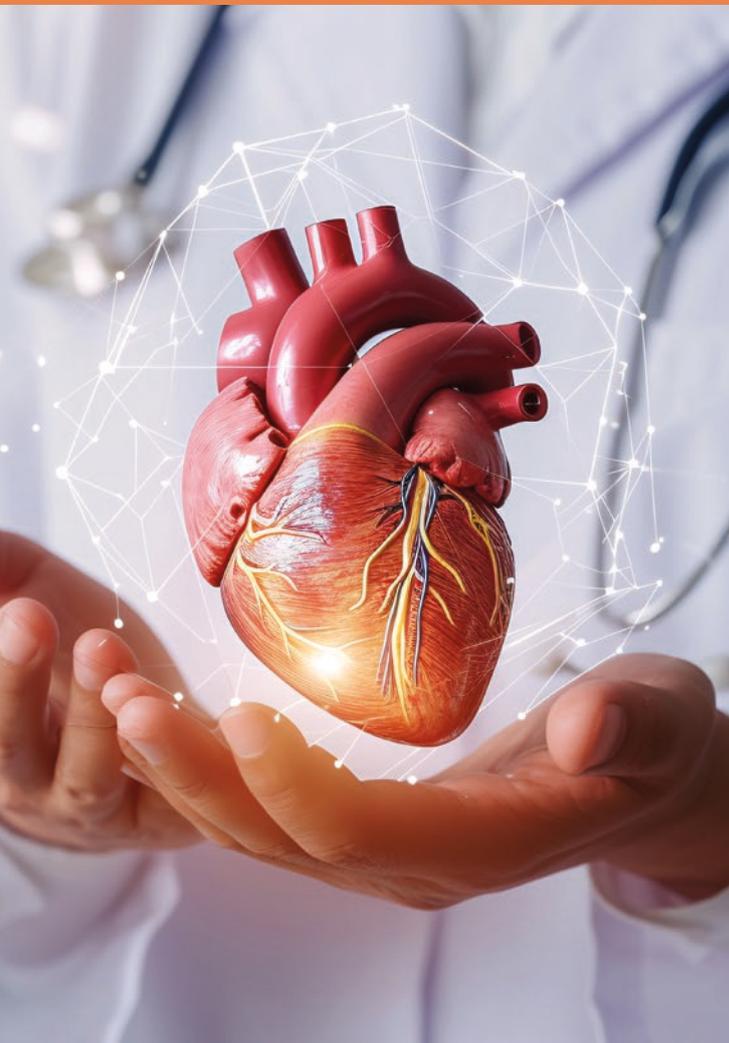


Review SEMERGEN

Cardiovascular

Dirección editorial: Dr. Antonio Ruiz García



TRATAMIENTO PRECOZ CON ROSUVASTATINA Y EZETIMIBA EN LAS PERSONAS CON DIABETES TIPO 2

Dra. Ana Sanchis Mezquita
Dr. Vicente Pascual Fuster

NÚMERO: 1

2025

El riesgo vascular de las personas con DM2 suele ser alto o muy alto.

El c-LDL es la causa de la arteriosclerosis y su control es el pilar de la prevención cardiovascular en las personas con DM2.

La terapia hipolipemiante combinada es muy recomendable para alcanzar precozmente los objetivos lipídicos en DM2.

www.semergen.es

ÍNDICE

Resumen/Abstract.....	3
1. Introducción.....	4
2. Estrategias de estratificación del riesgo vascular (RV) en DM2. ¿Existe RV bajo o moderado?.....	5
3. Valoración de riesgo vascular en personas con DM2.....	5
4. Objetivos de control lipídicos en DM2.....	7
5. Ventajas de la combinación rosuvastatina/ezetimiba en el manejo lipídico de pacientes con DM2.....	8
6. Inicio temprano de la combinación rosuvastatina/ezetimiba en DM2: ¿por qué es superior desde el primer momento?.....	9
7. Conclusiones.....	10
8. Puntos clave.....	10
9. Bibliografía.....	11

Título original:

Cardiovascular Review SEMERGEN. Tratamiento precoz con rosuvastatina y ezetimiba en las personas con diabetes tipo 2.

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 2025; 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.

Tratamiento precoz con rosuvastatina y ezetimiba en las personas con diabetes tipo 2

Dra. Ana Sanchis Mezquita¹, Dr. Vicente Pascual Fuster²

1. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Trencadors. Mallorca. Miembro del GT de Enfermedades Cardiovasculares SEMERGEN. 2. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Palleter. Castellón. Miembro del GT de Enfermedades Cardiovasculares SEMERGEN.

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) conlleva un riesgo vascular (RV) elevado desde el diagnóstico, debido a múltiples mecanismos aterogénicos. Las guías actuales recomiendan objetivos lipídicos estrictos según el RV individual. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no alcanzan las metas de c-LDL en monoterapia, especialmente en riesgo alto o muy alto. La combinación rosuvastatina/ezetimiba, gracias a su doble mecanismo de acción, permite una mayor reducción lipídica, con buen perfil de seguridad y eficacia demostrada en ensayos clínicos. Su uso precoz, incluso en pacientes con DM2 sin enfermedad cardiovascular establecida, pero con otros factores de riesgo, se asocia a un mejor control del riesgo y reducción de eventos. Esta revisión presenta las evidencias más relevantes que sustentan la necesidad de iniciar tratamiento combinado desde fases iniciales en personas con DM2.

