



SOCIEDAD  
COLOMBIANA  
DE CARDIOLOGÍA Y  
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

# Revista Colombiana de Cardiología

[www.elsevier.es/revcolcar](http://www.elsevier.es/revcolcar)



## PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

# Inhibidores de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9: una alternativa de manejo para las dislipidemias

Beatriz Wills-Sanín, Alejandra Rincón, Ana Cristina Montenegro  
y Andrés F. Buitrago-Sandoval\*

*Departamento de Medicina Interna, Cardiología y Epidemiología, Fundación Santa Fé de Bogotá, Bogotá, Colombia*

Recibido el 14 de abril de 2016; aceptado el 7 de noviembre de 2016

### PALABRAS CLAVE

Hipercolesterolemia;  
Farmacología;  
Colesterol de las LDL;  
Anticuerpos

### KEYWORDS

Hypercholesterolemia;  
Pharmacology;  
LDL cholesterol;  
Antibodies

**Resumen** Las guías de la práctica clínica internacionales recomiendan a las estatinas como la terapia de elección para el manejo de la dislipidemia. No obstante, pese a la evidencia acerca de la importancia del manejo de esta condición, existe un porcentaje significativo de los adultos que no logran las metas en los lípidos con las estatinas. Lo anterior ha estimulado el desarrollo de anticuerpos monoclonales que inactivan la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9. Estos medicamentos han sido aprobados como adyuvantes a la dieta y a las dosis máximas toleradas de la estatina para la hipercolesterolemia familiar o la aterosclerosis clínica en pacientes que requieren disminución adicional de las lipoproteínas de baja densidad. En este artículo revisaremos la evidencia actual acerca de los anticuerpos anti-paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 con el objetivo de optimizar el tratamiento clínico de nuestros pacientes.

© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: an alternative for treating dyslipidemias

**Abstract** International clinical practice guidelines recommend statins as the treatment of choice for managing dyslipidemias. However, despite evidence regarding the importance of controlling this condition, there is a significant percentage of adults who do not meet their target lipids with statins. This has stimulated the development of monoclonal antibodies that inhibit the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. These drugs have been approved as

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [abuitrag@uniandes.edu.co](mailto:abuitrag@uniandes.edu.co) (A.F. Buitrago-Sandoval).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.11.002>

0120-5633/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Wills-Sanín B, et al. Inhibidores de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9: una alternativa de manejo para las dislipidemias. Rev Colomb Cardiol. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.11.002>

adjuvants for the diet and the maximum tolerated statin dosage in familial hypercholesterolemia or clinical atherosclerosis in patients requiring an additional reduction of low-density lipoproteins. This article reviews current evidence regarding antibodies against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 with the goal of optimising clinical treatment of our patients. © 2016 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares debido a la aterosclerosis y la trombosis son la causa más importante de la mortalidad prematura y la pérdida de años de vida por discapacidad a nivel mundial. Las principales entidades son: la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica. Las causas de estas condiciones son multifactoriales y algunos de estos factores son modificables como: la hipertensión, la diabetes y la dislipidemia<sup>1</sup>. Los niveles altos de lipoproteínas de baja densidad han sido consistentemente asociados con el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares, por lo tanto, la optimización del perfil lipídico es una herramienta fundamental para disminuir la incidencia de eventos coronarios. Por ejemplo: una reducción de 40 mg/dL de las lipoproteínas de baja densidad se traduce en una disminución de eventos coronarios del 40%<sup>2</sup>.

Las guías de la prácticas clínicas internacionales recomiendan a las estatinas como la terapia de elección para el manejo de la dislipidemia<sup>2-5</sup>. Sin embargo, pese a la evidencia contundente acerca de la importancia del manejo de esta condición, existe un porcentaje significativo de adultos que no logran metas en los lípidos con las estatinas.

En el año 2003 Seidah y Cols., identificaron el noveno miembro de la familia de las paraproteínas convertasas, este descubrimiento permitió entender al rol de la paraproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 en la regulación del metabolismo del colesterol. Inicialmente se reconocieron dos mutaciones con ganancia de función en el gen de la paraproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 en dos familias francesas con el diagnóstico clínico de hipercolesterolemia autosómica dominante sin mutación previamente establecida. Posteriormente, distintos estudios genéticos determinaron que las mutaciones con pérdida de función y polimorfismos de la paraproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 se asociaban con la disminución de las concentraciones plasmáticas de las lipoproteínas de baja densidad. Las primeras mutaciones identificadas con la pérdida de la función de la paraproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 se describieron en el año 2005 y fueron la Y142x y la C679X. Lo anterior ha estimulado el desarrollo de los tratamientos alternativos, incluyendo los anticuerpos monoclonales que inactivan la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9. Tanto la agencia para la administración de drogas y alimentos de Estados Unidos y la agencia europea de medicamentos aprobaron en el año 2015 los dos anticuerpos monoclonales como

adjuvantes a la dieta y a las dosis máximas toleradas de la estatina para la hipercolesterolemia familiar o aterosclerosis clínica en pacientes que requieren disminución adicional de las lipoproteínas de baja densidad<sup>6,7</sup>. Actualmente, estos medicamentos están sometidos a evaluación en Colombia por el instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos. En este artículo realizaremos un estado del arte con la evidencia actual acerca del mecanismo de acción de los anticuerpos de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9, la evidencia clínica y las indicaciones actuales con el objetivo de optimizar el tratamiento clínico de los pacientes con dislipidemias.

## Mecanismo de acción

La paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana está localizada en el cromosoma 1p32.3 que codifica una glicoproteína inactiva de 692 aminoácidos. La paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 se expresa en varios órganos, en particular en: el hígado, el intestino y el riñón. Inicialmente, la glicoproteína inactiva (preparaproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) es clivada y posteriormente, en el retículo endoplasmático se convierte en paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9. Una vez sale del retículo endoplasmático, la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 atraviesa una última modificación en donde su dominio c-Terminal es alterado para poder ser secretada<sup>7,8</sup>.

La principal función de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 es la degradación del receptor de las lipoproteínas de baja densidad. Una vez es secretado, la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 se une directamente con el receptor de las lipoproteínas de baja densidad en el hígado o ingresa a la circulación sistémica. El complejo de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9/receptor de las lipoproteínas de baja densidad es internalizado dentro de un lisosoma para ser degradado. La presencia de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9, entonces, tiene como resultado final un aumento en la degradación del receptor de las lipoproteínas de baja densidad produciendo un menor número de receptores en la superficie de la célula (fig. 1). El aumento de la concentración de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 en el plasma produce un incremento en la concentración total de las lipoproteínas de baja densidad ya que la recaptación de este último se encuentra reducida por el bajo

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8676263>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8676263>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)