https://doi.org/10.24245/mim.v42id.11493

Consenso de la Sociedad Mexicana de Cardiología acerca de la indicación de la terapia dual fija: ezetimiba-estatina. Recomendaciones en prevención y tratamiento de pacientes con enfermedad cardiometabólica

Consensus from the Mexican Society of Cardiology on the Use of Fixed-Dose Dual Therapy: Ezetimibe/Statin. Recommendations for the Prevention and Treatment of Patients with Cardiometabolic Disease.

Abel Alberto Pavía López,[1] Juan Carlos Garnica Cuéllar,[2] Fernando Javier Lavalle González,[3] Manuel Duarte Vega,[4] Jaime Galindo Uribe,[5] Ivette Cruz Bautista,[6] Alexandra Arias Mendoza,[7] Rafael Zubirán Sanabria,[8] Juan Carlos Ramírez Sandoval,[9] Adriana Puente Barragán,[10] Ignacio García Juárez,[11] Manuel Odin de los Ríos Ibarra,[12] Marco Antonio Alcocer Gamba,[13] Jorge Cortés Lawrenz,[14] José Antonio Magaña Serrano,[15] Roberto Gallardo Fernandez,[16] Alejo Díaz Aragón,[17] Mauricio García Ruiz,[18] Jesús Ojino Sosa García,[19] Jorge A. Aldrete Velasco,[20] Alfredo Arias Luna,[21] Mercedes Scarlett Enriquez Ramos,[22] Miguel Angel Díaz Aguilera[23]

Resumen

ANTECEDENTES: La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es la causa principal de morbilidad y mortalidad. En México persisten una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiometabólico y un control subóptimo del colesterol LDL. La combinación fija de una estatina y ezetimiba constituye la mejor opción para intensificar el tratamiento hipolipemiante.

OBJETIVO: Formular recomendaciones de consenso para indicar esta combinación en pacientes con riesgo cardiovascular alto, muy alto o extremadamente alto asociadas con enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

MATERIALES Y MÉTODOS: Revisión narrativa de publicaciones localizadas en PubMed y Scopus entre enero de 2004 y mayo de 2026, con Medscape y Google Académico como fuentes complementarias. Un panel multidisciplinario convocado por la Sociedad Mexicana de Cardiología examinó la evidencia y aprobó las recomendaciones en seis sesiones virtuales. No se aplicaron revisión sistemática, método formal de consenso ni gradación de la evidencia.

RESULTADOS: Se formularon recomendaciones para evaluación del riesgo y del perfil lipídico, disminución intensiva y sostenida del colesterol LDL e inicio o intensificación de la combinación fija. Se evaluaron el síndrome coronario agudo, la hipertrigliceridemia,

[1] Cardiólogo, Centro Médico ABC, Ciudad de México.
[2] Endocrinólogo con especialidad en Biología de la Reproducción, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.
[3] Endocrinólogo, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.
[4] Médico internista, Zapopan, Jalisco.
[5] Cardiólogo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.
[6] Endocrinóloga, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.
[7] Cardióloga, jefa del Departamento de Urgencias y de la Unidad Coronaria, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México.
[8] Endocrinólogo, Lipoprotein Metabolism Laboratory, National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health. Bethesda, Maryland, USA.
[9] Nefrólogo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Subdirección de Investigación, Ciudad de México.

ORCID
https://orcid.org/0000-0002-4520-3659
https://orcid.org/0000-0001-8820-5366
https://orcid.org/0000-0002-5815-1413
https://orcid.org/0000-0002-2391-6367
https://orcid.org/0000-0002-5942-4102
https://orcid.org/0000-0003-4274-3585
https://orcid.org/0000-0002-2735-2941
https://orcid.org/0000-0002-5334-1429
https://orcid.org/0000-0003-2400-1887
https://orcid.org/0009-0003-9972-1843
https://orcid.org/0000-0003-2033-2494
https://orcid.org/0009-0009-6956-3948
https://orcid.org/0009-0003-5526-5436
https://orcid.org/0009-0000-2427-5402
https://orcid.org/0009-0004-2999-6208
https://orcid.org/0000-0002-9782-8327
https://orcid.org/0000-0002-3598-9985
https://orcid.org/0000-0001-7780-2413
https://orcid.org/0009-0000-5271-7511
https://orcid.org/0009-0008-4277-5855

Recibido: 15 de agosto del 2026
Aceptado: 15 de octubre del 2026

Correspondencia
Abel Alberto Pavía López
vanina@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como: Pavía-López AA, Garnica-Cuéllar JC, Lavalle-González FJ, Duarte-Vega M, Galindo-Uribe J, et al. Consenso de la Sociedad Mexicana de Cardiología acerca de la indicación de la terapia dual fija: ezetimiba-estatina. Recomendaciones en prevención y tratamiento de enfermedad cardiometabólica. Med Int Méx 2026; 42: e11493. https://doi.org/10.24245/mim.v42id.11493

la enfermedad renal crónica sin diálisis, la enfermedad hepática esteatósica asociada con disfunción metabólica, la regresión de la placa, la seguridad y el costo-efectividad.

CONCLUSIONES: La combinación fija de estatina y ezetimiba disminuye, además, el colesterol LDL y favorece alcanzar los objetivos terapeuticos en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, especialmente después de un síndrome coronario agudo, con enfermedad arterial periférica o con afección de múltiples lechos capilares porque se asocia con una menor proporción con eventos cardiovasculares mayores sin un incremento relevante de efectos adversos.

PALABRAS CLAVE: Terapia dual; aterosclerosis; hipertrigliceridemia; ezetimiba; estatina; síndrome cardiovascular-renal-metabólico.

Abstract

BACKGROUND: Atherosclerotic cardiovascular disease is the major cause of morbidity and mortality. In Mexico, cardiometabolic risk factors remain highly prevalent, and LDL cholesterol control remains suboptimal. A fixed-dose combination of a statin and ezetimibe is the best option for intensifying lipid-lowering therapy.

OBJECTIVE: To formulate consensus recommendations on the indication of fixed-dose statin–ezetimibe therapy in patients at high, very high, or extremely high cardiovascular risk associated with atherosclerotic cardiovascular disease.

MATERIALS AND METHODS: A narrative review was conducted of publications identified in PubMed and Scopus from January 2004 through May 2026, with Medscape and Google Scholar used as supplementary sources. A multidisciplinary panel convened by the Mexican Society of Cardiology reviewed the evidence and approved the recommendations during six virtual sessions. No systematic review, formal consensus method, or formal grading of the evidence was undertaken.

RESULTS: Recommendations were formulated on cardiovascular risk and lipid profile assessment, intensive and sustained LDL cholesterol lowering, and initiation or intensification of fixed-dose statin–ezetimibe therapy. The recommendations addressed acute coronary syndrome, hypertriglyceridemia, chronic kidney disease in patients not undergoing dialysis, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, atherosclerotic plaque regression, safety, and cost-effectiveness.

CONCLUSIONS: The fixed combination of a statin and ezetimibe provides additional LDL cholesterol lowering and facilitates achievement of LDL cholesterol targets. In patients with atherosclerotic cardiovascular disease, particularly after an acute coronary syndrome, with peripheral arterial disease, or involving multiple capillary beds, because it is associated with a lower incidence of major cardiovascular events without a clinically relevant increase in adverse events.

KEYWORDS: Combination therapy; Atherosclerosis; Hypertriglyceridemia; Ezetimibe; Statins; Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome.

[10] Cardióloga, Hospital 20 de Noviembre, Ciudad de México.
[11] Gastroenterólogo y hepatólogo, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.
[12] Cardiólogo, director general del Centro para el Desarrollo de la Medicina y de Asistencia Médica Especializada, Culiacán, Sinaloa.
[13] Cardiólogo clínico e intervencionista, director del Centro de Estudios Clínicos de Querétaro, profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro, jefe de Cardiología Intervencionista, Instituto de Corazón de Querétaro.
[14] Cardiólogo, director de Hermosillo Heart Team Hospital, CIMA, Hermosillo, Sonora, México.
[15] Cardiólogo, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, jefe de la División en Insuficiencia Cardiaca y Trasplante, Ciudad de México.
[16] Cardiólogo, Centro Médico ABC, Ciudad de México.
[17] Cardiólogo, profesor de cardiología en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma Benito Juárez, Oaxaca.
[18] Cardiólogo internista, Salud Digna, práctica médica privada en consulta externa y atención hospitalaria. Ciudad de México.
[19] Médico internista, Hospital Médica Sur, Ciudad de México.
[20] Médico internista, director general de Paracelsus, Ciudad de México.
[21] Médico general, editor médico, Ciudad de México.
[22] Médico general, presidenta de la Asociación Latinoamericana de Médicos Generales y Familiares, editora médica, Ciudad de México.
[23] Médico con especialidad en Medicina integrada, Centro Nacional de Prevención y Control de Enfermedades, director de Salud en el Adulto y en las Personas Mayores y Punto Focal Nacional Iniciativa HEARTS, Ciudad de México.

ANTECEDENTES

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo. De acuerdo con el reporte del *Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaboration*, en 2021 causaron 20.5 millones de muertes.[1] En México, el INEGI registró 192,518 defunciones

https://doi.org/10.24245/mim.v42id.11493

por enfermedades del corazón en 2024.[2] En las últimas décadas, la transición epidemiológica se ha acompañado de un incremento de las enfermedades crónicas no trasmisibles; la coexistencia de factores de riesgo cardiometabólico favorece el inicio y el avance de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.[3,4]

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en el mundo. Se proyecta que para los años 2025-2050 la carga atribuible se deba a cinco factores de riesgo modificables: presión arterial sistólica elevada, glucosa plasmática en ayuno elevada, índice de masa corporal elevado, colesterol LDL elevado y consumo de tabaco. Aun cuando las tasas de años de vida ajustados por discapacidad estandarizadas por edad disminuirán, la carga absoluta atribuible a estos factores aumentará debido al crecimiento y al envejecimiento de la población. Para el año 2050, la presión arterial sistólica elevada y el colesterol LDL elevado serán los principales contribuyentes a las tasas estandarizadas de años de vida ajustados por discapacidad. Estos hallazgos subrayan la necesidad de fortalecer las estrategias de prevención y control de los factores de riesgo cardiovascular modificables.[5]

Uno de los principales retos en México es revertir la detección tardía de las enfermedades cardiometabólicas y el control insuficiente de los factores de riesgo modificables. Ante este panorama, el documento que aquí se publica propone una estrategia farmacológica basada en la combinación fija de estatina y ezetimiba para pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto. La estrategia busca prevenir las complicaciones y la recurrencia de eventos cardiovasculares mayores asociados con la aterosclerosis coronaria y sistémica. También considera el control de la dislipidemia en pacientes con hígado graso o enfermedad renal crónica asociada con el síndrome cardiovascular-renal-metabólico, particularmente cuando coexisten obesidad o diabetes tipo 2.

Por lo anterior el objetivo de este documento es formular recomendaciones de consenso para la indicación de la combinación fija de estatina y ezetimiba a pacientes con riesgo cardiovascular alto, muy alto o extremo, así como en situaciones clínicas asociadas con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, a partir de la revisión de la evidencia científica disponible y la valoración de un grupo multidisciplinario de expertos.

METODOLOGÍA

Se elaboró un consenso de expertos basado en una revisión de la evidencia. La Sociedad Mexicana de Cardiología convocó a un grupo multidisciplinario de especialistas con experiencia clínica o académica en dislipidemias y síndrome cardiovascular-renal-metabólico, representantes de sociedades y asociaciones médicas. Mediante un cuestionario inicial, el grupo definió las preguntas clínicas y los temas prioritarios. Después, la evidencia identificada para cada tema se sintetizó y discutió en reuniones virtuales. Con base en esa valoración, el grupo formuló recomendaciones para la indicación de la combinación fija de estatina y ezetimiba. Las recomendaciones abarcaron la prevención cardiovascular, la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y la dislipidemia con lipoproteínas ricas en triglicéridos. También incluyeron el síndrome coronario agudo, la enfermedad renal crónica, la enfermedad hepática esteatósica asociada con disfunción metabólica y la farmacoeconomía.

Se llevaron a cabo seis sesiones virtuales coordinadas por un moderador. En cada sesión se expuso una síntesis de la evidencia relevante para las preguntas clínicas correspondientes y se discutieron su calidad, aplicabilidad clínica, beneficios, riesgos y limitaciones. Los especialistas propusieron modificaciones al contenido y a las recomendaciones. La versión final del documento y de cada recomendación fue revisada y aprobada por el grupo.

Búsqueda de información

La búsqueda de información se hizo en PubMed y Scopus de publicaciones comprendidas entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de mayo de 2026 mediante términos controlados y palabras libres relacionadas con dislipidemia, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, estatinas, ezetimiba, terapia combinada, síndrome coronario agudo, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática esteatósica asociada con disfunción metabólica y farmacoeconomía. Medscape y Google Académico se utilizaron como fuentes complementarias para localizar guías, documentos de consenso y referencias adicionales. Se consideraron ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas, metanálisis, guías de práctica clínica y documentos de consenso escritos en español o inglés. Para la síntesis narrativa se priorizaron las publicaciones pertinentes para las preguntas clínicas, con información suficiente para valorar el diseño, los desenlaces y el seguimiento.