Palabras clave: diabetes mellitus; enfermedad cardiovascular; estatina; ezetimiba; riesgo vascular.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) carries a high cardiovascular risk (CVR) from diagnosis due to multiple atherogenic mechanisms. Current guidelines recommend stringent lipid targets based on individual CVR. However, most patients do not achieve LDL-c goals with statin monotherapy, particularly in high or very high-risk categories. The fixed-dose combination of rosuvastatin and ezetimibe, through complementary mechanisms, enables greater LDL-c reduction with proven efficacy and safety. Its early initiation, even in T2DM patients without established cardiovascular disease but with other risk factors, is associated with improved lipid control and reduced event rates. This review summarizes the most relevant evidence supporting the early use of combination therapy in patients with T2DM to optimize prevention and reduce residual risk.

Keywords: diabetes mellitus; cardiovascular disease; statin; ezetimibe; cardiovascular risk.

Acrónimos

- **DM2:** diabetes mellitus tipo 2
- **RV:** riesgo vascular
- **c-LDL:** colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
- **c-no-HDL:** colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad
- **Apo B:** apolipoproteína B
- **Lp(a):** lipoproteína (a)
- **EVA:** enfermedad vascular aterosclerótica
- **TG:** triglicéridos
- **FGe:** filtrado glomerular estimado
- **CAC:** cociente albúmina/creatinina
- **GLP-1 RAs:** agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1
- **PCSK9g:** proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
- **IPE:** icosapento de etilo

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad en las personas con diabetes tipo 2 (DM2). Existen diferentes mecanismos que favorecen la presencia de arteriosclerosis y de sus complicaciones vasculares en los individuos con DM2 (tabla 1)^{1,2}.

Tabla 1. Mecanismos que favorecen la presencia de EVA en las personas con DM2^{1,2}

- **Adiposopatía de predominio visceral** con producción de citoquinas inflamatorias, estrés oxidativo y disfunción endotelial.
- **Resistencia a la insulina y alteraciones** del metabolismo hidrocarbonado.
- Dislipemia aterogénica, alteración del metabolismo lipídico común en las personas con DM2, caracterizada por la denominada «triada lipídica»³:
 1. Aumento de la concentración plasmática de las lipoproteínas ricas en TG (> 150 mg/dL).
 2. Disminución de la concentración de c-HDL (< 40 mg/dL en hombres; < 50 mg/dL en mujeres).
 3. Concentración de c-LDL ligeramente aumentada
- **Alteraciones de la coagulación y agregación** que ocasionan un estado proaterogénico.

c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM2: diabetes tipo 2; EVA: enfermedad vascular arteriosclerótica; TG: triglicéridos.

La presencia de estas alteraciones contribuye a incrementar el riesgo vascular (RV) en los individuos con DM2, ya que se consideran pacientes con RV alto y muy alto, aun sin antecedentes de enfermedad vascular arteriosclerótica (EVA) clínica^{2,4}.

La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo vascular (FRV) que causa la lesión ateromatosa y cuyo control desempeña un lugar preeminente en el tratamiento de las personas con DM2. La optimización del tratamiento hipolipemiante para lograr los estrictos objetivos de control que proponen

las guías de práctica clínica proporciona beneficios en el ámbito de la reducción de complicaciones cardiovasculares^{2,4}. Para ello, es necesario conseguir en los individuos con DM2 conductas saludables del estilo de vida, conocer su perfil lipídico completo, iniciar precozmente el tratamiento farmacológico hipolipemiante según su RV y monitorizarlo periódicamente con el fin de adecuar la intervención farmacológica a las características clínicas de cada paciente y a su respuesta hipolipemiante. Se ha comprobado que una intervención intensiva que proporcione un control lipídico precoz y mantenido se asocia con una reducción del RV^{5,6}.

“Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad en las personas con DM2.”

Aunque la terapia con estatinas es la base sustantiva para el control de la hipercolesterolemia, en individuos con RV alto o muy alto (como son la mayoría de personas con DM2), muy frecuentemente es necesario reducir el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) más del 60 %, lo que obliga al tratamiento combinado de estatinas con otros hipolipemiantes. No obstante, la mayoría de los pacientes en España no logran los objetivos recomendados de c-LDL, debido a una inercia clínica que se caracteriza por una falta de intensificación del tratamiento y la escasa utilización de la terapia de combinación de fármacos hipolipemiantes⁷.

La presente revisión tiene por objeto ofrecer las recomendaciones necesarias basadas en las últimas evidencias, que permitan mejorar el deficiente control lipídico que presentan la mayoría de los individuos con DM2, con un abordaje intensivo que no demore el control y lo mantenga, lo que requerirá tratamiento combinado de hipolipemiantes en la mayoría de las ocasiones.

2. ESTRATEGIAS DE ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO VASCULAR (RV) EN DM2. ¿EXISTE RV BAJO O MODERADO?

Aunque la DM2 se asocia de forma general con un RV alto o muy alto, su heterogeneidad clínica exige una valoración individualizada. Las guías más recientes proponen una estratificación del RV basada en características clínicas y metabólicas individuales⁸.

