

# INFORME SOBRE ETANERCEPT (ENBREL®)

## INTRODUCCIÓN: EL PAPEL DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF) EN EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE.-

La **artritis reumatoide** es una enfermedad **inflamatoria** de causa desconocida y posiblemente multifactorial, **crónica** y **progresiva**. Desde un punto de vista histológico, la membrana sinovial se transforma en un tejido muy vascularizado denominado **pannus**. La expansión del **pannus** junto con la invasión subsiguiente de células involucradas en el proceso inflamatorio trae como consecuencia la destrucción del cartílago. Las erosiones de los cartílagos carpianos se aprecian por técnicas de resonancia magnética en el 45% de los pacientes a los 4 meses de la manifestación de los primeros síntomas; y estas erosiones están presentes en aproximadamente el 75% de los pacientes a los dos años de los primeros síntomas.

La artritis reumatoide es el resultado de una respuesta inflamatoria errónea, por exagerada, en la cual el **Factor de Necrosis Tumoral (TNF)** juega un papel esencial.

**TNF $\alpha$**  es una **citoquina pro-inflamatoria** sintetizada principalmente por monocitos y macrófagos activados, que tiene un amplio espectro de actividades biológicas: vasodilatación,  $\uparrow$  de la permeabilidad vascular, y activación plaquetaria.

El precursor del TNF $\alpha$  es una proteína transmembrana con un peso molecular de 26kilodaltons y que tiene 233 aminoácidos. La fractura de esta proteína libera un monómero de **157 aminoácidos** que es **TNF farmacológicamente activo**.

El TNF $\alpha$  no se detecta en el plasma de personas sanas (límite de detección <200 nmoles/L), pero está elevado en pacientes con sepsis; y está implicado en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

**El TNF $\alpha$  estimula la liberación de moléculas involucradas en la degradación tisular.** Estos hallazgos han sido demostrados en cultivos celulares: células sinoviales cultivadas en presencia de TNF $\alpha$ , aumentan la producción de colagenasa, una enzima que degrada el cartílago; y disminuye la síntesis del "inhibidor natural de la colagenasa", una enzima protectora de la integridad del cartílago.

El TNF $\alpha$  también inhibe la síntesis de proteoglicano y consiguientemente la actividad osteoblástica.

El trascendental papel del TNF $\alpha$  en la artritis reumatoide fue descubierto al observar la mejoría del paciente cuando se producía una disminución de su concentración, lo cual se conseguía con tratamiento con anticuerpos monoclonales dirigidos contra el TNF $\alpha$ .

La actividad biológica del TNF $\alpha$  se desencadena tras la interacción con receptores transmembrana específicos. Existen dos receptores para el TNF $\alpha$ : un receptor con un peso molecular de 55kilodaltons (denominado p455); y otro receptor con un peso molecular de 75kilodaltons (denominado p75). Estos receptores se expresan en prácticamente todas las células, a excepción de los eritrocitos. El TNF $\alpha$  debe establecer un enlace cruzado con ambos receptores para que se desencadene la

cascada de síntesis de diversas citoquinas. Los dos tipos de receptores (p55 y p75) se expresan en todas las líneas celulares de la membrana sinovial y en los fibroblastos.

El receptor celular (de hecho, los receptores p55 y p75) del TNF $\alpha$  (TNF $\alpha$ -R) se desprende en ocasiones de la membrana celular, actuando como un antagonista funcional del TNF $\alpha$ , y se puede recuperar en la orina humana. En los pacientes con artritis reumatoide, el TNF $\alpha$ -R se produce localmente en las articulaciones y está presente en el fluido sinovial y en suero en concentraciones elevadas. La liberación desde la membrana de las células sinoviales de los pacientes del TNF $\alpha$ -R, está regulado por citoquinas (interleucinas 1 y 4); y la presencia de ambos receptores (p55 y p75) en suero está en función de la fase de actividad de la enfermedad.

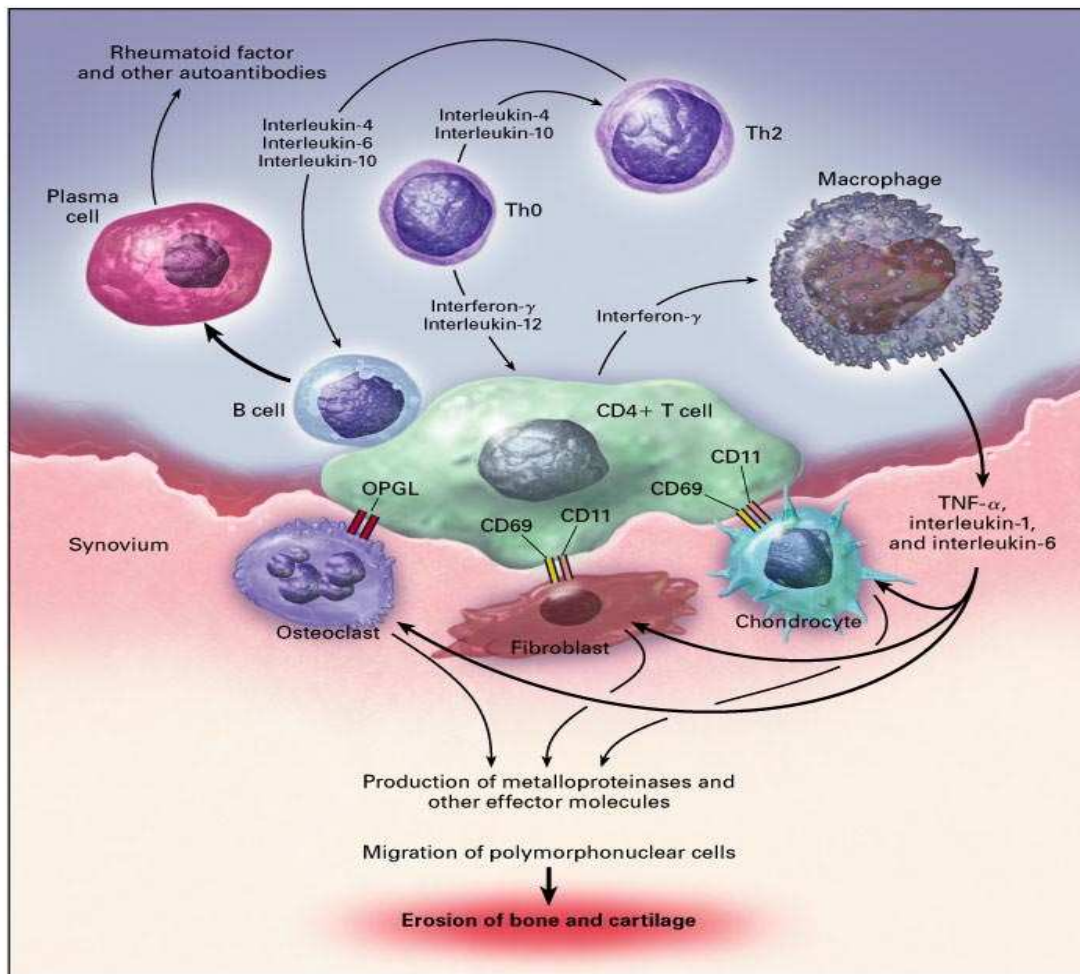
Así pues, el receptor del Factor de Necrosis Tumoral (TNF $\alpha$ -R) es el regulador homeostático natural de la actividad del TNF $\alpha$ . El grado de actividad inflamatoria mediado por el TNF $\alpha$  depende del balance de "TNF $\alpha$  *versus* TNF $\alpha$ -R".

**Etanercept** (Enbrel®) es una proteína de fusión de dos copias del receptor p75 del TNF $\alpha$ , fusionado con el péptido constante (Fc) de la IgG humana. Etanercept se obtiene por técnicas de ADN recombinante en líneas de cultivo de células de ovario de *hamster* chino.

#### ASPECTOS FARMACODINÁMICOS DEL ETANERCEPT.-

**Etanercept**, al tener dos copias del receptor p75, puede unirse de modo específico a dos moléculas del TNF $\alpha$ , bloqueando así la posibilidad de que TNF $\alpha$  interaccione con su receptor completo (p55 y p75) de superficie celular. La afinidad de Etanercept por el TNF $\alpha$  es casi 1000 veces superior a la del inhibidor natural (TNF $\alpha$ -R). Y además, el tiempo de permanencia del **Etanercept** es 5 veces superior al del TNF $\alpha$ -R.

Varios fenómenos biológicos influidos por el TNF $\alpha$  son modulados por **Etanercept**: expresión de moléculas de adhesión que regulan la migración de los leucocitos; y las concentraciones en suero de varias citoquinas, tales como la interleucina-6, y la citoquina pro-inflamatoria involucrada en la activación de los linfocitos B y de las enzimas con actividad metaloproteasas, como la colagenasa que degradan el cartílago.

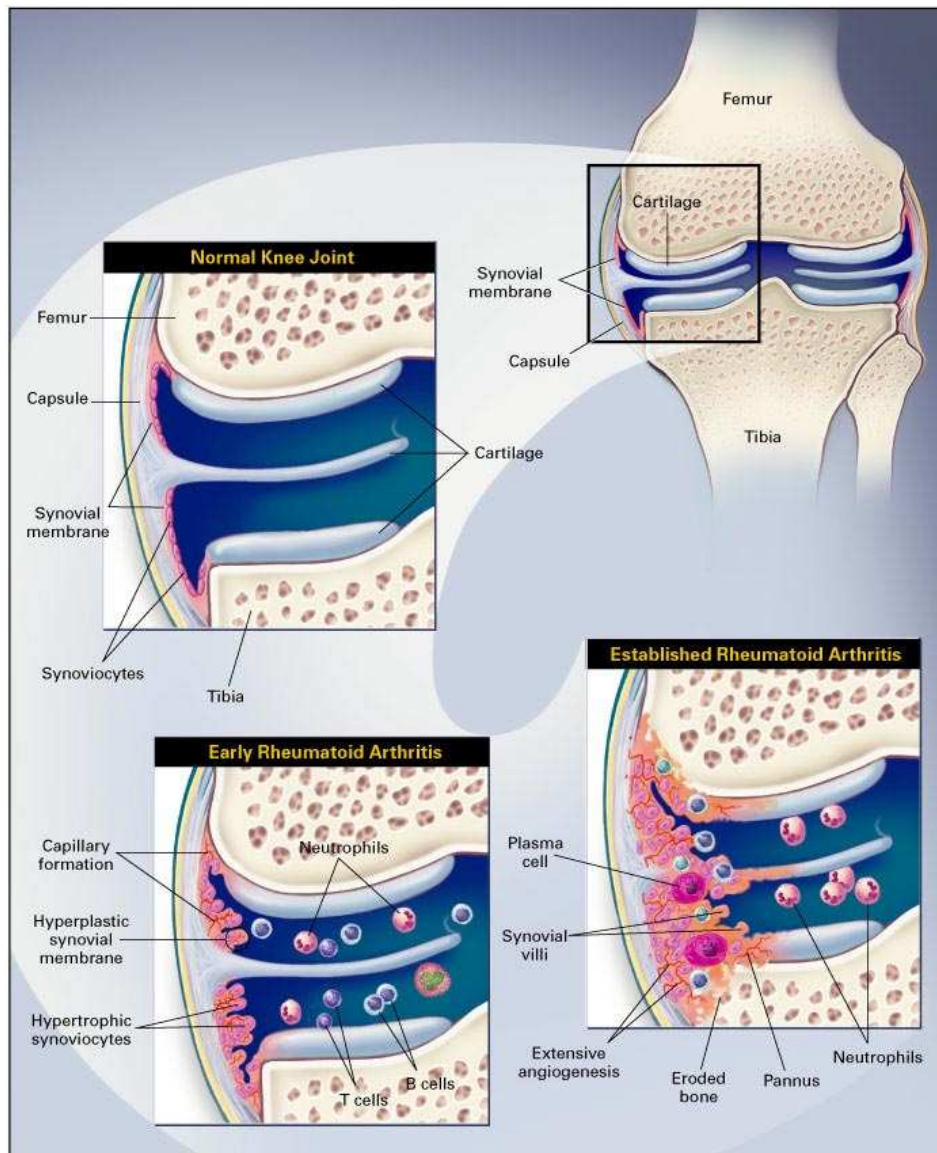


Las líneas celulares y las citoquinas implicadas en la destrucción de la articulación mediada por el  $TNF\alpha$  y la Interleucina-1.

Th2: linfocitos coadyuvantes (h: *helper*, en inglés)

Th0: precursor de los linfocitos T "helper"

OPG: OsteoProteGerina



*Imagen obtenida de NEJM: Choy and Panayi 344 (12): 907 marzo, 22; 2001*

En la articulación sana de la rodilla, la sinovia está formada por una delgada membrana (membrana sinovial) de solo 1 ó 2 células de espesor y el tejido conectivo subyacente. Las células que constituyen la membrana sinovial son de dos tipos: A (sinoviocitos similares a los macrófagos); y tipo B (sinoviocitos similares a fibroblastos).

En la artritis reumatoide, la membrana sinovial engruesa debido a la hiperplasia e hipertrofia de las células que constituyen dicha membrana. Además se produce una extensa vascularización de la sinovia. Los linfocitos T (sobre todo los TCD4+) y los linfocitos B infiltran la membrana sinovial.

En la artritis reumatoide avanzada la membrana sinovial se transforma en un tejido inflamatorio, el pannus. Este tejido invade y destruye el cartílago adyacente y el hueso. El pannus está formado por células de los tipos A y B (ver antes) junto con células del plasma.

Cytokine-Receptor Interaction	Description	Examples
<p>Normal interaction</p> <p>Cytokine receptor</p> <p>Inflammatory cytokine</p> <p>Inflammatory signals</p>	Binding of an inflammatory cytokine to its receptor leads to the production of inflammatory effector molecules.	Tumor necrosis factor $\alpha$ , interleukin-1, and interleukin-6
<p>Neutralization of cytokines</p> <p>Soluble receptor</p> <p>Monoclonal antibody</p> <p>No signal</p>	The cytokine is prevented from binding to its cell-surface receptor by soluble receptor, natural antagonists, or monoclonal antibody.	Soluble tumor necrosis factor-receptor fusion proteins (etanercept), soluble interleukin-1 receptor, monoclonal antibody against tumor necrosis factor (infliximab, D2E7, nerelimomab), and monoclonal antibody against interleukin-6
<p>Receptor blockade</p> <p>Receptor antagonist</p> <p>Monoclonal antibody</p> <p>No signal</p>	The cytokine is unable to bind its receptor because of interactions with a receptor antagonist or a monoclonal antibody against the cytokine receptor.	Recombinant interleukin-1-receptor antagonist and monoclonal antibody against interleukin-6 receptor
<p>Activation of antiinflammatory pathways</p> <p>Antiinflammatory cytokine</p> <p>Suppression of inflammatory cytokines</p>	Antiinflammatory cytokines inhibit the expression of inflammatory cytokine.	Interleukin-4 and interleukin-10

*Métodos de bloquear la actividad de una citoquina inflamatoria*

**Etanercept** se comercializa en todo el mundo con el nombre registrado de **ENBREL®** en dos presentaciones:

- Vial liofilizado conteniendo **25mg de Etanercept** + 4 ampollas + 4 jeringas
- Vial liofilizado conteniendo **50mg de Etanercept** vial de 4ml

## INDICACIONES Y ADMINISTRACIÓN.-

**Etanercept** es una versión recombinante del receptor p75 del TNF (Factor de Necrosis Tumoral). **Etanercept** comparte con Infliximab su mecanismo de acción, pero NO ES UN ANTICUERPO MONOCLONAL *sensu stricto*. **Etanercept** es la fusión del receptor p75 del TNF $\alpha$  con el péptido Fc de la IgG humana. **Etanercept** (Enbrel®) es una compleja proteína dimérica constituida por 936 aminoácidos. Su acción farmacológica consiste en bloquear la unión del TNF a sus receptores, localizados en la superficie de las membranas celulares. El bloqueo de la interacción entre el TNF y sus receptores previene que se desencadene el proceso inflamatorio en la artritis reumatoide y en las espondiloartropatías, enfermedades en las que se detectan concentraciones elevadas de TNF en el líquido sinovial de los pacientes afectados.

**Etanercept** se prescribe en el tratamiento de la artritis reumatoide de moderada a grave; así como en las fases activas de la [artritis psoriásica](#) progresiva.

Existen diferencias en los protocolos de utilización entre USA y Gran Bretaña que, en muchos sentidos representan dos escuelas de utilización de éste y otros muchos medicamentos.

En Gran Bretaña **Etanercept** se prescribe solo cuando los pacientes no han respondido, o bien lo han hecho de manera insatisfactoria, a los fármacos del grupo “modificadores del curso de la enfermedad” (DMARD, de su acrónimo en inglés), si bien en los casos más graves de artritis reumatoide se puede autorizar su empleo en pacientes que no han sido previamente tratados con Metotrexato. En España se sigue (según los criterios aprobados por el Ministerio de Sanidad y Consumo) la política de uso de la escuela británica.

En la escuela americana, **Etanercept** se usa de manera mucho más liberal: se puede prescribir en las fases iniciales de la artritis reumatoide y la artritis psoriásica, para disminuir los signos y síntomas, además de retrasar el daño estructural.

La posología de administración de **Etanercept** (Enbrel®) es idéntica para las dos indicaciones para las cuales está aprobado su uso (artritis reumatoide y artritis psoriásica):

- 25mg dos veces por semana, a intervalos de 72 ó 96 horas
- 50mg / semana (en una única administración o en dos administraciones de 25mg el mismo día)

Según criterio del “[National Institute of Clinical Excellence](#)”, basado en las guías clínicas de la [Sociedad Británica de Reumatología](#), si al cabo de 3 meses de tratamiento no hay respuesta, deberá interrumpirse.

**Etanercept** también se prescribe para la espondilitis anquilosante, a las mismas dosis que para la artritis reumatoide.

## ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS.-

Tras una inyección subcutánea, la vida media en plasma es de aproximadamente 70 horas (según los datos aportados por el fabricante británico); y hasta 102 horas (según el fabricante norteamericano). El tiempo requerido para lograr las

concentraciones máximas es de 48 horas (según información del fabricante británico); y de hasta 70 horas según el fabricante norteamericano.

#### ETANERCEPT EN MONOTERAPIA.-

Se describen únicamente los resultados agrupados de varios estudios clínicos:

**Etanercept** consiguió en todos los estudios realizados una mejoría muy rápida de todos los signos y síntomas de la artritis reumatoide durante los 6 meses del estudio. La dosis fue también importante: el grupo tratado con 25mg dos veces por semana logró una mejoría del 50% según los criterios ARC ("[American Collage of Rheumatology](#)"), muy superior a la obtenida por el grupo tratado con 10mg dos veces por semana.

Los estudios prospectivos indican que la mejoría es esperable hasta por lo menos 2 años de tratamiento continuado.

Con una pauta de administración de **25mg dos veces por semana**, al cabo de 1 año de tratamiento, el **90% de los pacientes tuvieron una mejoría  $\geq 20\%$**  según los criterios de *Paulus* (recuento de articulaciones inflamadas, duración de la rigidez matutina, niveles de proteína C reactiva); y este porcentaje apenas disminuyó (88%) a los dos años de tratamiento con Etanercept. Al cabo de dos años de tratamiento continuado, 51 pacientes del estudio tuvieron una reducción  $\geq 84\%$  en el recuento de articulaciones inflamadas.

#### EFFECTOS ADVERSOS.-

Tiene un patrón de efectos adversos prácticamente idéntico a los del Infliximab (Remicade®).

El tema es muy extenso. A modo de resumen, adjunto la siguiente información general sobre los efectos adversos del tratamiento con **Etanercept**. Este medicamento se ha estudiado en 1.089 pacientes con artritis reumatoide en dos estudios controlados frente a placebo, y un ensayo controlado en el que se compararon **Etanercept** y Metotrexato. En las otras indicaciones (artritis psoriásica y espondilitis anquilosante) se han realizado estudios clínicos independientes.

Los efectos adversos que relaciono a continuación se basan en los ensayos clínicos fase IV, esto es, post-comercialización y la prevalencia se establece según los criterios de la tabla siguiente:

>1:10	Muy frecuentes
>1:100	Frecuentes
>1:1000 y <1:100	Infrecuentes
>1:10.000 y <1:1000	Raras
<1:10.000	Muy Raras

- 1) Infecciones
  - a) Muy frecuentes: resfriado, bronquitis y cistitis
  - b) Infrecuentes: infecciones graves (neumonía, artritis séptica, celulitis, sepsis)
- 2) Alteraciones hematológicas y/o linfáticas
  - a) Infrecuentes: trombocitopenia
  - b) Raras: anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia
  - c) Muy raras: anemia aplásica
- 3) Alteraciones del sistema inmunitario
  - a) Frecuentes: reacciones de hipersensibilidad; formación de autoanticuerpos
  - b) Raros: anafilaxia (angioedema, espasmo bronquial)
- 4) Trastornos del sistema nervioso
  - a) Raros: convulsiones, procesos de desmielinización (neuritis, esclerosis múltiple)
- 5) Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
  - a) Frecuentes: prurito
  - b) Infrecuentes: angioedema y urticaria
- 6) Trastornos músculo esqueléticos, del tejido conectivo y óseos
  - a) Raros: lupus eritematoso discoide semejante al LES
- 7) Efectos adversos secundarios a la inyección
  - a) Muy frecuentes: hematoma, eritema y dolor en el punto de inyección
  - b) Frecuentes: fiebre
- 8) Trastornos cardíacos
  - a) Se han comunicado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva, a pesar de que **Etanercept** está siendo ensayado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.
- 9) Acontecimientos adversos graves comunicados en los ensayos clínicos
  - a) En los ensayos clínicos llevados a cabo tanto en artritis reumatoide como en artritis psoriásica y en espondilitis anquilosante, se han comunicado los siguientes efectos adversos: infecciones, cardiopatía, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, isquemia cerebral, colecistitis, pancreatitis, hemorragia gastrointestinal, bursitis, depresión, disnea, insuficiencia renal, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, linfadenopatía, colitis ulcerosa y obstrucción intestinal.

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Zaragoza