La evidencia se examinó considerando el diseño de los estudios, el riesgo de sesgo, la consistencia de los resultados, la precisión de las estimaciones, la aplicabilidad a la población objetivo y el equilibrio entre beneficios y riesgos. Estos elementos orientaron la formulación de las recomendaciones. Cuando la evidencia fue insuficiente, la recomendación se identificó de manera explícita como opinión de especialistas y se señaló la incertidumbre correspondiente.

La síntesis de la evidencia tuvo carácter narrativo y no se aplicó un método formal de consenso. En consecuencia, las recomendaciones reflejan la valoración del panel a partir de la evidencia seleccionada. En virtud de estas limitaciones, las recomendaciones no deben interpretarse como el resultado de una revisión sistemática ni de un proceso formal de gradación de la evidencia y de la fuerza de las recomendaciones.

Epidemiología

En el ámbito mundial, cinco factores de riesgo clásicos: hipertensión arterial, alteraciones del colesterol no HDL, índice de masa corporal elevado, diabetes y tabaquismo explican aproximadamente la mitad de la carga de enfermedad cardiovascular. En comparación con las personas que tenían los cinco factores de riesgo a los 50 años, quienes no tenían ninguno vivieron más años libres de enfermedad cardiovascular: 13.3 años (IC95%: 11.2-15.7) en las mujeres y 10.6 años (IC95%: 9.2-12.9) en los hombres. La diferencia estimada en los años libres de muerte por cualquier causa fue de 14.5 años (IC95%: 9.1-15.3) en las mujeres y de 11.8 años (IC95%: 10.1-13.6) en los hombres. En conjunto, la ausencia de estos cinco factores de riesgo a los 50 años se asoció con más de una década adicional de vida libre de enfermedad cardiovascular y de muerte por cualquier causa.[6]

En México, las enfermedades crónicas no trasmisibles representan un importante problema de salud pública. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2022, durante el año anterior se efectuaron pruebas de detección de diabetes en 12.2% de los adultos, de hipertensión arterial en 9.1% y de dislipidemias en 9.0%. Las prevalencias basadas en un diagnóstico previo fueron de 10.9% para diabetes, 15.9% para hipertensión arterial y 30.6% para hipercolesterolemia. Entre las personas con diagnóstico previo, 89.5, 81.7 y 60.4%, respectivamente, recibían tratamiento farmacológico.[7]

En los adultos mexicanos, la prevalencia nacional de obesidad fue de 37.1%. Quienes padecían obesidad mostraron una mayor probabilidad de padecr diabetes, hipertensión arterial y dislipidemia. En conjunto, estos hallazgos evidencian tanto la elevada frecuencia de la obesidad como su asociación con enfermedades cardiometabólicas en esta población.[8]

https://doi.org/10.24245/mim.v42id.11493

En México, la prevalencia de diabetes tipo 2 es de 17.0%: 11.6% corresponde a casos diagnosticados y 5.4% a casos no diagnosticados. Entre las personas con diagnóstico, 73.0% recibió atención médica, 90.9% estaba en tratamiento farmacológico y 33.0% logró el control glucémico.[9] En una cohorte de adultos de la Ciudad de México, tanto la diabetes previamente diagnosticada como el control glucémico deficiente se asociaron con un aumento considerable de la mortalidad, sobre todo por enfermedad renal y cardiaca.[10]

La prevalencia nacional de hipertensión arterial en adultos es de 29.1%. Entre las personas con hipertensión, 62.9% contaba con un diagnóstico previo. De quienes recibían tratamiento farmacológico, 60.1% mantenía la presión arterial controlada. Se estimó que la normalización de la presión arterial en adultos podría evitar 1,119,060 eventos cardiovasculares durante los próximos 10 años. Estos resultados evidencian que en México aún existen brechas importantes en el diagnóstico y el control de la hipertensión arterial.[11]

El Registro Mexicano de Hipertensión Arterial incluyó a personas con hipertensión arterial registradas entre diciembre de 2021 y abril de 2023. En el análisis transversal de 5,590 participantes, 32.4% tenía entre tres y cuatro factores de riesgo cardiometabólico y 40.43%, entre cinco y seis. Los factores más frecuentes fueron obesidad abdominal, colesterol LDL elevado, riesgo cardiovascular alto, hipertrigliceridemia y colesterol HDL bajo. Estos hallazgos muestran una elevada carga de factores de riesgo cardiometabólico en la población estudiada.[12]

En México, las dislipidemias son frecuentes y se asocian con otros factores de riesgo cardiometabólico: obesidad y diabetes.[13] Según la Ensanut 2022, la prevalencia de hipercolesterolemia con diagnóstico previo fue de 30.6%; entre las personas diagnosticadas, 60.4% recibía tratamiento farmacológico.[7] En el estudio REMEXDIS-IMSS, que incluyó a 6,000 pacientes con riesgo alto o muy alto de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, 49.9% tenían dislipidemia; además, fueron frecuentes la diabetes y la hipertensión arterial.[14]

La clasificación de Fredrickson agrupa las dislipidemias según el patrón de lipoproteínas predominante. El tipo II, o hiperbetalipoproteinemia, se divide en IIa, caracterizado por concentraciones elevadas de LDL con VLDL normales, y IIb, con elevación de LDL y VLDL. El tipo III se caracteriza por el aumento de IDL; el tipo IV, por el incremento de VLDL; y el tipo V, por la elevación conjunta de VLDL y quilomicrones. Esta clasificación fenotípica continúa utilizándose para describir los principales patrones de dislipidemia.[4]

Las guías mexicanas clasifican el riesgo cardiovascular en cinco grupos, según la presencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), factores de riesgo y la probabilidad de un evento a 10 años en la escala modificada de Globorisk. El riesgo **bajo** (sin ECVA) tiene una probabilidad menor al 10%, y el **moderado** (sin ECVA), del 10 al 19%. El **alto** (20 al 29%) incluye hipercolesterolemia familiar, diabetes de larga evolución o con otro factor de riesgo, enfermedades autoinmunitarias y afección renal moderada. El **muy alto** (30 al 39%) abarca ECVA crónica estable, diabetes con daño a órgano blanco o proteinuria, y enfermedad renal con filtración de 15 a 29 ml/min/1.73 m². El **extremadamente alto** (más del 40%) comprende síndrome coronario agudo, ECVA difusa, enfermedad coronaria multivaso, enfermedad en dos o más territorios vasculares, enfermedad arterial periférica y diabetes con enfermedad coronaria establecida.

Las dislipidemias primarias se originan por alteraciones genéticas y comprenden trastornos con distintos patrones hereditarios. En cambio, las dislipidemias secundarias pueden asociarse con

enfermedades, hábitos y medicamentos. Entre sus causas se incluyen la diabetes tipo 2, el consumo excesivo de alcohol, la enfermedad renal crónica, el hipotiroidismo y la cirrosis biliar primaria. Asimismo, algunos medicamentos pueden modificar el perfil lipídico; por ello, la evaluación clínica debe identificar las enfermedades concomitantes, los hábitos y los tratamientos farmacológicos que puedan contribuir a la dislipidemia.[4]

El Registro Mexicano de Dislipidemias en pacientes con riesgo alto o muy alto de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (Proyecto REMEXDIS-IMSS) incluyó a 6,000 pacientes entre julio de 2022 y marzo de 2023. Según la clasificación de la Sociedad Europea de Cardiología, 373 (6.2%) tenían hipercolesterolemia familiar y 362 (6.0%), enfermedad renal crónica. Además, 3,520 (58.7%) padecían diabetes; 3,668 (61.1%), antecedente de hipertensión arterial sistémica; y 2,992 (49.9%), dislipidemia, definida como colesterol total ≥ 310 mg/dL o colesterol LDL ≥ 190 mg/dL. Entre los pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, 2,303 (38.4%) tenían antecedente de infarto agudo de miocardio. También se registraron 681 (11.4%) con angina estable, 658 (11.0%) con miocardiopatía isquémica, 32 (0.5%) con insuficiencia arterial periférica y 17 (0.3%) con enfermedad aórtica.[14]

Relación de las dislipidemias con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Aterosclerosis como enfermedad lipídica e inflamatoria

La aterosclerosis se inicia con la disfunción endotelial. Se caracteriza por el depósito de lípidos, que induce cambios inflamatorios e inmunológicos progresivos. Sus complicaciones pueden poner en riesgo la vida.[15]

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es un proceso crónico y progresivo. Se caracteriza por la acumulación de lípidos en la pared arterial y la inflamación vascular. La ruptura o ulceración de la placa puede desencadenar un síndrome coronario agudo o muerte súbita. En etapas tardías, la enfermedad puede provocar insuficiencia cardiaca. Los hallazgos epidemiológicos y patológicos muestran que las lipoproteínas con apoB son factores causales de la aterosclerosis y aceleran su evolución. Entre ellas destacan las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL) y las LDL pequeñas y densas, también denominadas fenotipo B. La lipoproteína(a) [Lp(a)] también se relaciona, directamente, con el riesgo de enfermedad vascular y trombosis.[16]

Inflamación vascular y formación de células espumosas

Las lipoproteínas con apoB y diámetro menor de 70 nm pueden atravesar el endotelio vascular. Entre ellas se encuentran los remanentes de quilomicrones, VLDL, IDL, LDL y Lp(a). Las partículas de LDL se retienen en la íntima arterial mediante la unión electrostática entre las cargas positivas de la apoB y las cargas negativas de los proteoglucanos de la matriz extracelular. Su oxidación y retención constituyen acontecimientos iniciales de la aterogénesis y desencadenan la respuesta inflamatoria vascular. Después, los monocitos infiltran la pared arterial y se diferencian en macrófagos. Estos procesos conducen a la formación de células espumosas, características de la aterosclerosis.[16]

Eferocitosis y evolución de la placa

La placa en desarrollo se convierte en un microambiente inflamatorio complejo. En él participan macrófagos, linfocitos T y B, citocinas, quimiocinas y mediadores lipídicos. Por ello, la aterosclerosis es una enfermedad de acumulación lipídica y una enfermedad inflamatoria crónica. Este proceso se relaciona con la metainflamación, en la que el exceso de nutrientes y la disfunción metabólica perpetúan las vías inflamatorias

https://doi.org/10.24245/mim.v42id.11493

sistémicas y vasculares. En este entorno, la eliminación eficiente de las células apoptósicas mediante eferocitosis es decisiva para limitar la inflamación y la evolución de la placa.[15,17]

La retención de lipoproteínas con apoB en la pared arterial constituye un mecanismo central en la fisiopatología de la aterosclerosis.[16] En este contexto, la eferocitosis permite que los fagocitos reconozcan y eliminen las células apoptóticas y los restos celulares, lo que contribuye al mantenimiento de la homeostasis tisular y a la desaparición de la inflamación.[17] En la placa aterosclerótica, la alteración de este proceso favorece la necrosis secundaria, la acumulación de restos celulares y lípidos en el espacio extracelular, la expansión del núcleo necrótico y la persistencia de la respuesta inflamatoria.[18]

En la placa aterosclerótica, la eferocitosis por los macrófagos permite eliminar las células apoptóticas y limitar la acumulación de restos celulares. La deficiencia de este proceso favorece la inflamación no resuelta, la necrosis secundaria y la expansión del núcleo necrótico.[18]

La eferocitosis defectuosa favorece la evolución de la placa aterosclerótica mediante la acumulación de tejido apoptótico y necrótico, la expansión del núcleo necrótico y el aumento de la inflamación. Estas alteraciones predisponen a la ruptura o erosión de la placa.[18]

Evidencia genética y exposición acumulativa a lipoproteínas aterogénicas

En este marco fisiopatológico, la cuantificación del colesterol LDL constituye un marcador relevante del riesgo de enfermedad coronaria y permite evaluar la respuesta al tratamiento hipolipemiante. No obstante, la concentración estimada puede variar en función del método analítico; por tanto, su interpretación debe considerar las diferencias metodológicas entre los ensayos disponibles.[19]

La evidencia genética respalda la relación causal entre las alteraciones del metabolismo del colesterol LDL y la enfermedad coronaria. La hipercolesterolemia familiar es un trastorno monogénico asociado principalmente con variantes en *LDLR*, *APOB* y *PCSK9*, que elevan las concentraciones de colesterol LDL desde etapas tempranas de la vida. La forma heterocigota afecta aproximadamente a una de cada 250 personas y la homocigota, a una de cada 200,000. Debe sospecharse en adultos con colesterol LDL superior a 190 mg/dL y en niños con valores mayores de 150 mg/dL, en particular cuando existen antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, xantelasma o xantomas tendinosos. Las personas con variantes patogénicas tienen un riesgo de enfermedad coronaria entre dos y tres veces mayor que quienes no las tienen, incluso con concentraciones similares de colesterol LDL. Este hallazgo indica que el riesgo asociado con estas variantes no se explica únicamente por la concentración de colesterol LDL medida en un momento determinado.[20]

Además de las variantes monogénicas descritas en la hipercolesterolemia familiar, los estudios de asociación del genoma completo han identificado cientos de variantes comunes asociadas con el riesgo de enfermedad coronaria. Varias de ellas se localizan en genes relacionados con el metabolismo lipídico, como LDLR, PCSK9, APOB, APOE y LPA. Por su parte, los estudios de aleatorización mendeliana han vinculado las variantes asociadas con concentraciones elevadas de colesterol LDL, triglicéridos y lipoproteína(a) con un mayor riesgo de esta enfermedad. En conjunto, estos hallazgos respaldan la contribución causal de las vías lipídicas a la enfermedad coronaria.[20]

Esta evidencia genética refuerza la relevancia clínica de la dislipidemia como factor de riesgo de enfermedad coronaria. Por ello, su evaluación permite identificar a las personas que pueden beneficiarse del tratamiento hipolipemiante y

orientar la indicación y la intensidad terapéuticas de acuerdo con el riesgo cardiovascular individual.[21]

La apoC-III dificulta el metabolismo y la depuración de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, lo que favorece el aumento de los triglicéridos y de las partículas remanentes circulantes. Estas partículas se enriquecen en colesterol, presentan una depuración más lenta y tienen potencial aterogénico.[22]

El potencial aterogénico de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes forma parte de un conjunto más amplio de alteraciones del metabolismo lipídico asociadas con el riesgo de enfermedad coronaria. En este marco, el colesterol LDL constituye un marcador relevante para estimar dicho riesgo y evaluar la respuesta al tratamiento, aunque su concentración estimada puede variar según el método analítico.[19] La evidencia genética respalda la contribución causal de las vías metabólicas del colesterol LDL, los triglicéridos y la lipoproteína(a) al desarrollo de la enfermedad coronaria.[20] Por consiguiente, la evaluación del perfil lipídico permite identificar a las personas que pueden beneficiarse del tratamiento hipolipemiante y orientar su intensidad de acuerdo con el riesgo cardiovascular individual.[21] Asimismo, las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes enriquecidos en colesterol deben considerarse por su potencial aterogénico.[22]

RECOMENDACIONES

- **Evaluar el perfil lipídico para identificar la dislipidemia y estimar el riesgo cardiovascular individual. Ante concentraciones elevadas de triglicéridos, valorar la posible contribución de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes al riesgo aterogénico.**

- **Definir la indicación y la intensidad del tratamiento hipolipemiante según el riesgo cardiovascular individual y los resultados del perfil lipídico. Además del colesterol LDL, considerar las concentraciones de triglicéridos y el potencial aterogénico de las lipoproteínas remanentes.**

Control estricto de las concentraciones de colesterol LDL

Mecanismo de acción de la ezetimiba asociada con estatinas

El colesterol plasmático procede de la síntesis endógena, predominantemente hepática, y de la absorción intestinal del colesterol dietético y biliar. Esta absorción ocurre, principalmente, en el yeyuno proximal. Del colesterol que se encuentra en la luz intestinal, alrededor de una cuarta parte procede de la dieta y las tres cuartas partes restantes, de la secreción biliar hepática.[23]

La concentración sérica de colesterol depende del equilibrio entre las dos vías descritas: la síntesis hepática y la absorción intestinal. Las estatinas actúan en la primera al inhibir la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), enzima limitante de la síntesis hepática de colesterol. La disminución resultante del colesterol intracelular incrementa la expresión de receptores de LDL en los hepatocitos y, con ello, la captación y depuración del colesterol LDL circulante.[23]

La ezetimiba inhibe de forma selectiva la proteína Niemann-Pick C1-*like* 1 (NPC1L1), expresada en el borde en cepillo de los enterocitos y decisiva para la captación del colesterol contenido en las micelas intestinales. Su inhibición disminuye la entrada de colesterol al enterocito y limita su incorporación a los quilomicrones y su posterior transporte al hígado. La ezetimiba también actúa en la NPC1L1 expresada en los canalículos biliares.[23]

https://doi.org/10.24245/mim.v42id.11493

La inhibición de la absorción intestinal de colesterol disminuye el contenido hepático de colesterol, aumenta la expresión de receptores de LDL y favorece la depuración plasmática del colesterol LDL. Luego de su absorción, la ezetimiba se metaboliza extensamente en el intestino delgado y el hígado mediante glucuronidación y forma ezetimiba-glucurónido, un metabolito farmacológicamente activo. La ezetimiba y su glucurónido experimentan la recirculación enterohepática y tienen una vida media aproximada de 22 horas. Después de una dosis oral, alrededor del 78% de la radiactividad administrada se recupera en las heces y el 11% en la orina.[23]

La disminución del colesterol LDL constituye un objetivo fundamental en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares. Las estatinas y la ezetimiba actúan mediante mecanismos complementarios; por ello, su combinación permite una disminución adicional del colesterol LDL cuando la monoterapia con estatinas es insuficiente.[23]

La evidencia procedente de ensayos clínicos y guías de práctica clínica indica que una disminución más intensa del colesterol LDL se asocia con un menor riesgo de eventos cardiovasculares. En pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y riesgo muy alto, se recomienda alcanzar concentraciones inferiores a 55 mg/dL; en circunstancias clínicas seleccionadas de riesgo particularmente elevado, puede considerarse un objetivo inferior a 40 mg/dL. Las estatinas de alta intensidad disminuyen el colesterol LDL aproximadamente 50% o más. Cuando esta disminución no permite alcanzar el objetivo terapéutico, la adición de ezetimiba proporciona una disminución adicional. La intensificación oportuna del tratamiento facilita el control del colesterol LDL y del colesterol no HDL de acuerdo con el riesgo cardiovascular individual.[4,24,25]

En conjunto, las estatinas y la ezetimiba actúan en dos vías complementarias del metabolismo del colesterol: la síntesis hepática y la absorción intestinal, respectivamente. Su combinación proporciona una disminución adicional del colesterol LDL cuando la monoterapia con estatinas es insuficiente.[23]

Evidencia clínica de la terapia combinada y desenlaces cardiovasculares

IMPROVE-IT fue un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que incluyó a 18,144 pacientes de 50 años o más, hospitalizados por síndrome coronario agudo en los 10 días previos. Las concentraciones de colesterol LDL requeridas para la inclusión fueron de 50 a 100 mg/dL en los pacientes que recibían tratamiento hipolipemiante y de 50 a 125 mg/dL en quienes no lo recibían. Los participantes se asignaron a simvastatina 40 mg más ezetimiba 10 mg (n = 9,067) o a simvastatina 40 mg más placebo (n = 9,077). El desenlace primario compuesto incluyó muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, angina inestable que requirió rehospitalización, revascularización coronaria al menos 30 días después de la aleatorización y evento cerebrovascular no fatal. La mediana de seguimiento fue de seis años.[26]

Durante el estudio, la media ponderada del colesterol LDL fue de 53.7 mg/dL con el tratamiento combinado y de 69.5 mg/dL con simvastatina sola ($p < 0.001$). A los siete años, la tasa acumulada del desenlace primario fue de 32.7 y 34.7%, respectivamente (diferencia absoluta de riesgo: 2.0 puntos porcentuales; HR 0.936; IC95%: 0.89-0.99; $p = 0.016$). La mortalidad por cualquier causa fue similar entre los grupos. En comparación con la monoterapia, la combinación disminuyó el riesgo de infarto de miocardio (diferencia absoluta: 1.7 puntos porcentuales; HR 0.87; IC95%: 0.80-0.95; $p = 0.002$) y de evento cerebrovascular isquémico (diferencia absoluta: 0.7 puntos porcentuales; HR 0.79; IC95%: 0.67-0.94; $p = 0.008$). La frecuencia de acontecimientos adversos preespecificados también fue similar entre los grupos.[26]

La revisión sistemática con metanálisis de Mahmoud y su equipo incluyó 47 artículos y 18,592 pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Comparó ezetimiba más estatina con una dosis doble de estatina. La combinación produjo una mayor disminución del colesterol LDL (diferencia media [DM] -13.2 mg/dL; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: -15.1 a -11.3; p < 0.001; heterogeneidad [I^2] = 78%). También permitió que más pacientes alcanzaran la meta de colesterol LDL (riesgo relativo [RR] 1.45; IC95%: 1.32-1.60; p < 0.0001; I^2 = 92%). Asimismo, disminuyó más el colesterol total (DM -16.1 mg/dL; IC95%: -18.5 a -13.8; p < 0.001; I^2 = 91%) y los triglicéridos (DM -4.4 mg/dL; IC95%: -8.2 a -0.73; p < 0.02; I^2 = 67%).[27]

La evidencia obtenida en los análisis de los efectos lipídicos se complementa con la de los desenlaces clínicos, aunque los metanálisis difirieron en el diseño y los comparadores. La disminución adicional del colesterol LDL fue de magnitud similar: DM -13.2 mg/dL en el metanálisis de Mahmoud y su grupo y DM -12.96 mg/dL en el metanálisis de Banach y colaboradores. Sin embargo, estas estimaciones no son directamente equivalentes debido a las diferencias entre los grupos de comparación y a la heterogeneidad estadística elevada. El metanálisis de Banach y coautores, publicado en 2025, incluyó 14 artículos y 108,373 pacientes: 11 ensayos clínicos aleatorizados y tres estudios de cohorte. En comparación con la monoterapia con estatina, la combinación con ezetimiba produjo una disminución adicional del colesterol LDL (DM -12.96 mg/dL; IC95%: -17.27 a -8.65; p < 0.001; I^2 = 85.49%). Además, se asoció con menor mortalidad por todas las causas (razón de momios [OR] 0.81; IC95%: 0.67-0.97; p = 0.02; I^2 = 66.30%), menos eventos cardiovasculares mayores (OR 0.82; IC95%: 0.69-0.97; p = 0.02; I^2 = 80.37%) y menor incidencia de evento cerebrovascular (OR 0.83; IC95%: 0.75-0.91; p < 0.001; I^2 = 0%). No se observaron diferencias en la mortalidad cardiovascular ni en los eventos adversos gastrointestinales o musculoesqueléticos.[28]

La revisión sistemática con metanálisis de Oliveira y su grupo (2025) incluyó seis ensayos clínicos aleatorizados y 20,574 pacientes con síndrome coronario agudo. De ellos, 10,259 recibieron tratamiento combinado con ezetimiba y estatina. La combinación disminuyó los eventos cardiovasculares adversos mayores (RR 0.93; IC95%: 0.90-0.97; p < 0.01) y el infarto de miocardio no fatal (RR 0.88; IC95%: 0.81-0.95; p < 0.01). No se observaron diferencias significativas en la revascularización (RR 0.94; IC95%: 0.90-1.00; p = 0.03), la mortalidad por todas las causas ni la angina inestable.[29]

Estos resultados se complementan con los de un metanálisis en red que incluyó 39 ensayos clínicos aleatorizados en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea. El estudio comparó distintos tratamientos hipolipemiantes y evaluó su efecto en los eventos cardiovasculares adversos mayores y la mortalidad. En este análisis, la combinación de ezetimiba y estatina se asoció con menor mortalidad frente al control (OR 0.55; IC95%: 0.43-0.89).[30]

La evidencia de ensayos clínicos se complementa con los datos observacionales del registro SWEDEHEART, que comparó el inicio temprano de ezetimiba, antes de 12 semanas, con el inicio tardío, entre 13 semanas y 16 meses, y con la ausencia de tratamiento. El análisis incluyó a 35,826 pacientes con infarto de miocardio: 6,040 (16.9%) iniciaron ezetimiba tempranamente, 6,495 (18.1%) de forma tardía y 23,291 (65.0%) no la recibieron (la diferencia no fue significativa). La indicación de estatinas de alta intensidad fue de al menos 98% en los tres grupos. Durante una mediana de seguimiento de 3.96 años, 2,570 pacientes tuvieron eventos cardiovasculares adversos mayores, incluidas 440 muertes cardiovasculares. Al año, las tasas fueron de 1.79, 2.58 y 4.03 por 100 pacientes-año,

https://doi.org/10.24245/mim.v42id.11493

respectivamente. A tres años, en comparación con el inicio temprano, el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores fue mayor con el inicio tardío (HR 1.14; IC95%: 0.95-1.41) y con la ausencia de ezetimiba (HR 1.29; IC95%: 1.12-1.55). Para la muerte cardiovascular, los HR fueron de 1.64 (IC95%: 1.15-2.63) y 1.83 (IC95%: 1.35-2.69), respectivamente. En este registro, el inicio temprano de ezetimiba se asoció con un menor riesgo cardiovascular posterior.[31]

La Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica recomienda añadir ezetimiba al tratamiento con estatinas cuando no se alcanza el objetivo de colesterol LDL. También contempla su indicación en pacientes con intolerancia a las estatinas.[4]

El Panel Internacional de Expertos en Lípidos recomienda considerar el tratamiento hipolipemiante combinado desde el inicio en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida y riesgo cardiovascular muy alto o extremadamente alto, en particular después de un síndrome coronario agudo. La combinación de una estatina y ezetimiba constituye una de las estrategias preferentes para alcanzar tempranamente los objetivos de colesterol LDL.[32]

La evidencia disponible indica que la combinación de estatina y ezetimiba disminuye de manera consistente los eventos cardiovasculares mayores. También muestra una baja incidencia de eventos adversos, con diferencias significativas en comparación con los comparadores. **Cuadro 1**

Recomendaciones

- **Considerar el inicio temprano de la combinación fija de estatina y ezetimiba en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida y riesgo cardiovascular muy alto o extremo, en particular después de un síndrome coronario agudo. En quienes reciben inicialmente una estatina y no alcanzan el objetivo de colesterol LDL definido según su riesgo cardiovascular, añadir ezetimiba.**

- **Con base en la evidencia disponible se recomienda continuar la combinación de estatina y ezetimiba en los pacientes que alcancen el objetivo de colesterol LDL y toleren el tratamiento, siempre que no existan contraindicaciones. Durante el seguimiento, evaluar la respuesta terapéutica y la tolerabilidad.**

Regresión de aterosclerosis con terapia combinada fija

La aterosclerosis es un proceso dinámico que altera la estructura y la función de la pared arterial. La ruptura o erosión de las placas vulnerables puede desencadenar un síndrome coronario agudo. En este contexto, el tratamiento hipolipemiante intensivo puede modificar la evolución de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y favorecer la estabilización y la regresión de la placa.[33]

En concordancia con esta perspectiva, la regresión de la placa aterosclerótica ya no se define solo por el aumento del diámetro luminal observado en la angiografía coronaria. En la actualidad, se evalúa mediante cambios en el área, el volumen y la composición de la placa, incluido su contenido lipídico. El tratamiento hipolipemiante intensivo puede disminuir el volumen de la placa y favorecer cambios morfológicos compatibles con su estabilización. No obstante, la repercusión de estas modificaciones en los desenlaces cardiovasculares a largo plazo requiere mayor investigación.[33]

El grosor de la capa fibrosa, el volumen del núcleo necrótico y el remodelado positivo se

Cuadro 1. Principales eventos adversos reportados por tipo de estudio

Autor	Estudio	Año	Eventos adversos
Cannon CP[26]	ECA	2015	No hubo diferencia estadísticamente significativa en elevación de ALT; colecistectomía, rabdomiólisis, miopatía, cáncer o muerte por cáncer.
Mahmoud A[27]	MA	2025	No se observó diferencia en los eventos adversos generales. Se presentaron mayores eventos adversos severos en el grupo de terapia combinada, como disección aórtica, taponamiento cardiaco, falla respiratoria y hemorragia cerebral, ninguno relacionado con la medicación de estudio.
Banach M[28]	MA	2025	No hubo diferencia estadísticamente significativa a nivel gastrointestinal o musculoesquelético.
de Oliveira AG[29]	MA	2025	No reportados
Deng CJ[30]	MAR	2023	No reportados

ECA: ensayo clínico aleatorizado; MA: metanálisis; MAR: metanálisis en red; ALT: alanina aminotransferasa.

asocian con mayor vulnerabilidad de la placa y riesgo de eventos cardiovasculares. Sin embargo, la regresión no es uniforme en todas las etapas de la enfermedad. Las placas predominantemente calcificadas tienden a mostrar una respuesta menos evidente a las intervenciones farmacológicas que las placas ricas en lípidos.[33]

A pesar de esta respuesta diferencial según la composición de la placa, diversos estudios han demostrado que la disminución intensiva del colesterol LDL puede desacelerar el avance de la aterosclerosis e inducir la regresión de la placa aterosclerótica. Los ensayos REVERSAL, ASTEROID y SATURN evaluaron estos efectos del tratamiento con estatinas mediante mediciones seriadas del volumen de ateroma.[34,35,36]

El estudio **REVERSAL** comparó pravastatina 40 mg con atorvastatina 80 mg durante 18 meses. El avance de la aterosclerosis se evaluó mediante cambios en el volumen de ateroma. El colesterol LDL promedio fue de 79 mg/dL con atorvastatina y de 110 mg/dL con pravastatina ($p < 0.001$). El avance fue menor con atorvastatina ($p = 0.02$). Los cambios en el volumen total de ateroma favorecieron a este grupo ($p = 0.02$), al igual que los cambios en el porcentaje de volumen de ateroma ($p < 0.001$). Con pravastatina, el volumen de ateroma aumentó 2.7% (IC95%: 0.2 a 4.7; $p = 0.001$); con atorvastatina, no se observó avance de la aterosclerosis (−0.4%; IC95%: −2.4 a 1.5; $p = 0.98$).[34]

En contraste con la ausencia de avance de la aterosclerosis observada con atorvastatina en REVERSAL, el estudio **ASTEROID** evaluó durante 24 meses el efecto de rosuvastatina 40 mg al día en la regresión de la aterosclerosis coronaria. La concentración media de colesterol LDL disminuyó de 130.4 a 60.8 mg/dL, equivalente a 53.2% ($p < 0.001$). El cambio medio del porcentaje de volumen de ateroma fue de −0.98% (DE 3.15%); la mediana fue de −0.79% (IC97.5%: −1.21 a −0.53; $p < 0.001$ respecto del valor basal). En el segmento de 10 mm con mayor afectación, el cambio medio del volumen de ateroma fue de −6.1 mm^3 (DE ± 10.1) con mediana de −5.6 mm^3 (IC97.5%: −6.8 a −4.0; $p < 0.001$). El volumen total de ateroma mostró una disminución mediana de 6.8%, equivalente a −12.5 mm^3 (IC95%: −15.1 a −10.5; $p < 0.001$). En conjunto, estos resultados indican que una disminución más intensa del colesterol LDL puede acompañarse no solo de la detención del avance de la aterosclerosis, como en REVERSAL, sino también de su regresión.[35]

https://doi.org/10.24245/mim.v42id.11493

En concordancia con los hallazgos de REVERSAL y ASTEROID, el estudio **SATURN** comparó dos regímenes intensivos durante 104 semanas: atorvastatina 80 mg al día y rosuvastatina 40 mg/día. La rosuvastatina logró concentraciones de colesterol LDL más bajas que la atorvastatina (62.6 en comparación con 70.2 mg/dL; $p <$ 0.001). El porcentaje de volumen de ateroma disminuyó 0.99% con atorvastatina (IC95%: −1.19 a −0.63) y 1.22% con rosuvastatina (IC95%: −1.52 a −0.90), sin diferencia significativa entre los tratamientos ($p = 0.17$). El cambio en el volumen total de ateroma fue de −4.42 mm³ con atorvastatina (IC95%: −5.98 a −3.26) y de −6.39 mm³ con rosuvastatina (IC95%: −7.52 a −5.12; p = 0.01 entre grupos). Según el porcentaje de volumen de ateroma, hubo regresión en 63.2% de los pacientes tratados con atorvastatina y en 68.5% de quienes recibieron rosuvastatina ($p =$ 0.07). Según el volumen total de ateroma, las proporciones fueron de 64.7 y 71.3%, respectivamente ($p = 0.02$).[36]

Los ensayos clínicos y los metanálisis sugieren que añadir ezetimiba a una estatina puede favorecer la estabilización y la regresión de la placa. La evidencia muestra una disminución del volumen total del ateroma y cambios favorables en su composición. PRECISE-IVUS y los metanálisis posteriores permiten valorar estos efectos con mayor precisión.[37,38,65]

PRECISE-IVUS fue un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, controlado y multicéntrico. Comparó ezetimiba más atorvastatina contra atorvastatina sola. El volumen del ateroma coronario se midió mediante ultrasonido intravascular al inicio y después de 9 a 12 meses. El análisis incluyó a 202 pacientes. La terapia combinada logró concentraciones más bajas de colesterol LDL que la monoterapia (63.2 ± 16.3 en comparación con 73.3 ± 20.3 mg/dL; $p <$ 0.001). También favoreció el cambio absoluto del porcentaje de volumen de ateroma (-1.4%; IC95%: -3.4 a -0.1 en comparación con -0.3%; IC95%: -1.9 a 0.9; $p < 0.001$). La regresión de la placa fue más frecuente con la combinación (78 *vs* 58%; $p = 0.004$).[65]

Un metanálisis de 11 artículos incluyó a 926 pacientes con enfermedad arterial coronaria aterosclerótica. De ellos, 460 recibieron terapia combinada y 466 monoterapia con estatina. La combinación disminuyó el volumen total del ateroma (DMP -3.17; IC95%: -5.42 a -0.92; p = 0.006). No se observaron diferencias significativas en la estenosis luminal coronaria (DMP -0.52; IC95%: -2.24 a 1.21; $p = 0.56$) ni en el espesor mínimo de la capa fibrosa (DMP 19.11; IC95%: -12.76 a 50.97).[38]

En síntesis, los estudios con estatinas indican que la disminución intensiva y sostenida del colesterol LDL puede estabilizar la placa y favorecer su regresión.[33-36] La combinación de estatina y ezetimiba se asocia con una mayor disminución del colesterol LDL y del volumen total del ateroma.[37,38,65] Sin embargo, no se han demostrado efectos uniformes en los demás componentes de la placa. En conjunto, la evidencia respalda la terapia combinada para alcanzar el objetivo de colesterol LDL definido según el riesgo cardiovascular y puede favorecer la disminución de la carga de ateroma.

Recomendaciones

- **Disminuir el colesterol LDL de forma intensiva y sostenida en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La exposición acumulativa a concentraciones elevadas de colesterol LDL favorece la evolución de la aterosclerosis.[19-21] Su disminución sostenida puede contribuir a estabilizar la placa y favorecer su regresión.[33-36]**

- **Iniciar tempranamente la combinación fija de estatina y ezetimiba en pacientes con enfermedad cardiovascular ateros-**

clerótica establecida que no alcancen, con estatina sola, el objetivo de colesterol LDL definido según su riesgo cardiovascular.[4,24,25,32]

- **Como efecto adicional, los estudios de imagen sugieren que la combinación fija de estatina y ezetimiba puede disminuir el volumen total del ateroma y favorecer la estabilización de la placa; sin embargo, no se han demostrado cambios uniformes en todos sus componentes.[37,38,65]**

Efecto de la terapia combinada en dislipidemia caracterizada por elevación de lipoproteínas ricas en triglicéridos

La hipertrigliceridemia en adultos se define por concentraciones de triglicéridos en ayuno iguales o mayores a 150 mg/dL.[22] Según el consenso de la Sociedad Europea, las concentraciones se clasifican como óptimas (menos de 100 mg/dL), limítrofes (100 a 150 mg/dL), moderadamente elevadas (150 a 500 mg/dL), graves (500 a 880 mg/dL) y extremas (≥ 880 mg/dL).[39]

Las concentraciones plasmáticas de triglicéridos varían ampliamente en la población y se asocian de forma continua con el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La evidencia epidemiológica, genética y clínica respalda la contribución causal de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT) y de sus remanentes a la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Las concentraciones elevadas de triglicéridos y colesterol remanente se asocian con mayor riesgo de infarto de miocardio, evento cerebrovascular isquémico y estenosis aórtica, así como con mayor mortalidad por todas las causas.[39]

En el estudio de Copenhague, las concentraciones de triglicéridos superiores a 440 mg/dL se compararon con concentraciones menores de 88 mg/dL. El riesgo absoluto de infarto del miocardio fue aproximadamente cuatro veces mayor. El riesgo de evento cerebrovascular isquémico fue tres veces mayor. La prevalencia de estenosis aórtica y la mortalidad por cualquier causa fueron dos veces mayores.[39]

Se comparó la medición sanguínea de triglicéridos con la de lipoproteínas ricas en triglicéridos mediante resonancia magnética nuclear. Esas lipoproteína mostraron una correlación estadísticamente significativa con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la cardiopatía isquémica, el infarto de miocardio, la enfermedad cerebrovascular isquémica y la enfermedad arterial periférica. Esta asociación no se demostró para la enfermedad cerebrovascular hemorrágica.[39] **Cuadro 2**

El inicio del tratamiento farmacológico depende de la concentración de triglicéridos y del riesgo cardiovascular estimado, después de implementar las modificaciones pertinentes del estilo de vida.[22]

La Guía Mexicana y la guía de la Sociedad Europea para el tratamiento de las dislipidemias consideran a las estatinas tratamiento farmacológico de primera línea para la prevención cardiovascular primaria y secundaria. En pacientes con riesgo cardiovascular elevado y concentraciones de triglicéridos mayores de 200 mg/dL pese a las modificaciones del estilo de vida, recomiendan tratamiento con estatinas **(Figura 1)**. Si el colesterol LDL no alcanza el objetivo definido según el riesgo cardiovascular, debe intensificarse el tratamiento con estatinas y añadirse ezetimiba.[4,40]

Si los triglicéridos persisten por encima de 150 mg/dL después de optimizar el estilo de vida y el tratamiento con estatinas, debe evaluarse el riesgo cardiovascular residual y la causa de la hipertrigliceridemia.[4,39,40] En pacientes con diabetes tipo 2 y dislipidemia aterogénica persistente puede considerarse fenofibrato para alcanzar el objetivo de colesterol no HDL.[4,40]

https://doi.org/10.24245/mim.v42id.11493

Cuadro 2. Riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en una escala continua de triglicéridos elevados

Desenlace	Triglicéridos directos Cociente de riesgos (IC95%)	Triglicéridos RM Cociente de riesgos (IC95%)
Enfermedad cardiovascular aterosclerótica	1.26 (1.17-1.35)	1.26 (1.20-1.33)
Enfermedad cardiaca isquémica	1.27 (1.16-1.39)	1.33 (1.25-1.41)
Infarto del miocardio	1.28 (1.11-1.48)	1.41 (1.31-1.52)
Enfermedad cerebrovascular isquémica	1.22 (1.08-1.38)	1.13 (1.05-1.23)
Enfermedad arterial periférica	1.38 (1.21-1.58)	1.26 (1.10-1.43)
Enfermedad cerebrovascular hemorrágica	1.03 (0.79-1.34)	0.87 (0.72-1.06)

RM: resonancia magnética nuclear.

En pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida y triglicéridos persistentemente elevados pese al tratamiento con estatinas, puede considerarse icosapento de etilo en dosis altas para disminuir el riesgo cardiovascular residual.[40]

Recomendación

- **Considerar la adición de ezetimiba en pacientes con hipertrigliceridemia y riesgo cardiovascular alto o muy alto cuando, pese al tratamiento con estatinas y las modificaciones del estilo de vida, no se alcance el objetivo de colesterol LDL definido según el riesgo cardiovascular.**

- **En pacientes con diabetes tipo 2 y dislipidemia aterogénica persistente pese al tratamiento con estatinas y las modificaciones del estilo de vida, considerar fenofibrato para alcanzar el objetivo de colesterol no HDL. En pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida y triglicéridos persistentemente elevados pese al tratamiento con estatinas, considerar icosapento de etilo en dosis altas para disminuir el riesgo cardiovascular residual. O fenofibrato en pacientes con diabetes.**

Posibles efectos de la terapia dual en el síndrome coronario agudo

El estudio IMPROVE-IT mostró una disminución del infarto de miocardio con la terapia combinada en comparación con la monoterapia. El beneficio correspondió, principalmente, al infarto no fatal de miocardio (diferencia de 1.7 puntos porcentuales; HR 0.87; IC95%: 0.80-0.95; p = 0.002). No se observaron diferencias significativas en el infarto fatal de miocardio (HR 0.84; IC95%: 0.55-1.27; p = 0.41).[26]

La revisión sistemática Cochrane de Zhan y coautores evaluó la eficacia y la seguridad de la ezetimiba para prevenir eventos cardiovasculares y la mortalidad por todas las causas. Incluyó 26 ensayos clínicos aleatorizados y 23,499 participantes. La combinación de estatina y ezetimiba disminuyó el riesgo de infarto de miocardio no fatal (RR 0.88; IC95%: 0.81-0.95; I^2 = 0%).[41]

En la revisión sistemática con metanálisis de Oliveira Almeida y su grupo, el tratamiento combinado disminuyó de manera significativa el infarto de miocardio no fatal (RR 0.88; IC95%: 0.81-0.95; p < 0.01).[29]

La revisión sistemática con metanálisis de Mahajan y su equipo evaluó la eficacia y seguridad del

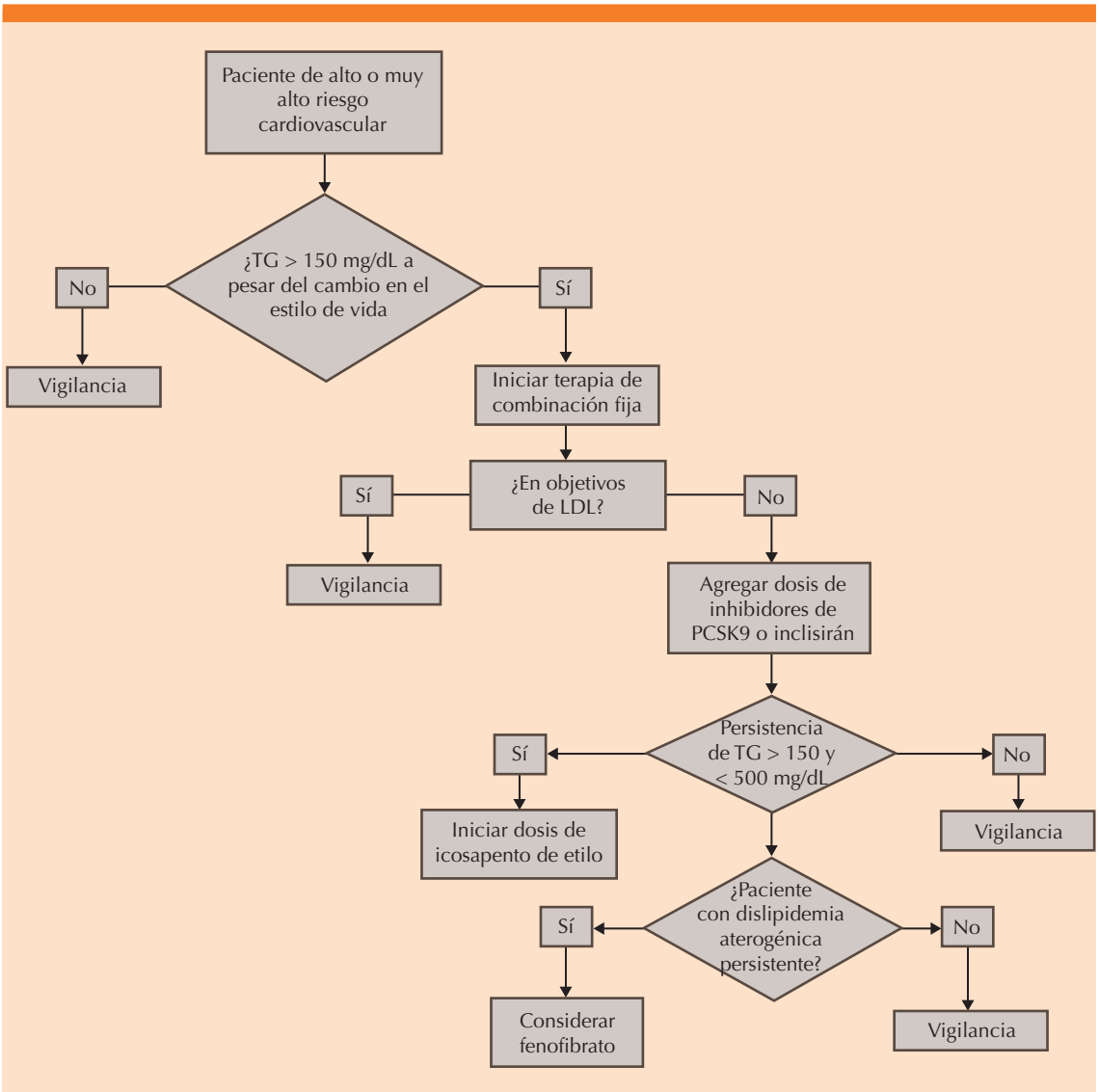

Figura 1. Algoritmo de tratamiento para personas de alto, muy alto y extremadamente alto riesgo vascular con dislipidemia mixta o con elevación de lipoproteínas ricas en triglicéridos. Figura original.[4,39,40]
TG: triglicéridos, DT2: diabetes tipo 2, LDL: lipoproteínas de baja densidad.

inicio temprano de ezetimiba añadida a una estatina de alta intensidad después de un síndrome coronario agudo. Incluyó 11 artículos y 20,291 pacientes. En comparación con el grupo control, la ezetimiba produjo disminuciones adicionales del colesterol LDL a los siete días (DM −19.55 mg/dL; IC95%: −36.46 a −2.63; p = 0.02; I^2 = 91%), al mes (DM −24.67 mg/dL; IC95%: −34.59 a −14.76; p < 0.001; I^2 = 81%) y a los tres meses (DM −18.01 mg/dL; IC95%: −24.11 a −11.90; p < 0.001; I^2 = 92%). El beneficio persistió entre los 10 y 12 meses (DM −16.90 mg/dL; IC95%: −17.67 a −16.12; p < 0.001; I^2 = 0%). La ezetimiba también disminuyó el desenlace compuesto

https://doi.org/10.24245/mim.v42id.11493

de muerte por cualquier causa, síndrome coronario agudo y evento cerebrovascular no fatal (OR 0.89; IC95%: 0.83-0.96; p = 0.002; I^2 = 0%). Asimismo, disminuyó el infarto de miocardio no fatal (OR 0.86; IC95%: 0.79-0.94; p = 0.001; I^2 = 0%) y el evento cerebrovascular no fatal (OR 0.80; IC95%: 0.68-0.94; p = 0.009; I^2 = 0%).[42]

La revisión sistemática con metanálisis de Damarpally y su grupo comparó la monoterapia con estatinas de alta intensidad con la combinación de estatinas de intensidad baja a moderada y ezetimiba en pacientes con síndrome coronario agudo. Incluyó cinco estudios observacionales y 48,668 pacientes. No se observaron diferencias significativas en los eventos cardiovasculares mayores (RR 0.80; IC95%: 0.55-1.17; p = 0.25; I^2 = 87%), el evento cerebrovascular (RR 0.93; IC95%: 0.59-1.47; p = 0.77; I^2 = 62%), el infarto de miocardio (RR 0.97; IC95%: 0.84-1.12; p = 0.69; I^2 = 0%) ni la revascularización (RR 0.63; IC95%: 0.30-1.33; p = 0.23; I^2 = 84%). La monoterapia con estatinas de alta intensidad se asoció con mayor mortalidad por todas las causas (RR 1.32; IC95%: 1.18-1.47; p < 0.0001; I^2 = 24%).[43]

La evidencia disponible sugiere que la combinación fija de estatina y ezetimiba disminuye de manera consistente el infarto de miocardio no fatal. Sin embargo, los resultados en la mortalidad y los desenlaces compuestos varían según el comparador, el diseño del estudio y la dosis de estatina.

Recomendación

- **Incorporar la combinación fija de estatina y ezetimiba al tratamiento del síndrome coronario agudo al alta hospitalaria para alcanzar el objetivo de colesterol LDL y disminuir los eventos cardiovasculares mayores.**

- **Mantener la combinación fija en pacientes con síndrome coronario agudo que alcancen el objetivo terapéutico y toleren el tratamiento. Reevaluar periódicamente la respuesta, la tolerabilidad y el apego.**

Indicación de estatinas y ezetimiba a pacientes con enfermedad renal crónica

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica. Ésta es un factor de riesgo cardiovascular y puede beneficiarse de una disminución más intensiva del colesterol LDL. Sin embargo, persiste la controversia de la eficacia del tratamiento hipolipemiante, especialmente en pacientes en diálisis. En quienes aún no reciben diálisis, los ensayos clínicos respaldan la indicación de estatinas con o sin ezetimiba para disminuir los eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

El estudio **SHARP** (*Study of Heart and Renal Protection*, por sus siglas en inglés) fue un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego. Incluyó a 9270 pacientes con enfermedad renal crónica: 6247 sin diálisis y 3023 con diálisis. Ninguno tenía antecedente de infarto de miocardio o revascularización. El estudio evaluó la eficacia y seguridad de simvastatina 20 mg más ezetimiba 10 mg (n = 4650) en comparación con placebo (n = 4620). La mediana de seguimiento fue de 4.9 años. El tratamiento combinado disminuyó 17% los eventos ateroscleróticos mayores (RR 0.83; IC95%: 0.74-0.94; p = 0.0021). Este desenlace incluyó infarto de miocardio no fatal o muerte coronaria, evento vascular cerebral no hemorrágico y revascularización arterial. También disminuyó 15% los eventos vasculares mayores (RR 0.85; IC95%: 0.77-0.94; p = 0.0012). Este desenlace añadió la muerte cardiaca no coronaria y los eventos cerebrovasculares hemorrágicos a los eventos ateroscleróticos mayores. Asimismo, disminuyeron los eventos vasculares cerebrales no hemorrágicos (RR 0.75; IC95%: 0.60-0.94; p = 0.01), cualquier evento vascular

cerebral (RR 0.72; IC95%: 0.57-0.92; p = 0.0073) y la revascularización arterial (RR 0.79; IC95%: 0.68-0.93; p = 0.0036). No hubo diferencias significativas en los eventos coronarios mayores (RR 0.92; IC95%: 0.76-1.11; p = 0.37), el infarto de miocardio no fatal (RR 0.84; IC95%: 0.66-1.05; p = 0.12) ni la mortalidad coronaria (RR 1.01; IC95%: 0.75-1.35; p = 0.95). La incidencia de cáncer y la mortalidad por cáncer fueron similares en ambos grupos. Tampoco hubo diferencias relevantes en miopatía, rabdomiólisis o elevación de transaminasas. En conjunto, la disminución del colesterol LDL con simvastatina y ezetimiba disminuyó de forma segura los eventos ateroscleróticos mayores en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada.[44]

La revisión sistemática con metanálisis de Lin y colaboradores incluyó siete estudios y 14,016 participantes con enfermedad renal crónica sin diálisis. De ellos, 7,012 recibieron estatina y ezetimiba y 7,004, monoterapia con estatina o placebo. El seguimiento varió entre 6 y 60 meses. En comparación con el grupo control, el tratamiento combinado mejoró el perfil lipídico. Disminuyó el colesterol total (DMP -20.31 mg/dL; IC95%: -26.87 a -13.75; p < 0.001), el colesterol LDL (DMP -17.22 mg/dL; IC95%: -18.93 a −15.51; p < 0.001) y los triglicéridos (DMP −15.08 mg/dL; IC95%: -23.41 a -6.75; p < 0.001). También aumentó el colesterol HDL (DMP 0.92 mg/dL; IC95%: 0.36 a 1.49; p < 0.001). El análisis combinado de mortalidad por cualquier causa y eventos cardiovasculares mayores favoreció el tratamiento combinado, con una disminución relativa de 14% (RR 0.86; IC95%: 0.77 a 0.97; p = 0.01). Esta estimación no permite establecer, por separado, el efecto de cada desenlace. La incidencia de eventos adversos no difirió significativamente entre los grupos (RR 0.88; IC95%: 0.72 a 1.08; p = 0.23).[45]

El metanálisis de Vedamurthy y coautores incluyó 13 ensayos clínicos aleatorizados y 14,393 pacientes con enfermedad renal crónica moderada o avanzada. Los participantes se encontraban en estadios 3 o 4, con una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) mayor de 15 y menor de 60 mL/min/1.73 m², y no recibían diálisis. El estudio evaluó el efecto de las estatinas en la evolución de la enfermedad renal crónica. En comparación con los grupos control, las estatinas atenuaron la disminución anual de la TFGe en 0.26 mL/min/1.73 m² (IC95%: 0.10-0.42; p = 0.0017; I^2 = 92%). Estos resultados indican que las estatinas pueden atenuar la pérdida de función renal en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3 o 4.[46]

El metanálisis en red de Esmeijer y su grupo incluyó 43 artículos y 110,000 pacientes. Comparó distintas estatinas entre sí o con un tratamiento control para evaluar su efecto en el deterioro de la función renal y la proteinuria. En comparación con el control, las estatinas atenuaron la disminución anual de la tasa de filtrado glomerular estimada en 0.61 mL/min/1.73 m² (IC95%: 0.27-0.95; I^2 = 96%). En los 16 estudios con al menos 100 pacientes, la atenuación fue de 0.58 mL/min/1.73 m² (IC95%: 0.23-0.92). Las estatinas también disminuyeron la proteinuria (DME -0.58; IC95%: -0.88 a -0.29).[47]

Un metanálisis en red incluyó 49 ensayos clínicos aleatorizados y 77,826 pacientes con enfermedad renal crónica sin diálisis. Comparó tratamientos hipolipemiantes y evaluó eventos cardiovasculares mayores y desenlaces renales. Estos últimos incluyeron la enfermedad renal terminal y los cambios en la TFGe. En comparación con el control, la combinación de estatina y ezetimiba se asoció con un aumento medio de la TFGe (DM 2.35 mL/min/1.73 m²; IC95%: 0.44-4.26). La estimación favoreció el tratamiento combinado. Sin embargo, no demuestra por sí solo un beneficio en la evolución a enfermedad renal terminal ni en otros desenlaces renales clínicos.[48]

El análisis *post hoc* de IMPROVE-IT mostró que el beneficio de ezetimiba más estatina fue mayor

https://doi.org/10.24245/mim.v42id.11493

en pacientes con deterioro de la función renal. El efecto en el desenlace compuesto de muerte cardiovascular, eventos coronarios mayores o evento cerebrovascular no fatal mostró una interacción significativa con la TFGe (p = 0.04). Las disminuciones relativas del riesgo fueron de 12 y 13% en pacientes con TFGe de 60 y 45 mL/min/1.73 m², respectivamente. El beneficio absoluto también fue mayor con un deterioro renal más avanzado. El número necesario a tratar fue de 12 en los pacientes con TFGe menor de 45 mL/min/1.73 m². Estos hallazgos sugieren que la terapia combinada puede aportar un mayor beneficio clínico en pacientes con enfermedad renal crónica y mayor riesgo cardiovascular.[49]

De acuerdo a la guía KDIGO, en adultos mayores de 50 años con TFGe menor de 60 mL/min/1.73 m² que no reciben diálisis crónica ni trasplante renal (categorías de TFG G3a – G5) se recomienda el tratamiento con una estatina o una combinación de estatina-ezetimiba.[50]

En conjunto, la evidencia respalda la combinación de estatina y ezetimiba en pacientes con enfermedad renal crónica. Esta estrategia permite una disminución temprana e intensiva del colesterol LDL y disminuye los eventos cardiovasculares, en particular el infarto de miocardio no fatal. Su eficacia, seguridad y utilidad en pacientes con alto riesgo cardiovascular la convierten en una opción relevante para el tratamiento contemporáneo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Recomendación

- **Con respecto al riesgo cardiovascular, se recomienda la terapia de combinación fija en pacientes con enfermedad renal crónica que no reciben diálisis, debido a su beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares mayores. Con respecto al riesgo de progresión de la enfermedad renal, la evidencia disponible es insuficiente para establecer que esta combinación retrase la progresión de la enfermedad renal.**

Evidencia de la enfermedad hepática esteatósica asociada con disfunción metabólica

La enfermedad hepática esteatósica asociada con disfunción metabólica (MASLD) es la enfermedad hepática crónica más frecuente en el mundo. Constituye una de las principales manifestaciones hepáticas de la disfunción metabólica sistémica. Se define por la esteatosis hepática y, al menos, un factor de riesgo cardiometabólico: obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia o resistencia a la insulina. Su prevalencia ha aumentado de manera sostenida por el incremento mundial de la obesidad y la diabetes tipo 2. En América Latina, en particular en México, la elevada frecuencia de alteraciones metabólicas ha convertido a la MASLD en una causa importante de enfermedad hepática crónica y cirrosis. Además, su relación con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica confiere a estos pacientes un riesgo cardiovascular elevado.[51,52]

Diagnóstico

El diagnóstico de enfermedad hepática esteatósica asociada con disfunción metabólica requiere demostrar esteatosis hepática y al menos un factor de riesgo cardiometabólico. La esteatosis puede identificarse mediante técnicas de imagen: ecografía o resonancia magnética nuclear.[51] La fibrosis debe evaluarse de forma secuencial. Primero se aplican puntajes no invasivos, como FIB-4. Después se practica la elastografía transitoria controlada por vibración (FibroScan®) cuando esté indicada.[53] La biopsia se reserva para casos con incertidumbre diagnóstica o cuando su resultado pueda modificar el tratamiento.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad hepática esteatósica asociada con disfunción metabólica se basa en cambios intensivos del estilo de vida. Estos incluyen pérdida de peso, alimentación saludable y actividad física regular. También requiere controlar la obesidad, la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial y la dislipidemia.[51] En pacientes seleccionados con esteatohepatitis asociada con disfunción metabólica y fibrosis en estadios F1B a F3, resmetirom ha demostrado favorecer la reversión de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis y mejorar la fibrosis en al menos un estadio sin empeoramiento de la actividad de la enfermedad.[54] La disminución del riesgo cardiovascular sigue siendo un objetivo prioritario del tratamiento integral.[51]

Evidencia de estatinas y ezetimiba en la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica

Una revisión sistemática con metanálisis incluyó 14 estudios y 1,247,503 participantes. Evaluó la eficacia de las estatinas en el tratamiento y el desarrollo de la enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (NAFLD). El tratamiento con estatinas se asoció con una menor probabilidad de padecer NAFLD (OR 0.69; IC95%: 0.57-0.84; p = 0.0002; I^2 = 36%). También disminuyeron las concentraciones de ALT (DMP -27.28; IC95%: -43.06 a -11.51; p = 0.0007; I^2 = 90%), AST (DMP -10.99; IC95%: -18.17 a -3.81; p = 0.003; I^2 = 79%) y GGT (DMP -23.40; IC95%: -31.82 a -14.98; p < 0.00001; I^2 = 21%). En la evaluación histológica, disminuyeron el grado de esteatosis (DME -2.59; IC95%: -4.61 a -0.56; p = 0.01; I^2 = 95%) y el puntaje de actividad de la NAFLD (DMP -1.03; IC95%: -1.33 a -0.74; p < 0.00001; I^2 = 33%). También disminuyó el puntaje necroinflamatorio (DMP -0.19; IC95%: -0.26 a -0.13; p < 0.00001; I^2 = 0%). El efecto en el estadio de fibrosis no fue significativo (DMP 0.07; IC95%: -0.05 a 0.20; p = 0.27; I^2 = 0%).[55]

Una revisión sistemática con metanálisis incluyó cinco estudios y 199 adultos con enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica confirmada por biopsia: tres ensayos clínicos aleatorizados y dos estudios no aleatorizados. En los ensayos clínicos, la ezetimiba disminuyó el puntaje de actividad de la NAFLD (DME –0.30; IC95%: –0.57 a –0.03), pero no produjo una disminución significativa de la esteatosis hepática (DME –0.10; IC95%: –0.53 a 0.32).[56]

Lee y coautores evaluaron retrospectivamente a 114 pacientes con dislipidemia tratados con rosuvastatina y ezetimiba durante seis meses. En la población total, el índice de esteatosis hepática permaneció estable, con valores medios de 36.3 a los tres meses y 36.4 a los seis meses. En el análisis multivariado, el hígado graso detectado mediante ecografía se asoció de forma independiente con una disminución del índice de esteatosis hepática (OR 3.212; IC95%: 1.041-9.913; p = 0.042). La misma asociación se observó con un índice basal ≥ 36 (OR 3.051; IC95%: 1.226-10.001; p = 0.019). En este subgrupo, el valor medio disminuyó de 40.8 al inicio a 39.3 a los tres meses y 39.7 a los seis meses. En conjunto, el tratamiento no modificó el índice de esteatosis hepática en la población total, pero sí se observó una disminución en el subgrupo con hígado graso.[57]

ESSENTIAL fue un ensayo clínico controlado, aleatorizado y abierto. Comparó ezetimiba 10 mg más rosuvastatina 5 mg (n = 34) con rosuvastatina 5 mg en monoterapia (n = 36). El tratamiento duró 24 semanas e incluyó a pacientes con enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (NAFLD). La disminución de la grasa hepática medida por resonancia magnética fue 3.2 puntos porcentuales mayor con el tratamiento combinado (p = 0.020). La grasa hepática disminuyó de 18.1 a 12.3% en el grupo combinado (p < 0.001). Con la monoterapia, disminuyó de 15.0 a 12.4% (p = 0.003). No hubo diferencias entre los grupos en el cambio

https://doi.org/10.24245/mim.v42id.11493

de la fibrosis hepática ($p > 0.05$). El índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura, los triglicéridos, el colesterol LDL y la proteína C reactiva disminuyeron en ambos grupos ($p < 0.05$ en todos los casos).[58]

Estos hallazgos sugieren que la combinación de estatina y ezetimiba puede aportar beneficios metabólicos en pacientes con dislipidemia y enfermedad hepática esteatósica asociada con disfunción metabólica (MASLD). Los efectos se relacionan, principalmente, con la disminución de lipoproteínas aterogénicas y la mejoría de parámetros de grasa hepática. Sin embargo, la evidencia no permite considerarla un tratamiento específico de la enfermedad hepática. Su función principal es cardiovascular, con un posible beneficio hepático complementario.

Recomendación

- **Considerar la combinación de una estatina y ezetimiba para controlar la dislipidemia en pacientes con esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica. La evidencia sugiere un posible beneficio adicional en la grasa hepática, aunque los resultados no son uniformes y la combinación no debe considerarse un tratamiento específico de la enfermedad hepática.**

Recomendación de la terapia de combinación fija y de los inhibidores de PCSK9

FOURIER incluyó a 27,564 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y colesterol LDL ≥ 70 mg/dL pese al tratamiento con estatinas. Los pacientes recibieron evolocumab por vía subcutánea, en dosis de 140 mg cada dos semanas o 420 mg mensuales, o placebo. A las 48 semanas, evolocumab disminuyó 59% el colesterol LDL en comparación con placebo. La mediana pasó de 92 a 30 mg/dL ($p < 0.001$). Evolocumab también disminuyó el desenlace primario compuesto por muerte cardiovascular, infarto de miocardio, evento cerebrovascular, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria (HR 0.85; IC95%: 0.79-0.92; $p < 0.001$).[59]

Farmacoeconomía

En el Reino Unido se estimó la razón de costo-efectividad incremental (comparación entre dos estrategias de tratamiento) con datos del estudio INFORCE. En pacientes con síndrome coronario agudo se comparó el cambio a ezetimiba-simvastatina 10 y 40 mg con la duplicación de la dosis de estatina. En el análisis combinado, el cambio generó un costo incremental de £2,524 por paciente a lo largo de la vida. El beneficio fue de 0.218 años de vida ajustados por calidad (QALY), equivalentes a unos 2.6 meses. El costo-efectividad incremental estimado fue de £11,571/QALY (IC95%: £8,181-£18,600/QALY). Ezetimiba-simvastatina fue rentable en comparación con duplicar la dosis de estatina en todos los estratos de potencia. La razón de costo-efectividad incremental fue de £13,552/QALY en el estrato de baja potencia, £11,930/QALY en el de potencia media y £10,148/QALY en el de alta potencia.[60]

En Estados Unidos se evaluó la rentabilidad de añadir ezetimiba a una estatina en comparación con la monoterapia mediante un modelo basado en reclamaciones vinculadas y registros médicos electrónicos. El escenario base incluyó a pacientes de 35 a 74 años con antecedente de cardiopatía coronaria o evento cerebrovascular y colesterol LDL ≥ 70 mg/dL, y asumió una disminución del 90% en el precio de ezetimiba después del primer año. En este escenario, la comparación entre dos estrategias de tratamiento a lo largo de la vida fue de $9,149/QALY. En pacientes con colesterol LDL ≥ 100 mg/dL, fue de $839/QALY. En pacientes con diabetes y colesterol LDL ≥ 70 mg/dL, fue de $560/QALY.[61]

En Portugal se evaluó la rentabilidad de añadir ezetimiba 10 mg (EZ10) a atorvastatina 10 o 20 mg (A10/20) frente a cambiar a rosuvastatina 10 o 20 mg (R10/20). Se utilizó la cohorte DYSIS (*Dyslipidemia International Study*, por sus siglas en inglés). Los QALY estimados a lo largo de la vida fueron 8.70 con A10/20, 8.81 con R10/20 y 8.93 con A10/20 + EZ10. Los costos sanitarios totales fueron de 11,131, 14,511 y 16,571 euros, respectivamente. La comparación entre dos estrategias de tratamiento de añadir ezetimiba en comparación con cambiar a rosuvastatina fue de 16,465 euros/QALY. Con un umbral portugués de disposición a pagar de 30,000 euros/QALY, añadir ezetimiba resultó una estrategia costo-efectiva.[62]

En China se utilizó una cohorte hipotética de 1,000 pacientes por grupo en prevención cardiovascular secundaria, cuyo colesterol LDL no estaba adecuadamente controlado con una estatina en dosis moderada. Se comparó rosuvastatina 20 mg con ezetimiba 10 mg más rosuvastatina 10 mg. El tratamiento combinado tuvo un costo anual aproximado de 9,037.40 yuanes en comparación con 7,194.15 yuanes con rosuvastatina en dosis alta. Después de una simulación de 20 años, el costo y la efectividad acumulados fueron de 68,322.18 yuanes y 6.63 años de vida ajustados por calidad por persona con rosuvastatina en dosis alta. Con el tratamiento combinado fueron de 84,780.69 yuanes y 6.98 años de vida ajustados por calidad por persona. La razón de costo-efectividad incremental del tratamiento combinado fue de 47,102.99 yuanes por años de vida ajustado por calidad ganado. Este valor no superó el producto interno bruto per cápita de 59,660 yuanes por años de vida ajustados por calidad. Por tanto, ezetimiba más rosuvastatina en dosis moderada fue costo-efectiva en comparación con rosuvastatina en dosis alta.[63]

La evidencia procedente de modelos de costo-efectividad en distintos sistemas de salud muestra de forma consistente que añadir ezetimiba a una estatina de intensidad moderada aporta más años de vida ajustados por calidad que intensificar la estatina a dosis altas. Aun cuando el costo inicial es mayor, la disminución de los eventos cardiovasculares y de los costos asociados mantiene esta estrategia dentro de los umbrales de costo-efectividad aceptados internacionalmente.

Si bien estos análisis provienen de distintos sistemas de salud, la consistencia de los resultados permite considerar su aplicabilidad al sistema de salud mexicano, caracterizado por una alta carga de enfermedad cardiovascular y limitaciones en recursos.

Recomendación

- **Considerar la combinación de ezetimiba y una estatina de intensidad moderada cuando se requiera una disminución adicional del colesterol LDL. Los modelos farmacoeconómicos sugieren que, en poblaciones seleccionadas y bajo los supuestos de cada sistema de salud, esta estrategia puede ser costo-efectiva y aportar más años de vida ajustados por calidad que la monoterapia con estatina, la duplicación de su dosis o el cambio a una estatina de mayor intensidad.**

Registro Mexicano de Enfermedades Cardiovasculares (REMECAR). Evidencias en la vida real

Para complementar la evidencia procedente de ensayos clínicos y modelos de costo-efectividad, el registro REMECAR aportó información de la práctica clínica en México. Incluyó a 7,058 pacientes mexicanos con diagnóstico conocido de dislipidemia, evaluados durante su primera consulta en centros especializados de atención cardiometabólica.[64]

- Las mujeres tuvieron concentraciones de colesterol LDL más elevadas en compara-

https://doi.org/10.24245/mim.v42id.11493

ción con los hombres (119 ± 43.1 *vs* 108 ± 43.4 mg/dL).

- Las concentraciones de colesterol LDL fueron mayores en los grupos de menor edad que en los adultos de 60 años o más.
- Las concentraciones más altas de colesterol LDL (129.7 ± 42.9 mg/dL) se encontraron entre las edades de 50 y 59 años con una disminución de las concentraciones de LDL a partir de los 60 años (117.7 ± 43.9 mg/dL).
- En el conjunto de la cohorte, 47.5% (n = 3,350) no seguía algún tratamiento hipolipemiante establecido.
- El tratamiento hipolipemiante se indicó 10% más en los hombres que en las mujeres.

Respecto de las metas de tratamiento se demostró lo siguiente:[64]

- Hasta 20.6% de los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica alcanzaron el objetivo recomendado de colesterol LDL de ≤ 55 mg/dL.
- En los pacientes sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica, solo un tercio (33.7%) alcanzó el objetivo de prevención primaria (≤ 100 mg/dL).
- Se alcanzó el objetivo en 14.3% de los pacientes de alto riesgo (≤ 70 mg/dL) y en 13.8% de los de muy alto riesgo (≤ 55 mg/dL).

El estudio calculó el beneficio cardiovascular potencial de la disminución del colesterol LDL utilizando el modelo LIFE-CVD, expresado en años libres de enfermedad cardiovascular.[64]

- Si la población lograra una disminución de 1 mmol/L en el colesterol LDL (38.6 mg/dL), esto se traduciría en una ganancia media de 1.04 ± 0.33 años de vida libre de enfermedad cardiovascular.
- El beneficio a lo largo de la vida fue mayor en las mujeres en comparación con los hombres (1.17 ± 0.3 años frente a 0.825 ± 0.33; $p < 0.001$), especialmente a edades más tempranas. Las mujeres de entre 50 y 59 años obtuvieron el mayor beneficio (1.13 ± 0.33 años).

El modelo se aplicó a pacientes mayores de 40 años sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica ni otras comorbilidades (diabetes, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular).

El registro demostró que las mujeres más jóvenes tienen concentraciones de lípidos más elevadas y un menor porcentaje de uso de tratamientos de larga duración; sin embargo, son las que muestran el mayor beneficio previsto de la mejora de los lípidos.

El seguimiento sistemático no se lleva a cabo de forma rutinaria en la atención primaria, lo que provoca un retraso en los tratamientos adecuados.

Las estrategias individualizadas para mejorar el control de los lípidos en la prevención primaria son esenciales para minimizar la exposición a largo plazo, el inicio y la evolución de la aterosclerosis, sobre todo en regiones donde los factores socioeconómicos pueden influir en el acceso y el apego a tratamientos farmacológicos más potentes.

CONCLUSIONES

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica sigue siendo una causa principal de morbilidad

y mortalidad en un contexto de creciente exposición a factores de riesgo cardiometabólico y control insuficiente del colesterol LDL. La evidencia revisada respalda una disminución temprana, intensiva y sostenida del colesterol LDL, con objetivos definidos según el riesgo cardiovascular individual. Cuando la monoterapia con estatinas no permite alcanzar el objetivo terapéutico, la adición de ezetimiba proporciona una disminución adicional del colesterol LDL y aumenta la proporción de pacientes que alcanzan la meta. En personas con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, en particular después de un síndrome coronario agudo, esta estrategia se asocia con una disminución de los eventos cardiovasculares mayores sin diferencias en eventos adversos generales; ni eventos severos no relacionados con el fármaco. Los estudios de imagen sugieren que la intensificación del tratamiento hipolipemiante puede detener el avance de la aterosclerosis y favorecer la regresión de la placa, aunque sus efectos no son uniformes en todos sus componentes. La combinación de estatina y ezetimiba también constituye una opción terapéutica en pacientes con enfermedad renal crónica que no reciben diálisis. En la enfermedad hepática esteatósica asociada con disfunción metabólica, su indicación debe orientarse al control de la dislipidemia y no considerarse un tratamiento específico de la enfermedad hepática. Los modelos farmacoeconómicos indican que esta estrategia puede ser costo-efectiva en poblaciones seleccionadas, de acuerdo con los supuestos de cada sistema de salud. En México, la elevada proporción de pacientes sin tratamiento o fuera de los objetivos de colesterol LDL subraya la necesidad de fortalecer la detección oportuna, la intensificación individualizada y el seguimiento sistemático.

Debido al carácter narrativo de la revisión y a la ausencia de un método formal de gradación, estas recomendaciones deben interpretarse como la valoración consensuada del panel a partir de la evidencia seleccionada. Las recomendaciones se resumen en el **Cuadro 3**.

DECLARACIONES

Agradecimientos: Se agradece la participación de las siguientes sociedades médicas:

- Sociedad Mexicana de Cardiología
- American College of Cardiology Capítulo México
- Asociación Nacional de Cardiólogos de México
- Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología
- Asociación Latinoamericana de Médicos Generales y Familiares

Agradecemos a la empresa Paracelsus por el apoyo metodológico para la redacción del artículo y a Adium México por la aportación de los recursos económicos para llevar a cabo la logística de este proyecto.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración del uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

https://doi.org/10.24245/mim.v42id.11493

Cuadro 3. Recomendaciones clave

Situación clínica	Recomendación
Diagnóstico inicial	El abordaje terapéutico temprano de la dislipidemia es esencial, debido a que la menor exposición a las concentraciones de colesterol LDL debido a que una menor exposición acumulada al colesterol LDL, junto con el control de la presión arterial, la disminución de peso, los cambios en el estilo de vida, el control de la glucosa y la evaluación del daño renal crónico, son cruciales para la prevención cardiovascular.
Eventos cardiovasculares	La terapia de combinación fija en sujetos que logran objetivos terapéuticos deberá mantenerse a largo plazo para mantener el beneficio sostenido en la disminución de eventos cardiovasculares
Aterosclerosis	Establecer objetivos intensivos y sostenidos de disminución de colesterol LDL en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, debido a que la magnitud y duración de la disminución de colesterol LDL pueden contribuir a la estabilización y regresión de la placa aterosclerótica.
Hipertrigliceridemia	Para el control del riesgo residual lipídico en la dislipidemia aterogénica, además de la terapia de combinación dirigida a alcanzar los objetivos de colesterol LDL, considerar la adición de icosapento de etilo —junto con dieta y ejercicio— en presencia de concentraciones elevadas de triglicéridos (mayores a 150 mg/dL) y ante enfermedad cardiovascular establecida. En sujetos con diabetes tipo 2, fenofibrato para lograr objetivos terapéuticos del colesterol no HDL en concordancia con la guía mexicana de práctica clínica en dislipidemia y aterosclerosis
Síndrome coronario agudo	Se recomienda el inicio temprano de la terapia de combinación fija estatina-ezetimeba para lograr reducciones y objetivos de Colesterol LDL y así lograr mayor disminución de eventos cardiovasculares mayores.
Enfermedad renal crónica	Se recomienda la terapia de combinación fija en pacientes con enfermedad renal crónica que no reciben diálisis y presentan alto riesgo cardiovascular, debido a su beneficio en la disminución de eventos cardiovasculares mayores.
Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica	Considerar la terapia de combinación fija de estatina con ezetimiba en pacientes con MASLD para control metabólico de la dislipidemia y mejoría de parámetros de grasa hepática

REFERENCIAS

1. Lindstrom M, DeCleene N, Dorsey H, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaboration, 1990-2021. JACC 2022; 80 (25): 2372-425. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.001
2. INEGI. Estadísticas de Defunciones Registradas 2024. Comunicado de prensa núm. 142/25. 10 de noviembre de 2025. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2025/edr/EDR2024-def_RR.pdf
3. Pavía-López AA. 2023. Lípidos y ateroesclerosis. Editorial Alfil.
4. Pavía-López AA, Alcocer-Gamba MA, Ruiz-Gastelum ED, Mayorga-Butrón JL, et al. Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Arch Cardiol Mex 2022; 92 (Supl): 1-62. https://doi.org/10.24875/ACM.M22000081
5. Chong B, Jayabaskaran J, Jauhari SM, Chia J, et al. The Global Syndemic of Modifiable Cardiovascular Risk Factors Projected From 2025 to 2050. J Am Coll Cardiol 2025; 86 (3): 165-177. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.04.061
6. Magnussen C, Alegre-Diaz J, Al-Nasser LA, Amouyel P, ***et al.*** Global Effect of Cardiovascular Risk Factors on Lifetime Estimates. N Engl J Med 2025; 393 (2): 125-138. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2415879
7. Rojas-Martínez R. Detección, diagnóstico previo y tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles en adultos mexicanos. Ensanut 2022. Salud Publica Mex 2023; 65 (supl 1): S153-S162. https://doi.org/10.21149/14726
8. Barquera S, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solís C, Rodríguez-Ramírez S, et al. Obesidad en adultos. Salud Publica Mex 2024; 66: 414-424. https://doi.org/10.21149/15863
9. Reyes-García A, Basto-Abreu A, Reyes-Sánchez F, Stern D, et al. Prevalencia de diabetes y control glucémico en México, Ensanut 2021-2024. Salud Publica Mex 2025; 67: 622-632. https://doi.org/10.21149/17286

10. Alegre-Díaz J, Herrington W, López-Cervantes M, Gnatiuc L, et al. Diabetes and Cause-Specific Mortality in Mexico City. N Engl J Med 2016; 375 (20): 1961-1971. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605368
11. Campos-Nonato I, Monterrubio-Flores E, Ramírez-Villalobos D, Arias-Mendoza MA, et al. Hipertensión arterial en adultos y brechas de atención a nivel nacional y estatal, Ensanut 2021-2024. Salud Publica Mex 2025; 67: 633-643. https://doi.org/10.21149/17102
12. Palomo-Piñón S, Antonio-Villa NE, García-Cortés LR, Moreno-Noguez M, ***et al.*** Patients Living With Arterial Hypertension in Mexico: First Insights of The Mexican Registry of Arterial Hypertension (RIHTA Study). Am J Hypertens 2024; 37 (7): 503-513. https://doi.org/10.1093/ajh/hpae024
13. Flores-Luna L, Rojas-Martínez R, Escamilla-Núñez C, Castro-Porras L, ***et al.*** Prevalencia de factores de riesgo cardiometabólico en México, Ensanut 2021. Salud Publica Mex 2025; 67 (6): 644-657. https://doi.org/10.21149/17277
14. Machuca-Loeza MG, Fernández-Hernández JP, Gutiérrez-Galván MX, Borrayo-Sánchez G, ***et al.*** Dislipidemia en pacientes con alto riesgo cardiovascular. Resultados iniciales del estudio REMEXDIS-IMSS. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2024; 62 (3): 1-7. https://doi.org/10.5281/zenodo.10998739
15. Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: Recent developments. Cell 2022; 185 (10): 1630-1645. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.004
16. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2020 Jun 21;41(24):2313-2330. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962. PMID: 32052833; PMCID: PMC7308544.
17. Boada-Romero E, Martinez J, Heckmann BL, Green DR. The clearance of dead cells by efferocytosis. Nat Rev Mol Cell Biol. 2020 Jul;21(7):398-414. https://doi.org/10.1038/s41580-020-0232-1. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32251387; PMCID: PMC7392086.
18. Adkar SS, Leeper NJ. Efferocytosis in atherosclerosis. Nat Rev Cardiol. 2024 Nov;21(11):762-779. https://doi.org/10.1038/s41569-024-01037-7. Epub 2024 May 15. PMID: 38750215.
19. Holmes, M.V., Ala-Korpela, M. What is 'LDL cholesterol'?. Nat Rev Cardiol 16, 197–198 (2019). https://doi.org/10.1038/s41569-019-0157-6
20. Schunkert H, Natarajan P, Samani N. The Inherited Basis of Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2026;394:576-87. https://doi.org/10.1056/NEJMra2405153
21. Arvanitis M, Lowenstein CJ. Dyslipidemia. Ann Intern Med. 2023 Jun;176(6):ITC81-ITC96. https://doi.org/10.7326/AITC202306200. Epub 2023 Jun 13. PMID: 37307585.
22. Pavía-López AA, Cruz-Bautista I, Contreras-Omaña R, Garnica-Cuéllar JC, et al. Consenso de la Sociedad Mexicana de Cardiología con respecto a las lipoproteínas ricas en triglicéridos, metabolismo, diagnóstico, riesgo cardiovascular e hígado graso asociado con disfunción metabólica. Med Int Méx 2025; 41 (3): 169-197.
23. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. Vasc Health Risk Manag. 2012;8:415-27. https://doi.org/10.2147/VHRM.S33664. Epub 2012 Jul 3. PMID: 22910633; PMCID: PMC3402055.
24. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, Benn M, Binder CJ, Catapano AL, De Backer GG, Delgado V, Fabin N, Ference BA, Graham IM, Landmesser U, Laufs U, Mihaylova B, Nordestgaard BG, Richter DJ, Sabatine MS; ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2025 Nov 7;46(42):4359-4378. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190. Erratum in: Eur Heart J. 2026 Feb 11;47(6):697. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf1036. PMID: 40878289.
25. Blumenthal R, Morris P, Gaudino M, Johnson H, et al. 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, JACC 2026; 87 (19): 2624-2757. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.11.016
26. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015 Jun 18;372(25):2387-97. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26039521.
27. Mahmoud A, Mohamed Salamah H, Rezq H, Al-Mohtasib Y, et al. Ezetimibe plus statin combination versus double-dose statin in patients with dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease risk: a comprehensive systematic review and meta-analysis of 47 randomized controlled trials. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2025; 38 (4): 474-83. https://doi.org/10.1080/08998280.2025.2487966. PMID: 40557229; PMCID: PMC12184127.
28. Banach M, Jaiswal V, Ang SP, Sawhney A, et al. Impact of Lipid-Lowering Combination Therapy with statins and ezetimibe vs statin monotherapy on the reduction of cardiovascular outcomes: a meta-analysis. Mayo Clin Proc 2025; 100 (12): 2152-2171. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2025.01.018. Epub 2025 Mar 23. Erratum in: Mayo Clin Proc. 2025 Dec;100(12):2279. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2025.10.011. PMID: 40126455
29. de Oliveira Almeida G, Balieiro C, Bertoli ED, Moreira MEL, et al. Cardiovascular benefits of statin plus ezetimibe combination therapy versus statin monotherapy in acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. Coron Artery Dis 2025; 36 (1): 9-17. https://

https://doi.org/10.24245/mim.v42id.11493

doi.org/10.1097/MCA.0000000000001407. Epub 2024 Sep 6. PMID: 39235900

30. Deng CJ, Yan J, Zheng YY, Wu TT, et al. Effectiveness of lipid-lowering therapy on mortality and major adverse cardiovascular event outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open 2023; 13 (11): e070827. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-070827. PMID: 37967998; PMCID: PMC10660972
31. Leosdottir M, Schubert J, Brandts J, Gustafsson S, et al. Early Ezetimibe Initiation After Myocardial Infarction Protects Against Later Cardiovascular Outcomes in the SWEDEHEART Registry. J Am Coll Cardiol. 2025 Apr 22;85(15):1550-1564. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.02.007. PMID: 40240093.
32. Banach M, Reiner Ž, Surma S, Bajraktari G, et al. 2024 Recommendations on the Optimal Use of Lipid-Lowering Therapy in Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Following Acute Coronary Syndromes: A Position Paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). Drugs 2024; 84 (12): 1541-1577. https://doi.org/10.1007/s40265-024-02105-5. Epub 2024 Nov 4. PMID: 39497020; PMCID: PMC11652584
33. Cesaro A, Acerbo V, Indolfi C, Filardi PP, et al. The clinical relevance of the reversal of coronary atherosclerotic plaque. Eur J Intern Med 2024; 129: 16-24. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2024.08.010. Epub 2024 Aug 19. PMID: 39164156.
34. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, et al; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291 (9): 1071-80. https://doi.org/10.1001/jama.291.9.1071. PMID: 14996776
35. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA. 2006 Apr 5;295(13):1556-65. https://doi.org/10.1001/jama.295.13.jpc60002. Epub 2006 Mar 13. PMID: 16533939.
36. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. N Engl J Med. 2011 Dec 1;365(22):2078-87. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110874. Epub 2011 Nov 15. PMID: 22085316.
37. Chai B, Shen Y, Li Y, Wang X. Meta-analysis and trial sequential analysis of ezetimibe for coronary atherosclerotic plaque compositions. Front Pharmacol. 2023 Mar 27;14:1166762. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1166762. PMID: 37050908; PMCID: PMC10084938.
38. Zhang YJ, Xu M, Duan JQ, Wang DJ, Han SL. Effect of ezetimibe-statin combination therapy vs. statin monotherapy on coronary atheroma phenotype and lumen stenosis in patients with coronary artery disease: a meta-analysis and trial sequential analysis. Front Pharmacol. 2024 May 13;15:1343582. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1343582. PMID: 38803434; PMCID: PMC11128550.
39. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Averna M, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2021 Dec 14;42(47):4791-4806. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab551. PMID: 34472586; PMCID: PMC8670783.
40. Averna M, Banach M, Bruckert E, Drexel H, Farnier M, Gaita D, et al. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. Atherosclerosis 2021; 325: 99-109. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.039. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33892925.
41. Zhan S, Tang M, Liu F, Xia P, et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. Cochrane Database Syst Rev 2018; 11 (11): CD012502. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012502.pub2. PMID: 30480766; PMCID: PMC6516816
42. Mahajan K, Nagendra L, Dhall A, Dutta D. Impact of early initiation of ezetimibe in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med 2024; 124: 99-107. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2024.02.004. Epub 2024 Feb 9. PMID: 38336550
43. Damarpally N, Sinha T, Maricela Nunez M, Guntha M, et al. Comparison of effectiveness of high dose statin monotherapy with combination of statin and ezetimibe to prevent cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus 2024; 16 (3): e55922.https://doi.org/10.7759/cureus.55922. PMID: 38601367; PMCID: PMC11004506
44. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011; 377 (9784): 2181-92. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3. Epub 2011 Jun 12. PMID: 21663949; PMCID: PMC3145073
45. Lin YC, Lai TS, Wu HY, Chou YH, et al. Effects and Safety of Statin and Ezetimibe Combination Therapy in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Pharmacol Ther 2020; 108 (4): 833-843. https://doi.org/10.1002/cpt.1859. Epub 2020 May 13. PMID: 32320058
46. Vedamurthy D, Sagheer U, Tyagi M, Maki KC, et al. Meta-analysis of the impact of statins on change in renal function in patients with moderate or severe chronic kidney disease. J Clin Lipidol 2025; 19 (6): 1575-85. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2025.09.014. Epub 2025 Sep 17. PMID: 41102113

47. Esmeijer K, Dekkers OM, de Fijter JW, Dekker FW, et al. Effect of different types of statins on kidney function decline and proteinuria: a network meta-analysis. Sci Rep 2019; 9 (1): 16632. https://doi.org/10.1038/s41598-019-53064-x. PMID: 31719617; PMCID: PMC6851118

48. Lin YC, Lai TS, Chen YT, Chou YH, et al. Comparative efficacy and choice of lipid-lowering drugs for cardiovascular and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. J Formos Med Assoc 2025; 124 (11): 1056-1064. https://doi.org/10.1016/j.jfma.2024.09.037. Epub 2024 Oct 10. PMID: 39389802

49. Stanifer JW, Charytan DM, White J, Lokhnygina Y, et al. Benefit of Ezetimibe Added to Simvastatin in Reduced Kidney Function. J Am Soc Nephrol 2017; 28 (10): 3034-33. https://doi.org/10.1681/ASN.2016090957. Epub 2017 May 15. PMID: 28507057; PMCID: PMC5619955

50. Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. Kidney Int 2014; 85 (6): 1303-9. https://doi.org/10.1038/ki.2014.31. Epub 2014 Feb 19. PMID: 24552851

51. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Executive Summary. Diabetologia 2024; 67 (11): 2375-2392. https://doi.org/10.1007/s00125-024-06196-3

52. Gonzalez-Chagolla A, Olivas-Martinez A, Ruiz-Manriquez J, Servín-Rojas M, et al. Cirrhosis etiology trends in developing countries: Transition from infectious to metabolic conditions. Report from a multicentric cohort in central Mexico. Lancet Reg Health Am 2021. https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100151. PMID: 36777654; PMCID: PMC9904121

53. Olveira A, Crespo J, Ibañez-Samaniego L, Gallego-Durán R, et al. Defining noninvasive criteria for indicating drug therapy in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in clinical practice. Clin Gastroenterol Hepatol 2026; 24 (4): 1044-54. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2025.08.023. Epub 2025 Sep 2. PMID: 40907848

54. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. N Engl J Med 2024; 390 (6): 497-509. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309000. PMID: 38324483

55. Fatima K, Moeed A, Waqar E, Atif AR, et al. Efficacy of statins in treatment and development of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2022; 46 (4): 101816. https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101816. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34607067

56. Lee HY, Jun DW, Kim HJ, Oh H, et al. Ezetimibe decreased nonalcoholic fatty liver disease activity score but not hepatic steatosis. Korean J Intern Med 2019; 34 (2): 296-304. https://doi.org/10.3904/kjim.2017.194. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29551054; PMCID: PMC6406097

57. Lee WD, Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. Combined use of rosuvastatin and ezetimibe improves hepatic steatosis in patients with dyslipidemia. Eur J Gastroenterol Hepatol 2020; 32 (12): 1538-644. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001665. PMID: 31895906

58. Cho Y, Rhee H, Kim YE, Lee M, et al. Ezetimibe combination therapy with statin for non-alcoholic fatty liver disease: an open-label randomized controlled trial (ESSENTIAL study). BMC Med 2022; 20 (1): 93. https://doi.org/10.1186/s12916-022-02288-2. PMID: 35307033; PMCID: PMC8935785

59. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017; 376 (18): 1713-22. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28304224

60. Reckless J, Davies G, Tunceli K, Hu XH, Brudi P. Projected cost-effectiveness of ezetimibe/simvastatin compared with doubling the statin dose in the United Kingdom: findings from the INFORCE study. Value Health. 2010 Sep-Oct;13(6):726-34. https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2010.00742.x. Epub 2010 Jun 7. PMID: 20561328

61. Davies GM, Vyas A, Baxter CA. Economic evaluation of ezetimibe treatment in combination with statin therapy in the United States. J Med Econ 2017; 20 (7): 723-31. https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1320559. Epub 2017 May 15. PMID: 28426345

62. Laires PA, Ejzykowicz F, Hsu TY, Ambegaonkar B, et al. Cost-effectiveness of adding ezetimibe to atorvastatin vs switching to rosuvastatin therapy in Portugal. J Med Econ 2015; 18 (8): 565-72. https://doi.org/10.3111/13696998.2015.1031794. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25788039

63. Yang H, Li N, Zhou Y, Xiao Z, et al. Cost-effectiveness analysis of ezetimibe as the add-on treatment to moderate-dose rosuvastatin versus high-dose rosuvastatin in the secondary prevention of cardiovascular diseases in China: A Markov Model Analysis. Drug Des Devel Ther 2020; 14: 157-65. https://doi.org/10.2147/DDDT.S213968. PMID: 32021100; PMCID: PMC6969683

64. De Los Ríos Ibarra MO, Leiva Pons JL, Rodríguez Reyes H, Farjat-Ruiz JI, et al. Evaluation of lipid levels and lipid lowering therapy by age and sex in dyslipidemic Mexican population. Eur J Prev Cardiol 2025: zwaf425 https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaf425. Epub ahead of print. PMID: 40650621

65. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. J Am Coll Cardiol 2015; 66 (5): 495-507. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.065. PMID: 26227186

https://doi.org/10.24245/mim.v42id.11493