El RV en los individuos con DM2 no es estático, sino que depende de una interacción dinámica entre otros múltiples factores y comorbilidades asociadas que siempre se deben tener en cuenta:

- Control glucémico: niveles de HbA1c < 7 % se asocian con menor incidencia de episodios cardiovasculares. Por el contrario, la hiperglucemia crónica mantenida durante más de 10 años favorece el daño endotelial y la disfunción microvascular⁹.
- Hipertensión arterial: presente en el 60–80 % de los pacientes con DM2, multiplica el riesgo de cardiopatía isquémica¹⁰.
- Dislipemia aterogénica: es un predictor independiente de episodios cardiovasculares¹³.
- Enfermedad renal diabética: el filtrado glomerular estimado (FGe) < 60 mL/min/1,73 m² y/o la albuminuria (≥ 30 mg/g) duplica el riesgo de mortalidad cardiovascular¹¹.
- Adiposopatía: exceso y/o disfunción de la adiposidad, con presencia de obesidad de predominio visceral y resistencia a la insulina, asociada a inflamación crónica de bajo grado e incremento del estrés oxidativo¹².

Además, la mayoría de los pacientes con DM2 mantienen un riesgo residual elevado a pesar del uso extendido de estatinas¹³. Este fenómeno se explica por varios mecanismos:

- Lipoproteínas remanentes: los triglicéridos elevados en ayunas y posprandiales contribuyen a la progresión de la aterogénesis, incluso cuando el c-LDL está controlado.
- Inflamación persistente: citocinas como la interleucina-6 (IL-6) y el TNF- α promueven la inestabilidad de placas.
- Biomarcadores emergentes: la lipoproteína(a) [Lp(a)] > 50 mg/dL se ha vinculado a mayor riesgo de infarto de miocardio, independientemente de las concentraciones de c-LDL¹⁴.

Frente a esta situación, existen otras estrategias terapéuticas distintas a la simple monoterapia estatínica

que permiten disminuir el riesgo residual. El tratamiento combinado con estatinas y ezetimiba proporciona una reducción de la morbimortalidad cardiovascular frente a la monoterapia con estatinas, en especial en el grupo de individuos con DM2¹⁵, y se puede considerar el uso de inhibidores de la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo g (PCSKg) en casos seleccionados¹. En pacientes con DM2 en tratamiento con estatinas y con concentraciones de triglicéridos entre 150 y 499 mg/dL, se puede valorar la utilización de icosapento de etilo (IPE), que ha demostrado beneficios, con reducciones del 25 % en episodios cardiovasculares¹⁶.

La guía ESC 2021 de prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica considera que los individuos con DM2 son mayoritariamente de RV alto o muy alto, aunque propone asignar RV moderado para un grupo de personas con DM2 de reciente diagnóstico, principalmente jóvenes, y sin comorbilidades significativas ni daño de órgano diana. La mayoría de estos individuos progresará con el tiempo hacia categorías de RV alto o muy alto debido a la evolución natural de la enfermedad y a la acumulación de FRV⁸.

“Mayoritariamente se considera a los individuos con DM2 de RV alto o muy alto.”

La valoración del RV permite un enfoque terapéutico escalonado, adaptando los objetivos de control de c-LDL, presión arterial y glucemia a las características de cada individuo. Esto posibilita incorporar intervenciones tempranas sobre el estilo de vida, fármacos moduladores del riesgo y un plan de reevaluación periódica que garantice un control dinámico, lo que evita el infratratamiento de pacientes con DM2 inicialmente considerados de riesgo moderado.

3. VALORACIÓN DE RIESGO VASCULAR EN PERSONAS CON DM2

En la tabla 2 se muestran los elementos necesarios para valorar el RV en las personas con DM2, para discriminar el RV existente y establecer el tratamiento adecuado en concordancia con los objetivos de control propuestos para cada categoría de RV¹.

En la tabla 3 se indican diferentes factores que modulan al alza el RV, aumento subordinado a la presencia e intensidad de dichos factores. Para subir la categoría de RV se requiere la marcada gravedad de alguno de ellos o la coexistencia de varios¹.

Aunque se han desarrollado herramientas para el cálculo del RV en la población europea con DM2 sin EVA previa (SCORE2-Diabetes)¹⁷ que amplían los algoritmos

Tabla 2. Elementos para el abordaje del RV en una consulta de atención primaria¹

Anamnesis	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes familiares de ECV precoz. • Antecedentes personales de FRV o de ECV (territorio, forma de presentación, fecha o edad del episodio). • Consumo de alcohol y tabaquismo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamientos, incluyendo tratamiento de los FRV: DM2, HTA, dislipemia. • Síntomas por aparatos (cardiológicos, claudicación intermitente, disfunción eréctil).
Exploración física	<ul style="list-style-type: none"> • Antropometría: peso, talla, IMC, índice de cintura o perímetro abdominal, índice cintura/altura e índice cintura/cadera. • Medida de la presión arterial (clínica, AMPA, MAPA). • Pulsos centrales y periféricos y soplos vasculares. 	<ul style="list-style-type: none"> • Exploración cardíaca. • Exploración abdominal (hepatomegalia, esplenomegalia). • Xantomas, arco corneal, xantelasmas. • Valoración de retinopatía y neuropatía (pie diabético).
Pruebas complementarias	<ul style="list-style-type: none"> • ECG. • Perfil lipídico (CT, c-HDL, c-LDL, c-no-HDL y triglicéridos), Apo A1, Apo B, Lp(a). • Perfil hepático (bilirrubina, ALT, AST, GGT, FAL). • Glucemia, Na, K, Ca, ácido úrico. 	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c (si obesidad, diabetes, prediabetes o síndrome metabólico). • FGe y albuminuria. • TSH. • CPK.
Cuestionarios de dieta y actividad física	<ul style="list-style-type: none"> • Valoración genérica del cumplimiento de dieta y ejercicio. 	
Estudio de LOD	<ul style="list-style-type: none"> • Recomendables: ITB y ecografías carotídea y femoral. 	

