pacientes de alto riesgo y un 18,6 % entre aquellos de muy alto riesgo. En el estudio del observatorio de dislipemias realizado en España¹⁷, se observó que solo el 31 % de los pacientes tenía niveles de c-LDL dentro de los objetivos: 47 %, 36 %, 22 % y 25 % entre pacientes de riesgo bajo, moderado, alto y muy alto, respectivamente. Los motivos del inadecuado control lipídico, en especial entre los individuos de mayor RV, son la sobrestimación por parte de los médicos del control real de sus pacientes, así como la insuficiente intensificación del tratamiento hipolipemiente y el escaso empleo de la terapia hipolipemiente combinada cuando la concentración de c-LDL no se encuentra dentro de los objetivos recomendados¹⁷⁻¹⁹ (figura 1).

Figura 1. Cambio de paradigma en el abordaje de la dislipemia en pacientes con mayor riesgo vascular



Fuente: elaboración propia a partir de las referencias 1, 10, 11 y 12.

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EAI: estatina de alta intensidad; EAS: European Atherosclerosis Society; ESC: European Society of Cardiology; EVA: enfermedad vascular arteriosclerótica; PCSKg: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo g; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; RV: riesgo vascular; SCORE 2: *systematic coronary risk estimation 2*; SCORE2-OP: *systematic coronary risk estimation older persons*; SEMERGEN: Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria.

2. PAPEL DE LA COMBINACIÓN FIJA DE ROSUVASTATINA Y EZETIMIBA EN LAS NUEVAS GUÍAS DE TRATAMIENTO DE DISLIPEMIA

Las guías de dislipemia europeas ESC/EAS 2025¹¹ y las americanas ACC/AHA 2026¹² marcan un punto de inflexión hacia un tratamiento más precoz e intensivo, reduciendo la brecha histórica entre ambas recomendaciones. Ambas coinciden ahora en la importancia de alcanzar objetivos de c-LDL muy bajos mediante el uso temprano de terapia combinada, aunque con estrategias diferentes.

«Las guías europeas ESC/EAS 2025¹¹ y las americanas ACC/AHA 2026¹² marcan un punto de inflexión hacia un tratamiento más intensivo y precoz, reduciendo la brecha histórica entre ambas recomendaciones».

2.1 GUÍAS ESC/EAS 2025¹¹

La guía ESC/EAS de 2019¹ proponía un tratamiento hipolipemiante escalonado paso a paso que favoreció la inercia terapéutica y el retraso en el grado de control de los pacientes con mayor RV, iniciando con estatinas de alta intensidad (EAI) hasta las dosis máximas toleradas, añadiendo ezetimiba si no se conseguían los objetivos de control de c-LDL y, si no era suficiente, añadiendo inhibidores de la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9).

En los pacientes con EVA, los que experimentan un síndrome coronario agudo (SCA) tienen un riesgo muy elevado de recurrencia de eventos vasculares, sobre todo durante el primer año tras el alta hospitalaria²⁰. Incluso en un escenario post-SCA ideal, se puede tardar hasta 12 semanas en que los pacientes reciban una terapia óptima de reducción del c-LDL si se sigue el enfoque escalonado recomendado por la guía ESC/EAS 2019¹ en su fase clínica más vulnerable. Este período temprano post-SCA corresponde a la fase más vulnerable tras un evento coronario. Debido a que la magnitud de la reducción del c-LDL en respuesta a las intervenciones farmacológicas es predecible según los niveles basales de c-LDL, es razonable asumir que una proporción significativa de pacientes con SCA no alcanzará su objetivo únicamente con EAI prescritas al alta.

En línea con la guía ESC 2023 para el manejo de pacientes con SCA²¹, la guía 2025 de la ESC/EAS¹¹ supone un cambio en el paradigma, al recomendar un abordaje intensivo y precoz en el SCA, bajo el lema «c-LDL: cuanto más bajo y antes, mejor», es decir, «golpear temprano y fuerte» (*strike early and strong*). En los pacientes sin tratamiento hipolipemiante previo que no se espera que alcancen objetivos de c-LDL, recomiendan el inicio de la combinación en dosis fijas de EAI y ezetimiba de inmediato (tabla 1). En pacientes con terapia previa antes del ingreso con estatinas, recomiendan intensificar el tratamiento hipolipemiante de EAI y ezetimiba de inmediato, con el fin de reducir aún más los

niveles de c-LDL (Clase I, Nivel C). También indican que se debe considerar la terapia combinada con EAI y ezetimiba durante la hospitalización en pacientes con SCA sin tratamiento previo y en quienes no se espera alcanzar el objetivo de c-LDL con una estatina sola, puesto que, con esta estrategia, entre el 50 % y el 60 % de los pacientes pueden alcanzar los objetivos entre 4 y 6 semanas después del alta hospitalaria (Clase IIa, Nivel B). En pacientes con RV extremo o c-LDL muy elevado, se debe considerar añadir iPCSK9 durante la hospitalización (Clase IIa, Nivel B)¹¹. Asimismo, en pacientes con EVA o con reeventos vasculares, es fundamental alcanzar los objetivos de control de c-LDL lo antes posible, sin demorar su consecución, mediante el adecuado tratamiento hipolipemiante. Debido a que la reducción del c-LDL con el tratamiento hipolipemiante es bastante predecible, se puede realizar una aproximación previa sobre qué alternativas terapéuticas disponibles podrían lograr la reducción de c-LDL deseable para la consecución del objetivo de control propuesto¹. Finalmente, en la actualización de la guía ESC/EAS 2025¹¹ se abandona el enfoque escalonado del tratamiento postalta del SCA.

«Guías ESC/EAS 2025¹¹: cambio de paradigma: abandono del enfoque de tratamiento escalonado en RV alto, muy alto y extremo. Abogan por el fire to target: inicio precoz de combinación para alcanzar objetivos de c-LDL exigentes proponiendo "c-LDL: cuanto más bajo y cuanto antes, mejor", es decir, "golpear temprano y fuerte" (strike early and strong)».

2.2 GUÍAS ACC/AHA 2026¹²

Esta guía reemplaza a la guía AHA/ACC 2018 sobre el manejo del colesterol en sangre que utilizaba la estrategia *fire and forget*²² (tratar y olvidar) con EAI, sin tener en cuenta los objetivos de control. Cambia de título de *Guía 2018 sobre el manejo del colesterol en sangre* al de *Guía 2026 sobre el manejo de las dislipemias*, para reflejar la comprensión evolutiva del riesgo de EVA asociado con lipoproteínas aterogénicas que contienen Apo B más allá de las partículas de LDL, incluidas las lipoproteínas ricas en triglicéridos y remanentes, y Lp(a).

Ofrecen un cambio de paradigma en el manejo de las dislipemias de forma integral con el modelo CPR (**calcular** el riesgo mediante las ecuaciones PREVENT-ASCVD, **personalizar** el tratamiento en función del riesgo y los niveles de c-LDL, **reclasificar** el riesgo en función del score de calcio coronario, incidentales no coronarios y Lp(a), y **revalorar** la intensidad del tratamiento). Realizan un retorno a objetivos de control duales: reducción ≥ 50 % más objetivos absolutos de c-LDL (tabla 1).

Esta guía sigue recomendando el tratamiento hipolipemiante escalonado, partiendo de las estatinas como primera línea de tratamiento, la ezetimiba como siguiente escalón habitual, iPCSK9 cuando se necesite reducción potente adicional y haya alto riesgo, ácido bempedoico en intolerancia a las estatinas o necesidad de intensificar el tratamiento e incluirán como al-

ternativa para reducir el c-LDL, especialmente si interesa la dosificación semestral. A pesar de esto, la guía normaliza la idea de que muchos pacientes ya no se manejarán con monoterapia. Si el riesgo es alto y no se

llega al objetivo, la combinación deja de ser excepcional, recomendando la combinación de EAI y ezetimiba tras un evento agudo.

Tabla 1. Comparativa: tratamiento combinado (estatina y ezetimiba)

Característica	ESC/EAS 2025 (Europa) ¹¹	ACC/AHA 2026 (Estados Unidos) ¹²
Estrategia general	Fire to target: inicio precoz de combinación para alcanzar objetivos de c-LDL exigentes. «c-LDL: cuanto más bajo y antes, mejor», es decir, «golpear temprano y fuerte» (<i>strike early and strong</i>). Abandono del enfoque de tratamiento escalonado en RV alto, muy alto y extremo.	Individualized aggressive: retorno a objetivos absolutos de c-LDL con un enfoque de tratamiento escalonado sin demora. Modelo CPR (calcular, personalizar, reclasificar y reevaluar) y regreso a objetivos en función del RV .
Cálculo del riesgo vascular	SCORE 2 y SCORE2-OP Cinco categorías de RV: bajo, moderado, alto, muy alto y extremo.	PREVENT-ASCVD Cuatro categorías de RV: bajo, moderado, alto y muy alto.
Síndrome coronario agudo	Inicio inmediato de estatina de alta intensidad + ezetimiba durante la hospitalización.	Inicio inmediato de combinación (estatina + ezetimiba) tras un evento vascular agudo.
Objetivo c-LDL (riesgo muy alto)	<55 mg/dl y reducción ≥ 50 % respecto al basal.	<55 mg/dl y reducción ≥ 50 %. Se añade el objetivo de c-no-HDL <85 mg/dl.
Cuándo añadir ezetimiba en combinación con estatinas	De terapia inicial en RV alto, muy alto y extremo. Si no se prevé alcanzar el objetivo con la dosis máxima tolerada de estatina de alta intensidad.	Si la estatina sola no es suficiente para alcanzar los nuevos objetivos (<55 o <70 mg/dl, según riesgo).
Reducción esperada	La combinación logra reducciones de c-LDL de hasta un 65 % .	Reconocida como el segundo escalón esencial antes de pasar a iPCSK9.

Fuente: elaboración propia a partir de las referencias 11 y 12.

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; c-no-HDL: colesterol no HDL; EAS: European Atherosclerosis Society; ESC: European Society of Cardiology; iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; RV: riesgo vascular.

2.3 Otras guías de práctica clínica

Otras guías de práctica clínica como las NICE²³ y las canadienses²⁴ recomiendan el tratamiento escalonado con EAI de primera elección e intensificarlo de modo gradual asociando ezetimiba si no se consiguen los objetivos de control, especialmente en RV alto y muy alto.

Una aplicación más práctica son las recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Española de Arteriosclerosis y la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Estas sociedades recomiendan establecer, desde el diagnóstico de EVA, una estrategia de tratamiento hipolipemiente individualizada orientada a la consecución de objetivos, encaminada a alcanzar sin demora el objetivo de c-LDL requerido para cada categoría de RV,

en las cuales la mayoría de los pacientes necesitarán tratamiento combinado desde el principio con EAI más ezetimiba²⁵.

En este contexto, la elección del fármaco para la terapia combinada de EAI más ezetimiba en dosis fija de inicio debe basarse en la magnitud de la reducción adicional de c-LDL requerida. Existen múltiples fármacos y combinaciones con diversas eficacias y velocidades de acción que permiten implementar este enfoque de «tratar precozmente, con la intensidad necesaria (combinación fija de EAI más ezetimiba de inicio para lograr los objetivos) y mantenerlo en el tiempo» (potencia, precocidad y persistencia). Este es el enfoque de la actualización en el tratamiento hipolipemiente según el perfil de nuestros pacientes de SEMERGEN 2026¹⁰.

3. EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DE ROSUVASTATINA Y EZETIMIBA EN PACIENTES DE RIESGO VASCULAR ALTO, MUY ALTO Y EXTREMO

Aunque las EAI (rosuvastatina 20-40 mg/día y atorvastatina 40-80 mg/día) son el tratamiento de elección en estos grupos de pacientes, los estrictos objetivos recomendados en las guías ESC/EAS 2025¹¹, en función del RV, hacen que, en la mayoría de estos individuos, los niveles de c-LDL basal estén 55-60 % por encima del objetivo de control establecido, y por tanto no es previsible que se pueda alcanzar con monoterapia de EAI. Esto es especialmente destacable en los pacientes con SCA, en los que una proporción significativa de personas no alcanzará su objetivo solo

con EAI prescritas al alta²⁶ y precisarán terapia en dosis fija de EAI más ezetimiba desde el principio.

Además, los ensayos clínicos realizados con tratamiento combinado han descubierto una importante y significativa reducción del número total de episodios vasculares, lo que hace que esta intervención intensiva de reducción del c-LDL sea aún más relevante, teniendo en cuenta que la reducción del riesgo absoluto está en función de la disminución absoluta en la concentración de c-LDL y del RV global.

El objetivo terapéutico en los pacientes de RV alto, muy alto y extremo es doble: conseguir una reducción del c-LDL de al menos el 50 % con respecto al basal y una concentración de c-LDL <70, <55 y <40 mg/dl, respectivamente (tabla 2).

Tabla 2. Objetivos de control de la dislipemia

	Guías ESC/EAS 2025 ¹¹			Guías ACC/AHA 2026 ¹²
Riesgo vascular	Objetivo primario c-LDL	Objetivos secundarios		Objetivo primario c-LDL (se intensifica por niveles de Apo B y c-no-HDL, junto con score de calcio coronario)
		Apo B	c-no-HDL	
Riesgo extremo	<40 mg/dl y reducción ≥50 %	<50 mg/dl	<70 mg/dl	--
Riesgo muy alto	<55 mg/dl y reducción ≥50 %	<65 mg/dl	<85 mg/dl	<55 mg/dl y reducción ≥50 % (Apo B <55)
Riesgo alto	<70 mg/dl y reducción ≥50 %	<80 mg/dl	<100 mg/dl	<70 mg/dl y reducción ≥50 % c-no-HDL <100 mg/dl
Riesgo moderado	<100 mg/dl	<100 mg/dl	<130 mg/dl	<100 mg/dl y reducción del 30-49 % (Apo B <90)
Riesgo bajo	<116 mg/dl	-	-	Modificar estilo de vida si c-LDL <160 mg/dl

Fuente: elaboración propia a partir de recomendaciones de las guías ESC/EAS 2025¹¹ y ACC/AHA 2026¹².

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; Apo B: apolipoproteína B; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; c-no-HDL: colesterol no HDL; EAS: European Atherosclerosis Society; ESC: European Society of Cardiology.

«Rosuvastatina y ezetimiba tienen mecanismos de acción complementarios que mejoran su capacidad para reducir los niveles de c-LDL. Varios estudios han demostrado que la combinación de rosuvastatina 10-40 mg y ezetimiba 10 mg permite reducciones considerables del c-LDL (hasta 60-65 %) con un buen perfil de seguridad en un amplio espectro de pacientes con hipercolesterolemia, incluidos aquellos con riesgo alto y aquellos con EVA».

Esto implica un cambio en el enfoque terapéutico para poder llevar a cabo una prevención vascular eficaz, que comporta reemplazar el concepto de EAI en pacientes con mayor riesgo por una estrategia personalizada de tratamiento hipolipemiante de alta intensidad, comenzando con terapia combinada desde el inicio²⁷.

Las guías ESC/EAS 2025 han puesto en valor el tratamiento de combinación estatina más ezetimiba como estrategia de primera línea en los pacientes de mayor RV. Basándose en diferentes estudios, han comparado la eficacia y la seguridad de la combinación rosuvastatina/ezetimiba con las dosis correspondientes de rosuvastatina en monoterapia en pacientes de RV alto o muy alto, como los estudios EXPLORER²⁸, ACTE²⁹, GRAVITY³⁰, MRS-ROZE³¹, NSTE-ACS³², I-ROSETTE³³ y otros^{34,35}. En todos ellos, la combinación de rosuvastatina y ezetimiba mostró una mayor reducción del

c-LDL e incrementó la probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico en comparación con la rosuvastatina en monoterapia. Estos estudios y otros se recogen en una revisión actual de las principales evidencias con rosuvastatina sola y en combinación con ezetimiba en el tratamiento hipolipemiante tanto en monoterapia como en terapia combinada³⁶.

En conclusión, rosuvastatina y ezetimiba tienen mecanismos de acción complementarios que mejoran su capacidad para reducir los niveles de c-LDL. Varios estudios han demostrado que la combinación de rosuvastatina 10-40 mg y ezetimiba 10 mg permite reducciones considerables en el c-LDL (hasta 60-65 %) con un buen perfil de seguridad en un amplio espectro de pacientes con hipercolesterolemia, incluidos aquellos con riesgo alto y aquellos con EVA.

4. ¿CÓMO Y CUÁNDO TRATAR A LOS PACIENTES DE RIESGO VASCULAR ALTO, MUY ALTO Y EXTREMO CON LA COMBINACIÓN FIJA DE ROSUVASTATINA Y EZETIMIBA?

El descenso del c-LDL y las lipoproteínas que contienen Apo B es la principal estrategia para la reducción del RV. En consecuencia, es necesario tratar a la mayoría de los pacientes con RV alto, a casi todos los pacientes de RV muy alto y a todos los de RV extremo con terapia combinada de EAI más ezetimiba como estrategia terapéutica de inicio para conseguir la mayor reducción de c-LDL y una prevención vascular eficaz³⁷.

Según las guías ESC/EAS 2025, se recomienda intensificar el tratamiento hipolipemiante de inmediato durante la hospitalización en pacientes con SCA que ya recibían algún tratamiento hipolipemiante antes del ingreso, con el fin de reducir aún más los niveles de c-LDL (Clase I, Nivel C). También indican que se debe considerar la terapia combinada con EAI más ezetimiba durante la hospitalización en pacientes con SCA sin tratamiento previo y en quienes no se espera alcanzar el objetivo de c-LDL con una estatina sola, puesto que, con esta estrategia, entre el 50 % y el 60 % de los pacientes pueden alcanzar los objetivos en 4-6 semanas después del alta hospitalaria (Clase IIa, Nivel B). En pacientes con RV extremo o c-LDL muy elevado, además se debe considerar añadir iPCSKg durante la hospitalización (Clase IIa, Nivel B)^{1,12}. Asimismo, se recomienda en pacientes con EVA o con reeventos cardiovasculares, en los que es fundamental alcanzar los objetivos de control de c-LDL lo antes posible, sin demorar su consecución mediante el adecuado tratamiento hipolipemiante.

En todos los casos se debe reevaluar el perfil lipídico a las 4-6 semanas del tratamiento para determinar si se alcanzan los objetivos del tratamiento, supervisar cualquier problema de seguridad y adaptar el régimen terapéutico si fuera preciso. Si a las 4-6 semanas tras la EVA no se alcanzaran los objetivos de control de c-LDL con la dosis máxima tolerada de una EAI asociada a ezetimiba en combinación fija, se recomienda añadir ácido bempedoico y, si con ello aún no fuera suficien-

te, se recomienda iniciar el tratamiento con iPCSKg o inclisiran^{10,11,34,38}.

Por otro lado, el estudio RACING³⁹ en pacientes con EVA ha demostrado que la terapia de combinación de una estatina de intensidad moderada con ezetimiba no fue inferior a la EAI en monoterapia en el objetivo compuesto a 3 años de muerte vascular, episodios vasculares graves o ictus no fatal, con un mayor índice de pacientes que alcanzaron el objetivo de c-LDL <70 mg/dl y una mejor tolerancia. Ello significa que la terapia combinada de estatina y ezetimiba no es inferior a la estatina en monoterapia en términos de beneficios vasculares, y que es una alternativa segura y eficaz para aquellos pacientes que no toleren las EAI en las dosis máximas.

5. ¿QUÉ VENTAJAS TIENE LA COMBINACIÓN FIJA DE ROSUVASTATINA Y EZETIMIBA?

Rosuvastatina inhibe la síntesis de colesterol a nivel hepático y ezetimiba inhibe la absorción del colesterol a nivel intestinal, es decir, tienen mecanismos de acción complementarios y sinérgicos que mejoran su capacidad para reducir los niveles de c-LDL. La combinación en dosis fija de rosuvastatina y ezetimiba en un solo comprimido es la menos costosa y más efectiva en los pacientes de RV alto, muy alto y extremo³⁷. Como ya se ha comentado, facilita conseguir los objetivos terapéuticos más rápido y de forma más intensa, logrando reducciones de hasta el 65 % de c-LDL, lo que permite disminuir el número de episodios vasculares graves y la incidencia de EVA.

Por otra parte, cuando las EAI en dosis máxima no son bien toleradas o en pacientes mayores de 70 años con EVA, la combinación de ezetimiba con estatinas en dosis menores (rosuvastatina 5 o 10 mg más ezetimiba) ofrece un menor riesgo de reacciones adversas y una reducción similar a las EAI, de forma segura⁴⁰.

«La combinación en dosis fija de rosuvastatina más ezetimiba es eficaz, eficiente y segura para reducir el c-LDL en la población de RV alto y muy alto».

Finalmente, el incremento del uso de las combinaciones de rosuvastatina 20-40 mg y ezetimiba 10 mg en dosis fija en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular puede aumentar el número de pacientes controlados, reducir complicaciones cardiovasculares y producir ahorros económicos desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud^{12,37}.

Como conclusión cabe destacar que la combinación en dosis fija de rosuvastatina más ezetimiba es eficaz, eficiente y segura para reducir el c-LDL en esta población de RV alto y muy alto. Además, puede simplificar el tratamiento y mejorar la adherencia a la medicación, reduciendo así la frecuencia de complicaciones vasculares de forma precoz, siendo una combinación rentable y recomendada en las guías de práctica clínica de dislipemia³⁶.

6. PUNTOS CLAVE

- Alcanzar los objetivos de c-LDL es necesario para reducir el RV, especialmente en pacientes de RV alto, muy alto y extremo.
- El tratamiento precoz, intensivo y duradero de la dislipemia en los pacientes de mayor riesgo mediante terapia para reducir los lípidos se asocia con una reducción del RV en los años siguientes.
- Aunque las estatinas siguen siendo el tratamiento de elección del manejo de la dislipemia, muchos pacientes no alcanzan los objetivos recomendados de c-LDL. En los pacientes de RV alto, muy alto y extremo, los objetivos son conseguir una reducción del c-LDL de al menos el 50 % con respecto al basal y una concentración de c-LDL <70, <55 y <40 mg/dl, respectivamente.
- La combinación en dosis fija de rosuvastatina y ezetimiba en el tratamiento inicial de los pacientes con riesgo más elevado y EVA es razonable y contribuye a la disminución de nuevos eventos.
- La combinación de dosis fija de rosuvastatina y ezetimiba es segura, eficaz y eficiente, simplifica el tratamiento y mejora la adherencia, reduciendo así la frecuencia de las complicaciones vasculares.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
2. Ference BA, Braunwald E, Catapano AL. The LDL cumulative exposure hypothesis: evidence and practical applications. *Nat Rev Cardiol*. 2024;21(10):701-16.
3. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):56.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397-405.
5. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393(10170):407-15.
6. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: A meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):485-94.
7. Masana L, Girona J, Ibarretxe D, Rodríguez-Calvo R, Rosales R, Vallvé JC, et al. Clinical and pathophysiological evidence supporting the safety of extremely low LDL levels-The zero-LDL hypothesis. *J Clin Lipidol*. 2018;12(2):292-9.
8. Escobar C, Barrios V, Cequier A, Cosin-Sales J, Seijas J, Doblas JJG, et al.; GOAL investigators. Impact of the Spanish consensus for improving lipid control on patients admitted for an acute coronary syndrome. *J Clin Lipidol*. 2023;17(6):756-64.
9. Banach M, Surma S, Toth PP; endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). 2023: The year in cardiovascular disease - the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? *Arch Med Sci*. 2023;19(6):1602-15.
10. Pascual V, Díaz A, Ruiz A. Actualización en el tratamiento hipolipemiante según el perfil de nuestros pacientes. *SEMERGEN. Editorial Arteria Comunicación en Salud S. L.*; 2026.
11. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al.; ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2025;46(42):4359-78.
12. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, Johnson HM, Anderson TS, Bittner VA, et al.; Writing Committee Members. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Car-

diology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2026 Mar 13.

13. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrahimov E, Reiner Z, Rydén L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135-46.
14. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovass P, Bray S, Kiru G, et al.; DA VINCI study. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(11):1279-89.
15. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
16. Ray KK, Haq I, Bilitou A, Manu MC, Burden A, Aguiar C, et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: The multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023 Apr 5;29:100624.
17. Cosin-Sales J, Campuzano Ruiz R, Díaz Díaz JL, Escobar Cervantes C, Fernández Olmo MR, Gómez-Doblas JJ, et al. Dyslipidemia observatory: Treatment of hypercholesterolemia in Spain, context and levers for improvement in clinical practice. *Clin Investig Arterioscler*. 2022;34(5):253-60.
18. Pallarés-Carratalá V, Barrios V, Fierro-González D, Polo-García J, Cinza-Sanjurjo S. Cardiovascular risk in patients with dyslipidemia and their degree of control as perceived by primary care physicians in a survey-TERESA-Opinion Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(3):2388.
19. Barrios V, Pintó X, Escobar C, Varona JF, Gámez JM. Real-world attainment of low-density lipoprotein cholesterol goals in patients at high risk of cardiovascular disease treated with high-intensity statins: The TERESA Study. *J Clin Med*. 2023;12(9):3187.
20. Rossello X, Bueno H, Pocock SJ, Van de Werf F, Danchin N, Annemans L, et al. Predictors of all-cause mortality and ischemic events within and beyond 1 year after an acute coronary syndrome: results from the EPICOR registry. *Clin Cardiol*. 2019;42(1):111-9.
21. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-826.
22. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285-e350.
23. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2023 Dec 14. PMID: 38564551.
24. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol*. 2021;37(8):1129-50.
25. Escobar C, Anguita M, Arrarte V, Barrios V, Cequier Á, Cosin-Sales J, et al.; Expert reviewers. Recommendations to improve lipid control. Consensus document of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(2):161-7.
26. Allahyari A, Jernberg T, Hagström E, Leosdottir M, Lundman P, Ueda P. Application of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines to nationwide data of patients with a recent myocardial infarction: a simulation study. *Eur Heart J*. 2020;41(40):3900-9.
27. Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F. IMPROVE-IT clinical implications. Should the "high intensity cholesterol-lowering therapy" strategy replace the "high-intensity statin therapy"? *Atherosclerosis*. 2015;240(1):161-2.
28. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F, et al.; EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol*. 2007;99(5):673-80.
29. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, Flaim D, Lowe RS, Terhakovec AM, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol*. 2011;108(4):523-30.
30. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, Cain VA, Palmer MK, Karlson BW; GRAVITY Study Investigators. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis*. 2014;232:86-93.
31. Kim KJ, Kim SH, Yoon YW, Rha SW, Hong SJ, Kwak CH, et al. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROsuvas-tatin and eZEtimibe). *Cardiovasc Ther*. 2016;34(5):371-82.

32. Ran D, Nie HJ, Gao YL, Deng SB, Du JL, Liu YJ, et al. A randomized, controlled comparison of different intensive lipid-lowering therapies in Chinese patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS): Ezetimibe and rosuvastatin versus high-dose rosuvastatin. *Int J Cardiol*. 2017;235:49-55.
33. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, Cha DH, Won KH, Kim W, et al. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. *Clin Ther*. 2018;40(2):226-241.e4.
34. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgözoğlu LS, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*. 2022;43(8):830-3.
35. Kim W, Yoon YE, Shin SH, Bae JW, Hong BK, Hong SJ, et al. Efficacy and Safety of Ezetimibe and Rosuvastatin Combination Therapy Versus Those of Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Primary Hypercholesterolemia. *Clin Ther*. 2018;40(6):993-1013.
36. Barrios V, Escobar C. Fixed-dose combination of rosuvastatin and ezetimibe: treating hypercholesterolemia according to cardiovascular risk. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(7):793-806.
37. Guijarro C, Diaz A, Moreno E, Gamonal P, Soler M, Vidal-Villar N, et al. Efficiency of fixed-dose combinations of statin and ezetimibe in the treatment of hypercholesterolemia. *Clin Investig Arterioscler*. 2025;37(3):500753.
38. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. SEA 2024 Standards for global control of vascular risk. *Clin Investig Arterioscler*. 2024;36(3):133-94.
39. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, Hong SJ, Yun KH, Hong BK, et al.; RACING investigators. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;400(10349):380-90.
40. Cha JJ, Kim JH, Hong SJ, Lim S, Joo HJ, Park JH, et al. Safety and efficacy of moderate-intensity statin with ezetimibe in elderly patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *J Intern Med*. 2025;297(4):400-8.

Con el patrocinio de:

