Review SEMERGEN

Cardiovascular

Dirección editorial: Dr. Antonio Ruiz García



NÚMERO: 4 2026

La terapia hipolipemiante de rosuvastatina con ezetimiba permite alcanzar los objetivos de control, mejorar la adherencia y reducir el riesgo vascular en sujetos con enfermedad vascular aterosclerótica, diabetes tipo 2 o hipercolesterolemia familiar.

La máxima que enmarca la estrategia hipolipemiante son las 3 P:
Potencia («cuanto más bajo, mejor»).
Precocidad («cuanto antes, mejor»).
Perseverancia («cuanto más tiempo, mejor»).

El tratamiento con rosuvastatina y ezetimiba en un comprimido único consigue reducciones del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad superiores al 60 %, con un buen perfil de seguridad.

USO DE LA COMBINACIÓN FIJA DE ROSUVASTATINA MÁS EZETIMIBA Y ENFERMEDADES CONCOMITANTES

Dr. Vicente Pascual Fuster
Dr. Ángel Díaz Rodríguez

www.semergen.es

SEMERGEN
Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria

ÍNDICE

Resumen/*Abstract* 4

1. Uso de la combinación fija de rosuvastatina más ezetimiba en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica 5

1.1. ¿Combinación de entrada para todos? 5
1.2. ¿Y si hay intolerancia? 7
1.3. ¿Son necesarias otras combinaciones? 8

2. Uso de la combinación fija de rosuvastatina más ezetimiba en pacientes con diabetes tipo 2 9

2.1. ¿Qué riesgo vascular tienen los individuos con diabetes tipo 2? 9
2.2. ¿Qué objetivos de control lipídico se deben alcanzar? 10
2.3. Uso de la combinación fija de rosuvastatina más ezetimiba para conseguir los objetivos de control lipídico 10

3. Uso de la combinación fija de rosuvastatina más ezetimiba en pacientes con hipercolesterolemia familiar 11

3.1. ¿Cómo diagnosticar la hipercolesterolemia familiar? 11
3.2. ¿Cómo tratar la hipercolesterolemia familiar? 12

Puntos clave 12
Bibliografía 13

Título original:
Uso de la combinación fija de rosuvastatina más ezetimiba y enfermedades concomitantes.

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.*

SEMERGEN
Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria

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

Edita:

we are ADN

Industria, 127, 3ª 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 más ezetimiba y enfermedades concomitantes

Dr. Vicente Pascual Fuster[1], Dr. Ángel Díaz Rodríguez[2]

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

RESUMEN

La reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y del colesterol no-HDL (lipoproteínas de alta densidad) se ha asociado con una disminución de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica, diabetes tipo 2 e hipercolesterolemia familiar. La implementación precoz de la terapia hipolipemiante combinada de alta intensidad (como rosuvastatina 20-40 mg y ezetimiba) permite anticipar la consecución de los objetivos de control, mejorar la adherencia y reducir el riesgo vascular (RV).

Para el control del c-LDL, la máxima que debe presidir la estrategia farmacológica hipolipemiante en los individuos de mayor RV es la potencia/intensidad («cuanto más bajo, mejor»), precocidad («cuanto antes, mejor») y perseverancia en el rango adecuado de control («cuanto más tiempo, mejor»). El tratamiento de combinación de rosuvastatina 10-40 y ezetimiba consigue reducciones del c-LDL superiores al 60 %, con un buen perfil de seguridad.

Palabras clave: rosuvastatina, ezetimiba, diabetes tipo 2, enfermedad vascular aterosclerótica, hipercolesterolemia familiar.

ABSTRACT

The reduction of LDL-c and non-HDL-c has been associated with a decrease in cardiovascular morbidity and mortality in patients with atherosclerotic vascular disease, type 2 diabetes and familial hypercholesterolemia. Early implementation of high-intensity combined lipid-lowering therapy (such as rosuvastatin 20-40 mg and ezetimibe) allows for earlier achievement of control targets, improves adherence, and reduces vascular risk (VR).

For LDL-c control, the guiding principle of lipid-lowering pharmacological strategy in individuals with higher VR are potency/intensity ("the lower, the better"), early initiation ("the sooner, the better"), and perseverance within the appropriate control range ("the longer, the better"). Combination therapy with rosuvastatin 10-40 mg and ezetimibe achieves LDL-c reductions exceeding 60%, with a good safety profile.

Keywords: *rosuvastatin, ezetimibe, type 2 diabetes, atherosclerotic vascular disease, familial hypercholesterolemia.*

Acrónimos

- **ApoB:** apolipoproteína B.
- **c-HDL:** colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.
- **c-LDL:** colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.
- **DM2:** diabetes tipo 2.
- **EAI:** estatinas de alta intensidad.
- **ECA:** ensayos clínicos aleatorizados.
- **EVA:** enfermedad vascular aterosclerótica.
- **HF:** hipercolesterolemia familiar.
- **HFHe:** hipercolesterolemia familiar heterocigota.
- **HFHo:** hipercolesterolemia familiar homocigota.
- **IDL:** lipoproteínas de densidad intermedia.
- **iPCSK9:** inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.
- **LDL:** lipoproteínas de baja densidad.
- **LOD:** lesión de órgano diana.
- **Lp(a):** lipoproteína (a).
- **RV:** riesgo vascular.
- **SCA:** síndrome coronario agudo.
- **SMAE:** síntomas musculares atribuidos a estatinas.
- **VLDL:** lipoproteínas de muy baja densidad.

1. USO DE LA COMBINACIÓN FIJA DE ROSUVASTATINA MÁS EZETIMIBA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD VASCULAR ATEROSCLERÓTICA

1.1. ¿COMBINACIÓN DE ENTRADA PARA TODOS?

La aterosclerosis es una enfermedad crónica causada por el acúmulo de lípidos y células inflamatorias en el endotelio arterial, responsable de la aparición de enfermedad vascular aterosclerótica (EVA), al ocasionar fenómenos aterotrombóticos en diferentes lechos vasculares (enfermedad coronaria, ictus isquémico, arteriopatía periférica), y es la principal causa de mortalidad en los países occidentales. La agregación de varios factores de riesgo vascular (RV) contribuye a la presencia de EVA y, entre ellos, la hipercolesterolemia constituye el principal determinante[1,2]. El depósito progresivo en la pared arterial de lipoproteínas (lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL], lipoproteínas de densidad intermedia [IDL], lipoproteínas de baja densidad [LDL], lipoproteína (a) [Lp(a)] y otros remanentes) que contienen apolipoproteína B (ApoB) desencadena una cascada inflamatoria que promueve la formación y el desarrollo de la placa de ateroma, y su eventual desestabilización y aparición de un evento isquémico. Existe una amplia evidencia, tanto epidemiológica como de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), que respalda la relación causal entre las concentraciones plasmáticas del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y del colesterol unido a lipoproteínas no de alta densidad (colesterol no-HDL) con el riesgo de EVA, así como la asociación entre su reducción y la menor incidencia de episodios isquémicos vasculares, beneficio clínico incontestable, que ha sido recogida en las guías de práctica clínica[1-3].

Las guías de práctica clínica etiquetan a los individuos con antecedentes de EVA con RV muy alto, con independencia de que el territorio arterial afectado sea coronario, cerebral o periférico, e incluso se categoriza como RV extremo a aquellos individuos con EVA que sufren un segundo episodio isquémico en cualquier lecho vascular durante los dos años previos, mientras están recibiendo tratamiento con estatinas en las dosis máximas toleradas, o aquellos otros pacientes con afectación arterial polivascular (por ejemplo: coronaria y periférica o coronaria y cerebral)[1].

En la tabla 1 se señalan los objetivos de control lipídico propuestos para la EVA. Se contempla el c-LDL como objetivo principal, pero valorando también el colesterol no-HDL (colesterol total – c-HDL), que engloba todo el colesterol asociado a las lipoproteínas aterogénicas, y la ApoB, que aparece ligada a las lipoproteínas aterogénicas antes mencionadas. Para un mismo valor de c-LDL, las concentraciones más elevadas de ApoB junto con la presencia de otras partículas aterogénicas no LDL muestran una mayor aterogenicidad plasmática[4].

Tabla 1. Objetivos de control lipídico en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica

	Objetivo primario		Objetivos secundarios	
	c-LDL	↓ adicional del c-LDL basal	Colesterol no-HDL	ApoB
RV extremo	<40 mg/dL	≥50 %	<70 mg/dL	<50 mg/dL
RV muy alto	<55 mg/dL	≥50 %	<85 mg/dL	<65 mg/dL

Modificada de Mach *et al.*[1], Visseren *et al.*[3] y Pascual *et al.*[7].

ApoB: apolipoproteína B; **HDL**: lipoproteínas de alta densidad; **c-LDL**: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; **RV**: riesgo vascular.

Una vez establecido el objetivo de control lipídico para los pacientes con EVA (RV muy alto o extremo), se valora la intensidad de la reducción del c-LDL necesaria para su consecución. Las directrices de la actualización 2025 de las guías ESC/EAS actuales abogan por ir «directo al objetivo» y recomiendan la optimización sin demora del tratamiento[1]. En el caso de los pacientes que no recibían tratamiento hipolipemiante previo al evento y el porcentaje de reducción de c-LDL necesario para lograr que el objetivo sea superior al 55 %, se aconseja emplear de inicio la combinación en dosis fijas de estatinas de alta intensidad (EAI) y ezetimiba, ya

que no es previsible alcanzar el objetivo de c-LDL con una estatina en monoterapia. En aquellos individuos ya tratados con estatinas de forma previa al episodio isquémico, se recomienda la inmediata intensificación del tratamiento hipolipemiante con la combinación EAI y ezetimiba, con el objeto de mejorar el control lipídico[1].

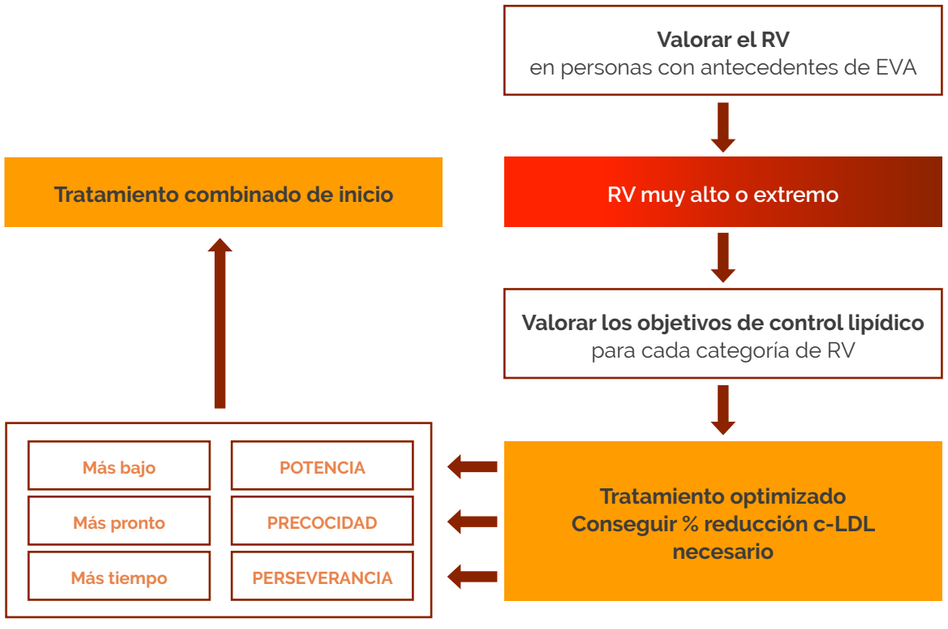
En pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sin tratamiento, las guías EAS/ESC 2025 también señalan la conveniencia de iniciar la terapia hipolipemiante de EAI y ezetimiba en combinación fija durante la hospitalización[1]. Un estudio que compara la introducción precoz de terapia combinada, frente al clásico tratamiento escalonado con asociación más tardía de ezetimiba, encuentra una reducción significativa de la morbimortalidad vascular en el grupo de pacientes que recibió antes el tratamiento combinado, lo que avala la recomendación de anticipar el tratamiento combinado de estatinas-ezetimiba en el SCA y considerarlo el tratamiento estándar[5].

Debido al elevado riesgo de recurrencia de un nuevo episodio vascular, las premisas que deben presidir nuestras intervenciones en individuos con EVA son: la consecución de los objetivos de control sin demora («cuanto antes, mejor»), con la intensidad necesaria («cuanto más bajo, mejor») y mantenida («cuanto más tiempo, mejor»)[6]. La reciente actualización del tratamiento hipolipemiante según el perfil de nuestros pacientes de SEMERGEN recomienda para los pacientes con EVA la máxima de las 3 P: **p**recocidad, **p**otencia y **p**erseverancia, una intervención farmacológica que facilita el logro de los objetivos de control y su mantenimiento a lo largo de la vida[7]. La persistencia del c-LDL en valores adecuados (tiempo en rango de control) se relaciona de forma significativa con una menor morbimortalidad vascular[8]. En la figura 1 se reseña la estrategia para optimizar el tratamiento en pacientes con EVA[1,7].

«La utilización precoz de terapia combinada de EAI y ezetimiba en individuos con EVA permite anticipar el logro del control lipídico y aparece como la primera línea de tratamiento en los individuos de RV muy alto y extremo».

En resumen, la utilización precoz de terapia combinada de EAI y ezetimiba en individuos con EVA permite anticipar el logro del adecuado control lipídico, así como mejorar el pronóstico de estos individuos, y aparece como la primera línea de tratamiento en los individuos de RV muy alto y extremo[9]. El mantenimiento del c-LDL en objetivos a lo largo de la vida reduce la progresión de la arteriosclerosis y mejora el pronóstico vascular[10], contemplándose el tratamiento hipolipemiante combinado como la terapia etiopatogénica de la aterosclerosis[11].

Figura 1. Estrategia para optimizar el tratamiento hipolipemiante en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica



Elaboración propia basada en Mach *et al.*[1] y Pascual *et al.*[7].

c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; **EVA:** enfermedad vascular aterosclerótica; **RV:** riesgo vascular.

1.2. ¿Y SI HAY INTOLERANCIA?

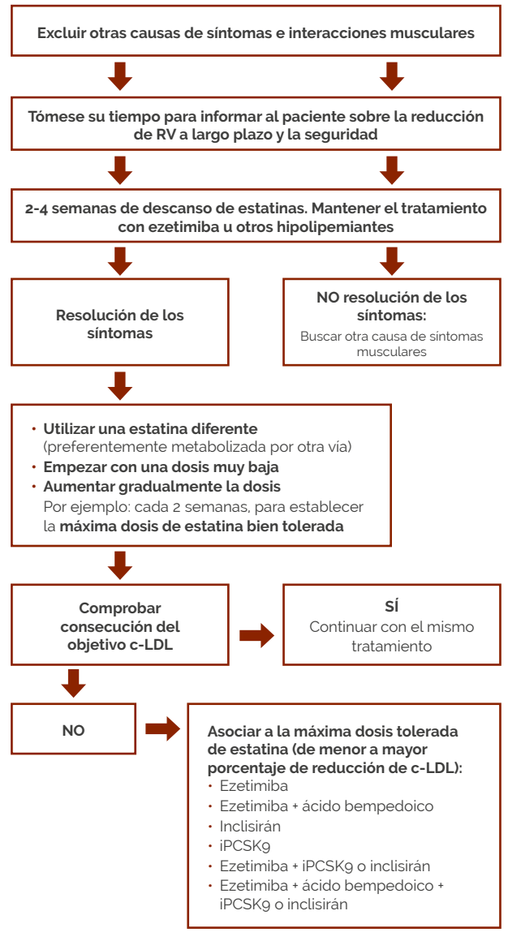
La utilización de la combinación de estatinas con ezetimiba es habitualmente segura y bien tolerada, aunque la presencia de síntomas musculares atribuidos a estatinas (SMAE) es causa frecuente de consulta, reduce la adherencia al tratamiento pautado y obliga a intervenir[7]. Un metaanálisis de estudios observacionales muestra que la prevalencia de intolerancia a las estatinas es de un 9,1 %[12]. Sin embargo, en los ECA se observa una prevalencia mucho menor de SMAE, al aparecer en el grupo que recibió estatinas, frente al placebo, un incremento de síntomas musculares de un 1,1 % durante el primer año de tratamiento, exceso que ya no se presenta el segundo año, aunque el tratamiento con EAI producia un aumento ligero de riesgo de SMAE (1,08 [1,04-1,13])[13]. Otro reciente metaanálisis de ECA corrobora estos datos y muestra que, mientras que el tratamiento con EAI produce un modesto incremento de síntomas musculares (dolor, debilidad) (1,09 [1,03-1,16]), con estatinas de menor intensidad no se alcanza la significación estadística (1,03 [1,00-1,05]). El mismo metaanálisis señala que los datos disponibles sobre efectos adversos no respaldan una relación causal entre el tratamiento con estatinas y la mayoría de las afecciones atribuidas a ellas como posibles efectos indeseables (incluido el deterioro cognitivo, la depresión, los trastornos del sueño y la neuropatía periférica) y urge a la corrección de la ficha técnica por las autoridades sanitarias[14]. La divergencia entre los datos de estudios observacionales y de ECA en relación con los SMAE puede estar ocasionada por el efecto nocebo, motivado al recibir información sobre el tratamiento con estatinas, en ocasiones a través de medios de información no científicos y redes sociales que magnifican sus efectos adversos y pueden contribuir al abandono del tratamiento[15]. La realidad es que más del 90 % de los SMAE no son producidos por las estatinas[13].

No obstante, si el paciente con EVA refiere que presenta SMAE, se debe evitar la discontinuidad del tratamiento y el consecuente incremento del RV, informándole del gran beneficio para evitar nuevos episodios isquémicos del tratamiento hipolipemiante y de su seguridad aportada por las últimas evidencias[16]. Pero la presencia de SMAE es motivo de consulta, en especial con terapia de EAI, y, aunque puedan estar influenciados por el efecto nocebo, se debe intervenir[15].

En la figura 2 se muestra un algoritmo sobre el abordaje de los SMAE en los individuos con EVA, evaluando en primer lugar otras causas de mialgias, como pueden ser lesiones tras ejercicio físico, una interacción farmacológica (que se debe considerar en especial con las estatinas metabolizadas por el CYP450 3A4, como son lovastatina, simvastatina y atorvastatina), hipotiroidismo no controlado u otras enfermedades musculares[7]. Tras descartar estas causas, para valorar si los síntomas musculares disminuyen o remiten, se recomienda retirar la estatina durante un tiempo no superior a 4 semanas, manteniendo el tratamiento con ezetimiba.

Si continúan, se deben contemplar otras causas y ampliar el estudio. En el caso de que tras la interrupción del tratamiento con estatinas desaparezca la sintomatología de índole muscular, se debe plantear su reintroducción, pero con el uso de una estatina distinta (con preferencia metabolizada por otra vía), en una dosis baja o con una pauta de administración a días alternos, para de manera gradual aumentar la dosis hasta la que el paciente pueda tolerar. Para lograr el objetivo de c-LDL propuesto se precisará tratamiento combinado con ezetimiba e incluso añadir otros hipolipemiantes en numerosas ocasiones[17,18]. En pacientes intolerantes a las estatinas con antecedentes de EVA, el ácido bempedoico ha evidenciado disminuir la morbimortalidad vascular. Su uso asociado con estatinas en la máxima dosis tolerada y ezetimiba es una alternativa de administración oral en los pacientes con EVA[19].

Figura 2. Algoritmo para el manejo de pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica y síntomas musculares atribuidos a estatinas



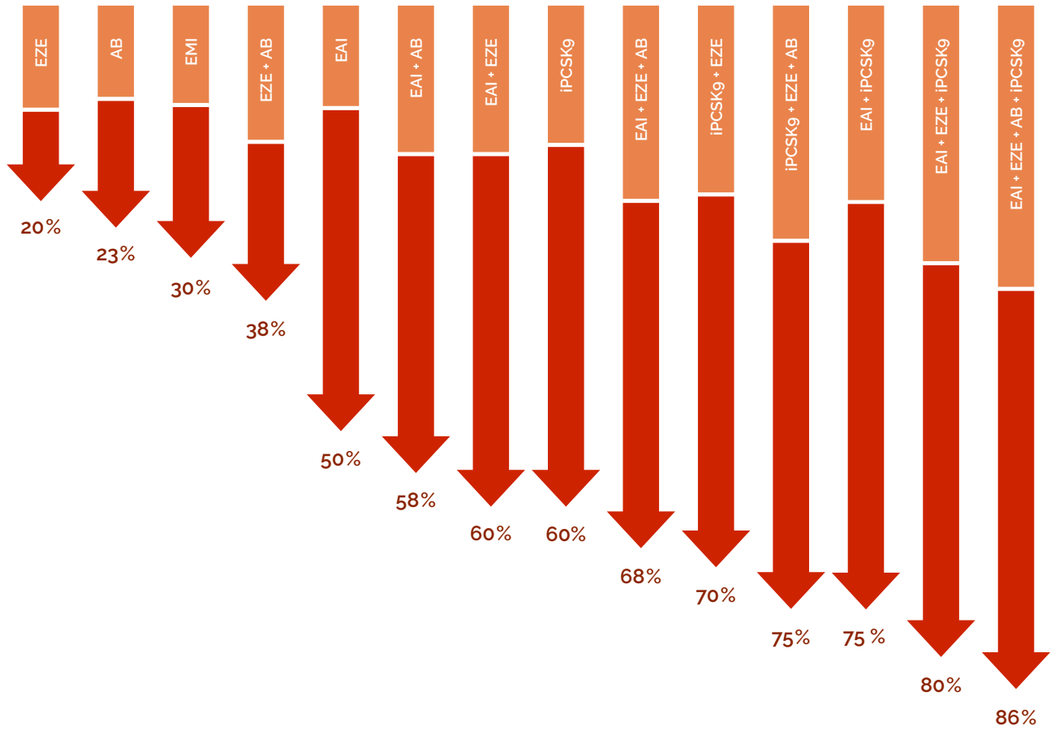
Modificada de Pascual *et al* 7, Cheeley *et al.*[17] y Warden et al.[18]. **iPCSK9:** inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; **RV:** riesgo vascular.

1.3. ¿SON NECESARIAS OTRAS COMBINACIONES?

La reducción del c-LDL con el tratamiento hipolipemiante es predecible, por lo que podemos realizar una aproximación previa, considerando la diferencia entre el nivel de c-LDL del que parte el paciente (c-LDL basal) y el objetivo de control de c-LDL, para determinar qué estrategia farmacológica hipolipemiante pudiera adecuar el porcentaje de reducción del c-LDL al objetivo propuesto[1]. En la figura 3 aparece la disminución de c-LDL esperable con diferentes estrategias farmacológicas hipolipemiantes. Con triple terapia oral de EAI, ezetimiba y ácido bempedoico se puede lograr una reducción del c-LDL de un 68 % y para conseguir reducciones superiores al 70 % ya son necesarias combinaciones que incluyan inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) o inclisirán[1,2].

Es recomendable revaluar el perfil lipídico a las 4-6 semanas del tratamiento para supervisar cualquier problema de seguridad, determinar si se alcanzan los objetivos y adaptar el régimen terapéutico si fuera preciso. En caso de no alcanzar el objetivo de control de c-LDL con la dosis máxima tolerada de EAI asociada a ezetimiba en un comprimido único, es aconsejable añadir ácido bempedoico e incluso, si el control no fuera adecuado y precisara una mayor reducción de c-LDL, se puede asociar tratamiento con iPCSK9 o inclisirán[1,2,20]. Otra alternativa que se debe valorar es el icosapento de etilo (2 g/12 h), que se puede incorporar al tratamiento hipolipemiante en pacientes con SCA e hipertrigliceridemia (135-499 mg/dL) pese a recibir terapia con estatinas[21].

Figura 3. Porcentajes de reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad con diferentes estrategias farmacológicas hipolipemiantes



Modificada de: Mach *et al*.[1].

AB: ácido bempedoico; **EAI**: estatinas de alta intensidad; **EMI**: estatinas de moderada intensidad; **EZE**: ezetimiba; **iPCSK9**: inhibidor de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

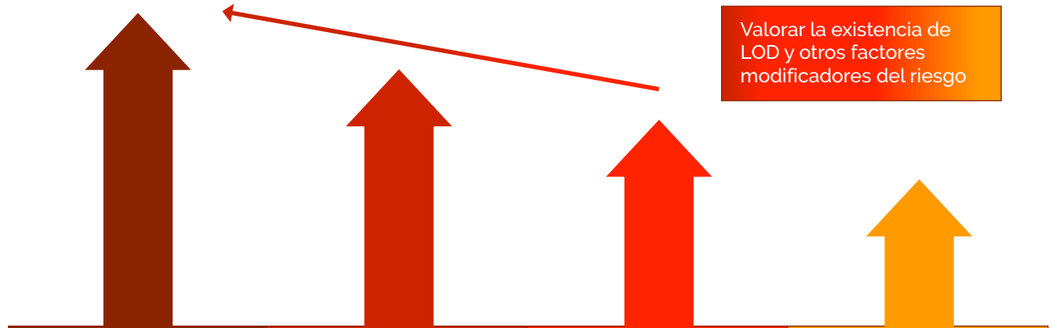
2. USO DE LA COMBINACIÓN FIJA DE ROSUVASTATINA MÁS EZETIMIBA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

2.1. ¿QUÉ RIESGO VASCULAR TIENEN LOS INDIVIDUOS CON DIABETES TIPO 2?

Las personas con diabetes tipo 2 (DM2) son de forma mayoritaria de RV alto y muy alto. No obstante, precisan la valoración de más características, como edad, otros factores de RV, duración de la enfermedad desde su diagnóstico, fragilidad, antecedentes de EVA, lesión de órgano diana (LOD) como albuminuria, retinopatía o neuropatía, que permitan precisar más su RV y la adecuación a sus objetivos de control lipídico[1,3].

En la figura 4 aparecen las características de los individuos con DM2 que definen su pertenencia a una determinada categoría de RV[1,7]. Aunque el RV moderado entre los pacientes con DM2 es poco frecuente (individuos de reciente diagnóstico, sin otros factores de RV ni LOD), al igual que en los demás sujetos de mayor RV, es importante no olvidar valorar, además de la albuminuria y la tasa de filtrado glomerular estimado, otros moduladores de riesgo que aparecen en la tabla 2, cuya presencia incrementa el RV y puede hacer necesaria una mayor intensificación del tratamiento[7,22].

Figura 4. Características de las diferentes categorías de riesgo vascular en los individuos con diabetes tipo 2



Riesgo extremo	Riesgo muy alto	Riesgo alto	Riesgo moderado
EVA en varios lechos vasculares, o aquellos otros con eventos vasculares recurrentes mientras están en tratamiento con la máxima dosis tolerada de estatinas.	DM con LOD, antecedentes de EVA, o al menos 3 factores de RV mayores.	DM sin LOD y más de 10 años de evolución u otro factor de RV.	DM de reciente diagnóstico, sin comorbilidades significativas, ni LOD.

Modificada de Mach *et al*.[1] y Pascual *et al*.[7].

DM: diabetes mellitus; **EVA:** enfermedad vascular aterosclerótica; **LOD:** lesión de órgano diana; **RV:** riesgo vascular.

Tabla 2. Factores modificadores del riesgo vascular

Condiciones demográficas/clínicas
• Historia familiar de EVA prematura (hombres: <55 años; mujeres: <60 años)
• Etnia de alto riesgo (p. ej., sur de Asia)
• Factores estresantes psicosociales, incluido el agotamiento vital
• Aislamiento social
• Obesidad y obesidad abdominal
• Inactividad física

(continúa en la página siguiente)

Tabla 2 (continuación)

• Enfermedades inflamatorias crónicas inmunomediadas
• Trastornos psiquiátricos mayores
• Antecedentes de menopausia precoz
• Preeclampsia u otros trastornos hipertensivos del embarazo
• Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
• Síndrome de apnea obstructiva del sueño
Biomarcadores
• Elevación persistente (>2 mg/L) de la proteína C reactiva de alta sensibilidad
• Elevación de la Lp(a) [>50 mg/dL (>105 nmol/L)]
• Presencia de aterosclerosis coronaria subclínica detectada por imagen o una puntuación elevada del calcio arterial coronario

Modificada de Mach *et al.*[1] y Pascual *et al.*[7].

EVA: enfermedad vascular aterosclerótica; **Lp(a):** lipoproteína (a).

2.2. ¿QUÉ OBJETIVOS DE CONTROL LIPÍDICO SE DEBEN ALCANZAR?

En individuos con DM2 es común la presencia de dislipemia aterogénica, caracterizada por concentraciones bajas del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) (<40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres), hipertrigliceridemia (>150 mg/dL) y la presencia de partículas LDL pequeñas y densas de especial aterogenicidad[23]. La determinación del colesterol no-HDL en estos individuos muestra una relación directa con el RV y su reducción, incluso con el c-LDL en objetivos de control, ofrece una disminución adicional del RV[24]. Su cálculo se debe incorporar de forma rutinaria en la evaluación del perfil lipídico y del RV de los individuos con DM2[7,23]. También la ApoB se relaciona con un mayor RV, dado que su valor determina la proporción de todas las lipoproteínas aterogénicas (VLDL, LDL, IDL, Lp(a) y otros remanentes). Cada una de ellas contiene una molécula de ApoB, por lo que la medida de ApoB determina la aterogenicidad plasmática global y no tan solo la ligada a las partículas LDL[4].

En definitiva, en los pacientes con DM2 es importante evaluar el perfil lipídico global. En la tabla 3 se señalan los objetivos de control de c-LDL, colesterol no-HDL y ApoB, según el RV[1,3].

«En los pacientes con DM2 es importante evaluar el perfil lipídico global, y adecuar el tratamiento a los objetivos de control de c-LDL, c-no HDL y ApoB».

Tabla 3. Objetivos de control de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, colesterol no-HDL y apolipoproteína B, en pacientes con diabetes tipo 2 según el riesgo vascular

	c-LDL	Colesterol no HDL	ApoB	↓ adicional del c-LDL basal
RV extremo	<40 mg/dL	<70 mg/dL	<50 mg/dL	≥50 %
RV muy alto	<55 mg/dL	<85 mg/dL	<65 mg/dL	≥50 %
RV alto	<70 mg/dL	<100 mg/dL	<80 mg/dL	≥50 %
RV moderado	<100 mg/dL	<130 mg/dL	<100 mg/dL	

Modificada de Mach *et al.*[1] y Visseren *et al.*[3].

ApoB: apolipoproteína B; **HDL:** lipoproteínas de alta densidad; **c-LDL:** colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; **RV:** riesgo vascular.

2.3. USO DE LA COMBINACIÓN FIJA DE ROSUVASTATINA MÁS EZETIMIBA PARA CONSEGUIR LOS OBJETIVOS DE CONTROL LIPÍDICO

Tras la valoración integral del RV en individuos con DM2 (mayoritariamente son de RV alto y muy alto), se prioriza la utilización de la combinación en un comprimido único de una EAI (p. ej., rosuvastatina 20 mg) con ezetimiba, cuando las cifras de colesterol no-HDL basal sin tratamiento exceden en un 55 % o más el objetivo de control propuesto, y de forma previsible la terapia con estatinas en monoterapia no alcance el control idóneo[1,7,9]. En el siguiente control a las 4-6 semanas, si la combinación de EAI y ezetimiba no alcanzara los objetivos de control lipídico, se podría añadir ácido bempedoico. Si fuera necesaria una mayor reducción, se podría añadir un iPCSK9 o inclisirán, sobre todo en individuos con RV muy alto o extremo en los que se precise la máxima reducción de c-LDL[1,7].

En la población con DM2 cabe destacar que la mayor duración del tratamiento hipolipemiante reduce de manera significativa el RV, por lo que la adherencia al tratamiento recomendado se muestra crucial para disminuir la morbimortalidad vascular[25]. Por los beneficios existentes se debe perseverar en el mantenimiento del adecuado rango de control lipídico a lo largo de la vida[7,10]. La combinación fija en un comprimido facilita el cumplimiento y, por tanto, una mayor disminución del c-LDL que los dos principios activos administrados por separado[26].

Existen evidencias en individuos con DM2 de que una terapia combinada inicial de estatina y ezetimiba comparada con monoterapia estatínica reduce el RV, con mejor seguridad[27]. En la misma línea un reciente metaanálisis muestra que la terapia combinada se asocia con una disminución significativa de eventos cardiovasculares adversos mayores (RR: 0,90, 95 % IC: 0,82-0,99; *P* = 0,02) sin incrementar los efectos adversos, en comparación con la monoterapia con estatinas[28].

En definitiva, en individuos con DM2 es recomendable la implementación precoz de tratamiento combinado para lograr los objetivos de control lipídicos, facilitar la adherencia y reducir el RV[1,2,7].

3. USO DE LA COMBINACIÓN FIJA DE ROSUVASTATINA MÁS EZETIMIBA EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

3.1. ¿CÓMO DIAGNOSTICAR LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR?

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad genética causada por alteraciones o pérdida de función en los genes *LDLR*, *APOB* y *PCSK9*, que ocasiona aumento del c-LDL, depósitos de colesterol en diversos tejidos (xantomas, arco corneal) y EVA causada fundamentalmente por aterosclerosis coronaria en edades tempranas de la vida[2]. Una revisión sistemática y metaanálisis que analiza 104 estudios e incluye 11 millones de individuos encuentra que la prevalencia de HF en su forma heterocigota (HFHe) es de 1:313 en la población general, y 10 veces mayor entre quienes tienen antecedentes de cardiopatía isquémica[29], mientras que la HF homocigota (HFHo) producida por la presencia simultánea de dos alelos defectuosos del gen (transmitida por cada uno de los progenitores) es infrecuente (1:170 000 a 300 000) y suele acompañarse de concentraciones de colesterol total >500 mg/dL[30].

Tabla 4. Criterios para el diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar

1. Historia familiar	• Familiar de primer grado con enfermedad coronaria o episodio de enfermedad vascular aterosclerótica precoz (hombres <55 años; mujeres < 60 años) o familiar de primer grado con c-LDL >210 mg/dL (5,4 mmol/L) • Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal o hijo menor de 18 años con c-LDL ≥150 mg/dL o por encima del percentil 95	1 punto 2 puntos
2. Historia personal	• Cardiopatía coronaria precoz (hombres <55 años; mujeres <60 años) • Enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (hombres <55 años; mujeres <60 años)	2 puntos 1 punto
3. Examen físico	• Xantomas tendinosos • Arco corneal antes de los 45 años	6 puntos 4 puntos
4. Analítica en ayunas (sin tratamiento)	• c-LDL ≥325 mg/dL (≥8,5 mmol/L) • c-LDL 251-325 mg/dL (6,5-8,4 mmol/L) • c-LDL 191-250 mg/dL (5,0-6,4 mmol/L) • c-LDL 155-190 mg/dL (4,0-4,9 mmol/L)	8 puntos 5 puntos 3 puntos 1 punto
5. Análisis genético	• Mutación en genes *LDLR*, *APO B* o *PCSK9*	8 puntos
6. Diagnóstico	• Definitivo • Probable • Posible Se elige solo la puntuación más alta por cada uno de los 5 grupos.	≥8 puntos 6-7 puntos 3-5 puntos

Modificada de Mostaza *et al.*[2].

c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

El diagnóstico de HF por lo general se basa en la presentación clínica, cifras elevadas de c-LDL y presencia de antecedentes personales y familiares de EVA precoz. En la tabla 4 se reseñan los criterios de la Red Holandesa de Clínicas de Lípidos para el diagnóstico de la HF. Resulta conveniente su confirmación con el test genético para luego ampliar el estudio de cribado entre familiares. El diagnóstico clínico es probable cuando la puntuación es ≥6 puntos y es definitivo cuando es ≥8 puntos[2].

3.2. ¿CÓMO TRATAR LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR?

Los individuos con HF tienen un RV alto si no presentan ningún factor de RV adicional, RV muy alto si padecen otro factor principal de RV o antecedentes de EVA, y RV extremo en el caso de pacientes con EVA que sufran un segundo episodio isquémico en cualquier lecho vascular durante los dos años previos mientras están recibiendo tratamiento con estatinas en las dosis máximas toleradas, o aquellos otros pacientes con afectación arterial polivascular.

«En la HF el tratamiento hipolipemiante se debe iniciar lo antes posible, con el objeto de reducir el RV y mejorar la expectativa de vida».

Los objetivos de control lipídico son concordantes con los ya comentados. Para los individuos con HF y RV alto, muy alto y extremo, los objetivos son c-LDL <70 mg/dL, <55 mg/dL y <40 mg/dL, respectivamente, y en todos los casos con una reducción ≥50 % del c-LDL basal[1]. El tratamiento dirigido a la consecución de los objetivos de manera mayoritaria exigirá, dada la diferencia entre el c-LDL basal (sin tratamiento) y el objetivo, la combinación en dosis fijas de EAI con ezetimiba, a la que se le podrá añadir ácido bempedoico u otros hipolipemiantes para lograr la reducción necesaria de c-LDL (figura 3)[1,7]. El tratamiento hipolipemiante se debe iniciar lo antes posible con el objeto de reducir el RV y mejorar la expectativa de vida[31]. Es aconsejable el tratamiento hipolipemiante farmacológico desde los 10 años en niños con HFHe si el c-LDL se mantiene por encima de 180 mg/dL y desde el momento del diagnóstico en personas con HFHo[32]. En aquellos niños con HFHo de 5 o más años que no alcanzan el objetivo de c-LDL a pesar de recibir dosis máximas toleradas de terapia hipolipemiante, se recomienda la utilización de evinacumab, un anticuerpo monoclonal que se administra mensualmente por vía intravenosa[1].

PUNTOS CLAVE

- **Los individuos con antecedentes de EVA tienen un RV muy alto o extremo. La utilización precoz de terapia combinada de EAI como rosuvastatina 20-40 mg y ezetimiba aparece como la primera línea de tratamiento, permitiendo anticipar el logro del control lipídico y mejorar el pronóstico.**
- **Los pacientes con DM2 son por lo general de RV alto y muy alto. En ellos es importante evaluar el perfil lipídico global, con la determinación del c-LDL, el colesterol no-HDL y la ApoB.**
- **En la mayoría de las personas con DM2 es recomendable la implementación precoz de tratamiento combinado para lograr los objetivos de control, facilitar la adherencia y reducir el RV.**
- **El tratamiento dirigido a la consecución de los objetivos en las personas con HF exigirá fundamentalmente la combinación en dosis fijas de EAI con ezetimiba, a la que se le podrá añadir ácido bempedoico u otros hipolipemiantes.**

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Guijarro C, Masana L, Real JT, et al. SEA 2026 Standards for Global Control of Vascular Risk. Clin Investig Arterioscler. 2026;38(2):500889.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337.
4. Yun YM. Apolipoprotein B, non-HDL cholesterol, and LDL cholesterol as markers for atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. Ann Lab Med. 2023;43(3):221-2.
5. Leosdottir M, Schubert J, Brandts J, Gustafsson S, Cars T, Sundström J, et al. Early Ezetimibe Initiation After Myocardial Infarction Protects Against Later Cardiovascular Outcomes in the SWEDEHEART Registry. J Am Coll Cardiol. 2025;85(15):1550-64.
6. 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.
7. Pascual V, Díaz A, Ruiz A. Actualización en el tratamiento hipolipemiante según el perfil de nuestros pacientes. SEMERGEN. Editorial Artèria Comunicació en Salut S.L.; 2026.
8. Huang J, Yu Z, Wu Y, Chen C, Chen Z, Zhao J, et al. Low-density lipoprotein cholesterol time in target range and clinical outcomes in the general population. JACC Adv. 2025;4(10 Pt 2):102184.
9. 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.
10. Ference BA, Braunwald E, Catapano AL. The LDL cumulative exposure hypothesis: evidence and practical applications. Nat Rev Cardiol. 2024;21(10):701-16.
11. Masana L, Plana N, Andreychuk N, Ibarretxe D. Lipid lowering combination therapy: From prevention to atherosclerosis plaque treatment. Pharmacol Res. 2023;190:106738.
12. Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. Eur Heart J. 2022;43(34):3213-23.
13. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. Lancet. 2022;400(10355):832-45.
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Assessment of adverse effects attributed to statin therapy in product labels: a meta-analysis of double-blind randomised controlled trials. Lancet. 2026;407(10529):689-703.
15. Banach M, Cannon CP, Paneni F, Penson PE; endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). Individualized therapy in statin intolerance: the key to success. Eur Heart J. 2023;44(7):544-6.
16. Iatan I, Mancini GBJ, Yeoh E, Hegele RA. Statin associated muscle symptoms (SAMS): strategies for prevention, assessment and management. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2023;21(6):423-35.
17. Cheeley MK, Clegg K, Lockridge C, Schubert TJ, Jones LK. Statin intolerance: an overview of US and International Guidance. Curr Atheroscler Rep. 2023;25(8):517-26.
18. Warden BA, Guyton JR, Kovacs AC, Durham JA, Jones LK, Dixon DL, et al. Assessment and management of statin-associated muscle symptoms (SAMS): A clinical perspective from the National Lipid Association. J Clin Lipidol. 2023;17(1):19-39.
19. Hamayal M, Shahid W, Akhtar CH, Shekiba F, Iftikhar I, Tahir MD, et al. Risk of cardiovascular outcomes with bempedoic acid in high-risk statin intolerant patients: a systematic review and meta analysis. Future Cardiol. 2024;20(11-12):639-50.
20. Writing Committee Members; Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, Johnson HM, Anderson TS, Bittner VA, et al. 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 Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2026 Mar 13.
21. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019;380:11-22.
22. Martínez-Hervás S, Real JT, Carmena R, Ascaso JF. Cardiovascular prevention in diabetes mellitus. Is it appropriate to speak of moderate or intermediate risk? Clin Investig Arterioscler. 2024;36(2):80-5.

23. Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, et al.; Grupo de Trabajo sobre Dislipemia Aterogénica de la SEA. Atherogenic Dyslipidaemia 2019. Consensus document of the Atherogenic Dyslipidaemia Group of the Spanish Arteriosclerosis Society. Clin Investig Arterioscler. 2020;32(3):120-5.

24. Fonseca L, Paredes S, Ramos H, Oliveira JC, Palma I. Apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol reveal a high atherogenicity in individuals with type 2 diabetes and controlled low-density lipoprotein-cholesterol. Lipids Health Dis. 2020;19(1):127.

25. Kim JY, Choi J, Kim SG, Kim NH. Relative contributions of statin intensity, achieved low-density lipoprotein cholesterol level, and statin therapy duration to cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: population based cohort study. Cardiovasc Diabetol. 2022;21(1):28.

26. Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E, Fraas U, Smieszek T, Zappacosta S, et al. Nonstatin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. Clin Res Cardiol. 2022;111(3):243-52.

27. Sohn M, Park YH, Lim S. Comparative Efficacy of Initial Statin and Ezetimibe Combination versus Statin Monotherapy on Cardiovascular Outcomes in Diabetes Mellitus: A Nationwide Cohort Study. Diabetes Metab J. 2025;49(6):1318-30.

28. Zhou Y, Jin J. Cardiovascular outcomes and adverse drug reactions associated with the use of ezetimibe in combination with a statin in diabetes mellitus patients with higher risk for myocardial infarction: a meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2026;26(1):144.

29. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. J Am Coll Cardiol. 2020;75(20):2553-66.

30. Nohara A, Tada H, Ogura M, Okazaki S, Ono K, Shimano H, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb. 2021;28(7):665-78.

31. van den Bosch SE, Hutten BA, Corpeleijn WE, Kusters DM. Familial hypercholesterolemia in children and the importance of early treatment. Curr Opin Lipidol. 2024;35(3):126-32.

32. Harada-Shiba M, Ohtake A, Sugiyama D, Tada H, Dobashi K, Matsuki K, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2022. J Atheroscler Thromb. 2023;30(5):531-57.

Con el patrocinio de:



ES-NON-2026-00246