ALT: alanina aminotransferasa; AMPA: automedida de la presión arterial; Apo A1: apolipoproteína A1; Apo B: apolipoproteína B; AST: aspartato aminotransferasa; Ca: calcio; c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; DM2: diabetes tipo 2; ECG: electrocardiograma; ECV: enfermedad cardiovascular; FAL: fosfatasa alcalina; FGe: filtrado glomerular estimado; FRV: factores de riesgo vascular; GGT: gamma glutamil transferasa; HbA1c: hemoglobina glicada A1c; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; ITB: índice tobillo-brazo; K: potasio; LOD: lesión de órgano diana; Lp(a): lipoproteína (a); MAPA: monitorización ambulatoria de PA; Na: sodio; PA: presión arterial; TSH: hormona estimulante de tiroides.

Tabla 3. Factores modificadores del RV¹

<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad o sedentarismo. • Individuos en situación de exclusión social. • Elevación de TG, apolipoproteína B, Lp(a). • Antecedentes familiares de ECV precoz. • Enfermedades que supongan aumento de estrés inflamatorio-metabólico: enfermedades autoinmunes, síndrome de apnea/hipopnea del sueño, síndrome metabólico, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, cáncer, VIH. • Enfermedades psiquiátricas graves. • Enfermedad esteatótica hepática no alcohólica.
--

de SCORE2, y además de las variables tradicionales (sexo, edad, tabaquismo, presión arterial sistólica, colesterol total y el colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad [c-no-HDL]), consideran otros factores como la edad al diagnóstico de DM, hemoglobina glicada A1c (HbA1c) y el filtrado glomerular estimado (FGe). Por su simplicidad y fácil manejo en atención primaria, parece más adecuada la categorización del RV propuesta por la Guía ESC 2021, que categoriza el RV de los pacientes con DM2 según sus características individuales y establece para cada una de ellas un objetivo de control de c-LDL⁸.

La consideración de RV bajo en individuos con DM2 a través del cálculo por SCORE2 Diabetes¹⁷ o de RV moderado ha sido criticada, ya que puede ocasionar demoras y falta de intensificación en la intervención para reducir el RV⁸. Se postula que se debe evaluar bien a los sujetos en situación de RV moderado por si existen otros factores modificadores del RV (tabla 3) y, en estos casos, es especialmente interesante la presencia

de otros FRV, la valoración del FGe y la albuminuria, la búsqueda de lesiones de órganos diana (LOD), la estimación del índice tobillo-brazo y la ecografía vascular, que permita diagnosticar la arteriopatía periférica o la existencia de placas de ateroma y, por tanto, recalificar el RV a otra categoría mayor y plantear unos objetivos de control de c-LDL más bajos^{4,8}.

“Para los sujetos con RV extremo, muy alto y alto se precisa alcanzar concentraciones de c-LDL < 40, 55 y 70 mg/dL, respectivamente, y además una reducción de sus niveles basales de al menos un 50 %.”

4. OBJETIVOS DE CONTROL LIPÍDICOS EN DM2

La Guía EAS/ESC 2019 para el manejo de las dislipidemias⁴ y, posteriormente, la Guía ESC 2021⁸ establecen como objetivo primario de control lipídico para los individuos con DM2 conseguir determinadas concentraciones plasmáticas de c-LDL para cada categoría de riesgo. Para los sujetos con RV extremo, muy alto y alto, las guías recomiendan alcanzar concentraciones de c-LDL <40, 55 y 70 mg/dL, respectivamente, y además una reducción de sus niveles basales de al menos un 50 %.

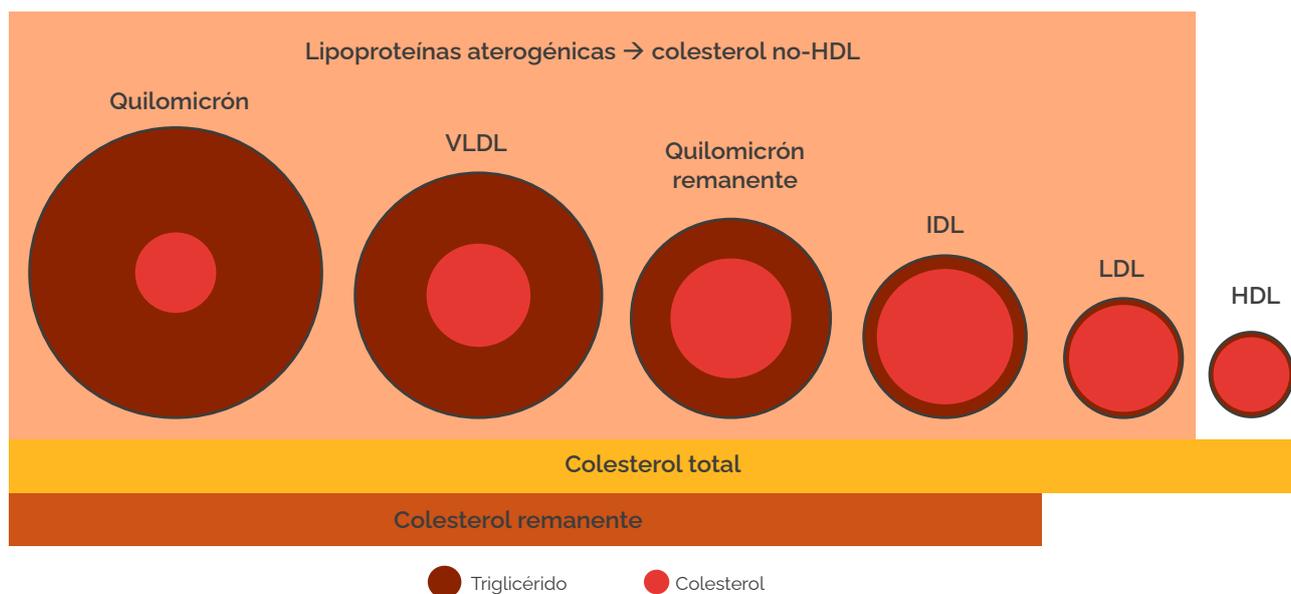
El c-no-HDL es la suma del colesterol vehiculado por todas las lipoproteínas aterogénicas que contienen apolipoproteína B (Apo B); es decir, las VLDL, LDL, IDL y otras partículas residuales¹⁹ (figura 1). Existen evidencias robustas de la relación directa del c-no-HDL con un mayor RV²⁰, y en estudios prospectivos se observa una mejor estimación del RV comparado con el cLDL¹⁹, especialmente en individuos con DM2²¹. Las cifras objetivo de control del c-no-HDL son 30 mg/dL

Tabla 4. Beneficios del cálculo del c-no-HDL²²

- Representa la suma del colesterol vehiculado por todas las partículas aterogénicas.
- Tiene mejor correlación con el RCV que el c-LDL (especialmente en caso de hipertrigliceridemia y DM2).
- Es un objetivo de control lipídico que se asocia a reducción del RCV incluso si el c-LDL está controlado.
- Es un parámetro que se debe utilizar de forma rutinaria por su sencillez, fiabilidad y eficiencia.

más que las definidas para el c-LDL en cada categoría de riesgo^{4,8}. La simplicidad de su determinación (c-no-HDL= colesterol total – c-HDL) y su sensibilidad para la valoración del RV hace que se deba implementar en la práctica clínica habitual. En la tabla 4 aparecen detallados los beneficios del cálculo del c-no-HDL²².

Figura 1. Colesterol vehiculado por las lipoproteínas^{19,24}



“El c-no-HDL es la suma del colesterol vehiculado por todas las lipoproteínas aterogénicas. Las cifras objetivo de control del c-no-HDL son 30 mg/dL más que las definidas para el c-LDL en cada categoría de riesgo.”

Además de la LDL, existen otras partículas aterogénicas como las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y especialmente la lipoproteína (a) [Lp(a)], que es la

partícula con mayor poder aterogénico. La Apo B es la proteína principal de todas estas partículas aterogénicas que se caracterizan por contener una única molécula de Apo B, por lo que al determinar la Apo B, se valora el número total de estas lipoproteínas. La importancia de esta determinación radica en que para valores similares de c-LDL, una concentración más elevada de Apo B determina un fenotipo lipídico con mayor número de lipoproteínas aterogénicas y presencia de partículas LDL pequeñas y densas (propio de la dislipemia aterogénica presente en la DM2). Por tanto, discrimina un mayor RV para la misma concentración de c-LDL. En estos casos, la determinación de Apo B evalúa con mayor precisión el RV que los niveles de c-LDL y permite que, ante la misma cifra de c-LDL en dos individuos diferentes, se deba ser más

intensivo en el tratamiento propuesto en aquel con Apo B más elevada y, por tanto, con un RV más alto. Se ha planteado su utilidad como potencial diana terapéutica con el objeto de reducir el riesgo residual²³.

Asimismo, la concentración de lipoproteínas remanentes (VLDL, IDL y quilomicrones) (figura 1) se manifiesta como un marcador de mayor RV y potencial diana terapéutica para reducir el riesgo residual presente en los individuos con DM2²⁴, especialmente en sujetos con c-LDL en rango de control y remanentes ≥ 30 mg/dL^{25,26}. Su cálculo es sencillo (colesterol remanente = colesterol total - c-LDL - c-HDL). En la figura 1 aparecen el colesterol vehiculado por las diferentes lipoproteínas y el colesterol remanente asociado a ellas^{19,24}.

La Lp(a) está formada por una apolipoproteína (a) unida a otra proteína (Apo B 100) integrada en la partícula lipoproteica de LDL. A partir de una concentración de 30 mg/dL, aparece una relación directa entre la Lp(a) y el RV. Los niveles mayores de 50 mg/dL se consideran de riesgo incrementado y el objetivo de control lipídico propuesto es inferior a esta concentración. A partir de 180 mg/dL, se considera un RV equivalente al de hipercolesterolemia familiar heterocigota. Como los valores de su concentración vienen determinados genéticamente y permanecen constantes a lo largo de los años, las recomendaciones actuales proponen su determinación al menos una vez en la vida, con el objeto de reconocer aquellos sujetos que con concentraciones más altas tendrían un mayor RV y precisarían un control lipídico más estricto. Es también útil su valoración en individuos con EVA prematura o recurrente, hipercolesterolemia familiar y en los familiares directos de individuos con Lp(a) elevada^{14,27}. Aunque en el

momento actual no existen tratamientos específicos comercializados para el control de Lp(a), están en curso estudios con pelacarsen (un oligonucleótido antisentido) y olpasirán (un ARN pequeño de interferencia) que pueden confirmar la idoneidad de su tratamiento para la reducción del RV^{14,27}.

5. VENTAJAS DE LA COMBINACIÓN ROSUVASTATINA/EZETIMIBA EN EL MANEJO LIPÍDICO DE PACIENTES CON DM2

El control del c-LDL constituye un pilar fundamental en la prevención cardiovascular, especialmente en personas con DM2, quienes presentan un riesgo elevado de eventos aterotrombóticos. En este contexto, la combinación de una estatina de alta intensidad, como rosuvastatina, con ezetimiba representa una estrategia terapéutica eficaz, basada en mecanismos complementarios que potencian la reducción lipídica y permiten una intervención personalizada³⁰.

“Se debe considerar la combinación rosuvastatina/ezetimiba como terapia hipolipemiante de primera línea en personas con DM2 y RV alto, muy alto o extremo, especialmente en aquellas que precisan una reducción del c-LDL superior al 60 %.”

Tabla 5. Implicaciones clínicas

- La terapia hipolipemiante combinada debe ir acompañada de intervenciones estructuradas en atención primaria, incluyendo educación sobre dieta mediterránea, actividad física (≥ 150 minutos/semana) y pérdida de peso sostenida como componentes clave del control del riesgo global^{1,8,9}.
- El enfoque clínico debe contemplar el riesgo residual más allá del c-LDL, integrando otras estrategias farmacológicas adicionales (GLP-1 RAs, inhibidores de PCSK9) y cribado sistemático de lesiones de órgano diana¹.
- Se debe considerar como terapia hipolipemiante de primera línea la combinación rosuvastatina/ezetimiba en personas con DM2 y RV alto o muy alto, especialmente en aquellas que precisan una reducción del c-LDL superior al 60 %²⁸.

Rosuvastatina inhibe la síntesis hepática de colesterol al bloquear la enzima HMG-CoA reductasa, mientras que ezetimiba reduce la absorción intestinal de colesterol al inhibir la proteína transportadora NPC1L1. Este doble mecanismo es especialmente relevante en DM2, donde la hiperglucemia crónica aumenta la expresión intestinal de NPC1L1, lo que favorece la hiperabsorción de colesterol y acelera la progresión de la aterosclerosis. El bloqueo combinado de estas vías permite una mayor eficacia en la reducción del c-LDL^{15,30}. Es muy importante conocer la capacidad hipolipemiante de los fármacos y sus combinaciones para iniciar precozmente la terapia más adecuada que consiga desde el principio los objetivos de control lipídicos^{31,32}. El tratamiento combinado de rosuvastatina y ezetimiba en comprimido único es seguro, mejora el cumplimiento y ofrece mayor eficacia hipolipemiante que las estatinas en monoterapia y los mismos principios activos administrados por separado^{33,34}.

Un metaanálisis reciente³⁵ comparó rosuvastatina 10 mg + ezetimiba frente a rosuvastatina 20 mg en monoterapia y mostró una mayor reducción absoluta del c-LDL (diferencia media: -8,06 mg/dL; IC95 %: -9,8 a -6,64) y una mayor proporción de pacientes alcanzando objetivos terapéuticos (c-LDL < 70 mg/dL; RR 1,26; IC95 %: 1,22-1,29). Estos hallazgos se consolidaron en poblaciones con DM2. En el subanálisis del estudio IMPROVE-IT, que incluyó a 4933 pacientes con DM, la combinación simvastatina/ezetimiba logró una reducción absoluta del 5,5 % en el riesgo de los principales eventos cardiovasculares (MACE) (HR 0,85; IC95 %: 0,78-0,94) tras siete años de seguimiento, destacando una disminución del 24 % en infarto de miocardio y del 39 % en ictus isquémico. En pacientes sin DM, el beneficio solo fue significativo en subgrupos con RV más elevado³⁵.

La combinación rosuvastatina 10 a 40 mg/día con ezetimiba 10 mg/día ofrece reducciones de c-LDL del 60-75 %²⁸, con un buen perfil de seguridad. Este perfil es especialmente relevante en pacientes de edad avanzada, donde se incrementa la absorción intestinal de colesterol y existe un mayor riesgo de intolerancia. Una alternativa plausible para la consecución de los objetivos lipídicos en sujetos de edad avanzada es la combinación de estatinas de intensidad moderada con ezetimiba, que demuestra en esta población similares resultados cardiovasculares que los de la monoterapia con estatinas de alta intensidad, pero con una menor discontinuidad del tratamiento por intolerancia³⁶. Además, la inhibición de NPC1L1 a través de ezetimiba en DM2 no solo reduce la absorción de colesterol, sino que también puede modular procesos inflamatorios y de disfunción endotelial, complementando los efectos de las estatinas³⁷.

En conclusión, la combinación de rosuvastatina y ezetimiba proporciona:

- Mayor potencia hipocolesterolemizante.
- Mayor tasa de pacientes que alcanzan objetivos lipídicos.
- Reducción significativa de eventos cardiovasculares en pacientes con DM2.
- Mejor tolerancia y seguridad, incluso en población de edad avanzada o con comorbilidades.

Estas características hacen que esta combinación deba considerarse como tratamiento de primera línea en pacientes con DM2 y RV alto, muy alto o extremo, en el marco de una medicina personalizada y proactiva.

6. INICIO TEMPRANO DE LA COMBINACIÓN ROSUVASTATINA/EZETIMIBA EN DM2: ¿POR QUÉ ES SUPERIOR DESDE EL PRIMER MOMENTO?

En pacientes con DM2, el RV suele ser alto o muy alto desde el diagnóstico, lo que requiere un enfoque terapéutico intensivo desde fases iniciales. Sin embargo, una proporción significativa de pacientes no alcanza los objetivos de c-LDL recomendados con estatinas de alta intensidad en monoterapia. Un factor contribuyente a la infratilización de la terapia combinada es la sobreestimación del nivel de control lipídico que ocasiona inercia clínica y falta de la necesaria intensificación⁷.

La combinación precoz de rosuvastatina y ezetimiba permite actuar simultáneamente sobre la síntesis hepática de colesterol y sobre su absorción intestinal, de forma sinérgica. Esta estrategia no solo potencia la eficacia hipolipemizante, sino que mantiene un perfil de seguridad favorable^{30,35}.

“La combinación rosuvastatina 10 a 40 mg/día con ezetimiba 10 mg/día ofrece reducciones de c-LDL del 60-75 %, con un buen perfil de seguridad.”

El inicio temprano de la combinación rosuvastatina/ezetimiba en DM2 ofrece múltiples ventajas clínicas:

- Eficacia superior, al abordar de forma simultánea la síntesis y la absorción de colesterol.
- Mayor probabilidad de alcanzar objetivos lipídicos estrictos en menos tiempo, lo que mejora el control del riesgo desde fases iniciales.
- Reducción precoz de eventos cardiovasculares, respaldada por estudios como IMPROVE-IT³⁵.
- Perfil de seguridad favorable, esencial en pacientes con comorbilidades múltiples o tratamiento farmacológico complejo.

En resumen, la estrategia de combinación desde el inicio representa un enfoque racional, seguro y basado en evidencias, especialmente indicado en pacientes con DM2 y RV alto, muy alto o extremo. En el marco de la medicina personalizada, esta aproximación debería considerarse una opción preferente para optimizar el control lipídico y reducir el riesgo residual desde el inicio del tratamiento.

7. CONCLUSIONES

Las personas con DM2 presentan un RV elevado que requiere un abordaje individualizado y dinámico. La clasificación del RV debe matizarse mediante una estratificación precisa y reevaluaciones periódicas. La identificación precoz de subgrupos de mayor riesgo, el abordaje multifactorial del riesgo residual y la optimización del tratamiento hipolipemiante son fundamentales para mejorar los resultados clínicos³⁸.

El control intensivo de c-LDL y c-no-HDL es el pilar de la prevención cardiovascular en las personas con DM2³⁸. No obstante, hasta un 70 % de los pacientes no alcanzan los objetivos terapéuticos con estatinas en monoterapia. La terapia en combinación de rosuvasta-

tina y ezetimiba desde fases tempranas representa una estrategia terapéutica racional y eficaz con un perfil de seguridad favorable que consigue reducir la incidencia de episodios cardiovasculares, permite alcanzar los objetivos lipídicos con mayor rapidez, reduce la necesidad de estatinas de alta dosis y mejora la adherencia.

Dada la evidencia disponible, se hace necesaria una «llamada a la acción» con la implementación sistemática y precoz de terapias hipolipemiantes combinadas en personas con DM2, no solo como estrategia para alcanzar objetivos lipídicos, sino como una intervención coste-efectiva y segura para reducir la morbimortalidad cardiovascular. El reto actual ya no es la disponibilidad de tratamientos eficaces, sino su aplicación oportuna y adecuada en la práctica clínica diaria.

8. PUNTOS CLAVE

- Es prioritario categorizar el RV de las personas con DM para adecuar los objetivos de control lipídico al RV que presentan^{1,8}.
- El c-LDL no es lo único que se debe monitorizar, sino que también hay que tener en cuenta Apo B y Lp(a) (al menos una vez en la vida), y sobre todo el c-no-HDL^{14,21,23}.
- En los casos en los que en individuos con DM sea necesaria una reducción de c-LDL superior al 60 % en relación con el c-LDL basal, el uso de una combinación a dosis fija de rosuvastatina y ezetimiba facilita la adherencia terapéutica, así como alcanzar los objetivos lipídicos, y contribuye a la reducción de la morbimortalidad CV de estos individuos³⁰.
- Es muy importante conocer la intensidad hipolipemiante de los fármacos y sus combinaciones para iniciar precozmente la terapia más adecuada que consiga desde el principio los objetivos de control lipídicos^{31,32}.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. 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 May-Jun;36(3):133194. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2024.02.001.
2. Arrieta F, Pedro-Botet J, Iglesias P, Obaya JC, Montanez L, Maldonado GF, et al. Diabetes mellitus and cardiovascular risk: an update of the recommendations of the Diabetes and Cardiovascular Disease Working Group of the Spanish Society of Diabetes (SED, 2021). *Clin Investig Arterioscler*. 2022 Jan-Feb;34(1):36-55. doi: 10.1016/j.arteri.2021.05.002.
3. 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; 32:120-5.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
5. 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 Feb 22;43(8):830-833. doi: 10.1093/eurheartj/ehab718.
6. Escobar C, Barrios V, Cequier A, Cosin-Sales J, Seijas J, Gómez Doblas JJ, et al. 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.
7. Cosin-Sales J, Campuzano Ruiz R, Díaz Díaz JL, Escobar Cervantes C, Fernández Olmo MR, Gómez-Doblas JJ, Mostaza JM, Pedro-Botet J, Plana Gil N, Valdivielso P. Impact of physician's perception about LDL cholesterol control in clinical practice when treating patients in Spain. *Atherosclerosis*. 2023 Jun;375:38-44. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.04.013.
8. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):32273337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
9. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S179-S218. doi: 10.2337/dc24-S010.
10. Wong ND, Sattar N. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention. *Nat Rev Cardiol*. 2023 Oct;20(10):685-695. doi: 10.1038/s41569-023-00877-z.
11. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, Woodward M, Jun M, Li Q, MacMahon S, Cooper ME, Hamet P, Marre M, Mogensen CE, Poulter N, Mancia G, Cass A, Patel A, Zoungas S; ADVANCE Collaborative Group. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2013 Mar;83(3):517-23. doi: 10.1038/ki.2012.401.
12. Artasensi A, Mazzolari A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Obesity and Type 2 Diabetes: Adiposopathy as a Triggering Factor and Therapeutic Options. *Molecules*. 2023 Mar 30;28(7):3094. doi: 10.3390/molecules28073094. PMID: 37049856; PMCID: PMC10095867.
13. Borén J, Öörni K, Catapano AL. The link between diabetes and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2024 Jul;394:117607. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.117607.
14. Delgado-Lista J, Mostaza JM, Arrobas-Velilla T, Blanco-Vaca F, Masana L, Pedro-Botet J, et al. Consensus on lipoprotein(a) of the Spanish Society of Arteriosclerosis. Literature review and recommendations for clinical practice. *Clin Investig Arterioscler*. 2024 Jul-Aug;36(4):243-266. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2024.03.002.
15. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, et al; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018 Apr 10;137(15):1571-1582. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950.
16. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792.
17. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J*. 2023 ;44(28):2544-2556. doi: 10.1093/eurheartj/ehad260.
18. 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 Mar-Apr;36(2):80-85. doi: 10.1016/j.arteri.2023.10.003.

19. Su X, Kong Y, Peng D. Evidence for changing lipid management strategy to focus on nonhigh density lipoprotein cholesterol. *Lipids Health Dis.* 2019 Jun 7;18(1):134. doi: 10.1186/s12944-019-1080-x.
20. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, Salomaa V, Kee F, Sans S, et al; Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Application of non-HDL cholesterol for populationbased cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet.* 2019; 394:2173-83.
21. Fonseca L, Paredes S, Ramos H, Oliveira JC, Palma I. Apolipoprotein B and non-highdensity lipoprotein cholesterol reveal a high atherogenicity in individuals with type 2 diabetes and controlled low-density lipoprotein-cholesterol. *Lipids Health Dis.* 2020; 19(1):1-9.
22. 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 May-Jun;32(3):120-125. doi: 10.1016/j.arteri.2019.11.004.
23. Yun YM. Apolipoprotein B, Non-HDL Cholesterol, and LDL Cholesterol as Markers for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Assessment. *Ann Lab Med.* 2023; 43:221-2.
24. Levin MG. Remnant Lipoproteins as a Target for Atherosclerosis Risk Reduction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021; 41:2076-9.
25. Langsted A, Madsen CM, Nordestgaard BG. Contribution of remnant cholesterol to cardiovascular risk. *J Intern Med.* 2020; 288:116-27.
26. Castañer O, Pintó X, Subirana I, Amor AJ, Ros E, Hernáez Á, et al. Remnant Cholesterol, Not LDL Cholesterol, Is Associated With Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76:2712-24.
27. Alhomoud IS, Talasaz A, Mehta A, Kelly MS, Sisson EM, Bucheit JD, et al. Role of lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease: A review of current and emerging therapies. *Pharmacotherapy.* 2023; 43:1051-63.
28. Escobar C, Anguita M, Arrarte V, Barrios V, Cequiere A, Cosín-Sales J, et al. Recomendaciones para mejorar el control lipídico. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(2):161-167.
29. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27:593-603.
30. Chilbert MR, VanDuyn D, Salah S, Clark CM, Ma Q. Combination Therapy of Ezetimibe and Rosuvastatin for Dyslipidemia: Current Insights. *Drug Des Devel Ther.* 2022; 16:2177-86.
31. Masana L, Plana N, Andreychuk N, Ibarretxe D. Lipid lowering combination therapy: From prevention to atherosclerosis plaque treatment. *Pharmacol Res.* 2023;190:106738.
32. 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):1602-1.
33. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, Hong SJ, Yun KH, Hong BK, et al; RACING investigators. Longterm 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; 400:380-90.
34. 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; 111:243-52.
35. Liu L, Deng Y, Li L, Yang X, Yin Z, Lai Y. Efficacy and safety of moderate-intensity rosuvastatin plus ezetimibe versus high-intensity rosuvastatin monotherapy in the treatment of composite cardiovascular events with hypercholesterolemia: A meta-analysis. *PLoS One.* 2024 Nov 13;19(11):e0310696. doi: 10.1371/journal.pone.0310696.
36. Lee SH, Lee YJ, Heo JH, Hur SH, Choi HH, Kim KJ, et al. Combination Moderate-Intensity Statin and Ezetimibe Therapy for Elderly Patients With Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Apr 11;81(14):1339-1349. doi: 10.1016/j.jacc.2023.02.007.
37. Ju SH, Lim JY, Song M, Kim JM, Kang YE, Yi HS, et al. Distinct effects of rosuvastatin and rosuvastatin/ezetimibe on senescence markers of CD8+ T cells in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Mar 22;15:1336357. doi: 10.3389/fendo.2024.1336357.
38. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, Christodorescu RM, Crawford C, Di Angelantonio E, Eliasson B, Espinola-Klein C, Fauchier L, Halle M, Herrington WG, Kautzky-Willer A, Lambrinou E, Lesiak M, Lettino M, McGuire DK, Mullens W, Rocca B, Sattar N; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023 Oct 14;44(39):4043-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.

Con el patrocinio de:

