



# ACTAS Dermo-Sifiliográficas

www.elsevier.es/ad



## Introducción. Estructura química de etanercept, farmacocinética y mecanismo de acción

E. Daudén

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

### PALABRAS CLAVE

Etanercept;  
Factor de necrosis tumoral;  
Anti-TNF;  
Terapia biológica;  
Psoriasis;  
Artritis psoriásica

### KEYWORDS

Etanercept;  
Tumor necrosis factor;  
Anti-TNF;  
Biological therapy;  
Psoriasis;  
Psoriatic arthritis

### Resumen

Se presenta el contenido de esta monografía sobre el conocimiento actual de etanercept en relación con la psoriasis y la artritis psoriásica. Etanercept se empleó por primera vez en estudios clínicos humanos en 1992. Se hace referencia a las actuales indicaciones aprobadas por la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos; se describe su estructura química, se analizan los datos farmacocinéticos y su mecanismo de acción.

© 2010 Elsevier España, y AEDV. Todos los derechos reservados.

### Introduction. Chemical structure of etanercept, pharmacokinetics and mechanism of action

### Abstract

The contents of this monography on the current knowledge of etanercept in relationship with psoriasis and psoriatic arthritis is presented. Etanercept was first used in clinical studies in humans in 1992. Reference is made to the current indications approved by the European Medicines Agency. Its chemical structure is described, and the pharmacokinetics data and its mechanism of action are analyzed.

© 2010 Elsevier España, and AEDV. All rights reserved.

Correo electrónico: estebandauden@medynet.com (E. Daudén)

## Introducción

La psoriasis es una enfermedad crónica, inflamatoria, mediada inmunológicamente, con una considerable repercusión en la calidad de vida de los pacientes<sup>1,2</sup>. Su importancia además viene dada, entre otros factores, por su elevada prevalencia en la población. Los avances en el conocimiento de la inmunopatología de esta enfermedad y de la biología molecular han permitido el desarrollo de nuevos fármacos que representan una nueva forma de abordar la situación del paciente psoriásico, y que se encuadran en la denominada "terapia biológica"<sup>3</sup>. Para ello se dispone de fármacos con diferentes mecanismos de acción, destacando aquellos que bloquean el factor de necrosis tumoral (TNF), citocina que desempeña un papel trascendental en la patogenia de la psoriasis y otras enfermedades. Uno de ellos, etanercept, supone una valiosa opción terapéutica y un avance cualitativo en el manejo del paciente con psoriasis, con un importante impacto beneficioso en su calidad de vida.

Etanercept se empleó por primera vez en estudios clínicos humanos en 1992 y ya son varios cientos de miles el total de enfermos tratados en todo el mundo en diferentes patologías. Actualmente, la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) tiene aprobada la indicación de etanercept en las siguientes patologías:

1. Psoriasis en placa en adultos ("adultos con psoriasis en placa, de moderada a grave, que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran, otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA").
2. Psoriasis pediátrica en placa ("tratamiento de psoriasis en placa crónica grave en niños a partir de 8 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias").
3. Artritis psoriásica ("artritis psoriásica activa, en pacientes adultos, cuando la respuesta a una terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad [FAME] ha sido insuficiente").
4. Artritis reumatoide.
5. Artritis idiopática juvenil poliarticular.
6. Espondilitis anquilosante.

A través de un considerable número de estudios etanercept ha demostrado una marcada eficacia y seguridad en el tratamiento de la psoriasis y la artritis psoriásica, aportando una nueva y prometedora opción terapéutica. Este año etanercept cumple el décimo aniversario de la primera indicación aprobada para uso clínico humano, y es por ello que se ha elaborado esta monografía, que tiene por objetivo llevar a cabo una actualización del conocimiento de etanercept en la psoriasis y la artritis psoriásica. Para ello contamos con un amplio grupo de expertos en psoriasis de diferentes zonas del territorio nacional, con una dilatada experiencia en el terreno de la terapia biológica. Tras una primera parte en la que se presenta la estructura química, la farmacocinética y el mecanismo de acción del etanercept, se describen de forma minuciosa, a partir de la experiencia personal mediante un caso clínico representativo del tema correspondiente, los datos de eficacia y seguridad a corto y largo plazo de etanercept en la psoriasis, su uso intermitente, la indicación en artritis psoriásica, su utilización en indicaciones fuera de

la ficha técnica —como la psoriasis pustulosa y eritrodérmica—, la terapia combinada con metotrexato y otros medicamentos, las formas de transición entre la terapia convencional y etanercept, su uso en psoriasis infantil —última de las indicaciones aprobadas por la EMA—, la relación entre etanercept y comorbilidades, su manejo en situaciones de infección latente tuberculosa, la controversia alrededor de las infecciones en general y su interacción con la infección por los virus hepatitis B y C y el virus de la inmunodeficiencia humana en particular. También se plantea el debate de la posible relación entre los fármacos anti-TNF y las neoplasias, datos sobre etanercept y el embarazo o lactancia, la interrupción de etanercept en su uso diario como consecuencia de diferentes circunstancias (como la cirugía o las vacunaciones), se comentan las reacciones peculiares psoriasiformes que aparecen en el transcurso del tratamiento con etanercept y, por último, se analizan otras indicaciones potenciales diferentes de la psoriasis y artritis psoriásica, como la hidradenitis supurativa. El resultado final es una monografía muy completa y de alta calidad que seguro va a resultar del agrado de los lectores.

## Estructura química de etanercept

Etanercept es una proteína recombinante completamente humana y dimerica, obtenida por la fusión de dos receptores solubles (p75) humanos naturales del TNF y la fracción constante (Fc) de una IgG1 humana, que incluye las regiones CH2 y CH3 de la inmunoglobulina<sup>4</sup>. Esta fracción es la que le aporta estabilidad a la molécula. Se ha desarrollado mediante tecnología recombinante del ADN en un sistema de células de ovario de hámster chino. Contiene 934 aminoácidos y un peso molecular aproximado de 150 kD.

## Farmacocinética de etanercept

Etanercept se absorbe lentamente desde el lugar de inyección subcutánea, alcanzando la máxima concentración sérica a las 48 horas después de la administración de una dosis única<sup>5</sup>. Su biodisponibilidad total es del 60-76% y el tiempo medio hasta el pico de concentración de 51 horas. Se distribuye ampliamente por los tejidos y se ha detectado su presencia en el hueso, el hígado, el bazo y el riñón, entre otros. En líquido sinovial alcanza concentraciones similares a las séricas<sup>4</sup>. Tras su unión al TNF los complejos son metabolizados por proteólisis. Los péptidos resultantes son eliminados sobre todo por la orina y, en menor medida, por la vía biliar. Se elimina lentamente del organismo, lo cual supone una vida media larga de aproximadamente 68-70 horas. No existen diferencias farmacocinéticas en función del sexo, y los perfiles de concentraciones séricas en pacientes ancianos (65-87 años) y niños/adolescentes (4-17 años) son similares a los de los adultos (18-65 años). Los niños menores de 4 años presentan una reducción en el aclaramiento del fármaco; el peso y la superficie corporales son importantes covariables tanto para su aclaramiento como para su volumen de distribución. No se han detectado concentraciones especialmente elevadas en pacientes con insuficiencia renal o hepática y, de hecho, en estas situaciones no es necesario realizar cambios de dosificación.

**Tabla 1** Diferencias entre inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)

	Etanercept	Infliximab	Adalimumab
Clase	Receptor soluble TNF	Anticuerpo monoclonal anti-TNF	Anticuerpo monoclonal anti-TNF
Tipo de agente	Proteína de fusión recombinante	Anticuerpo monoclonal quimérico	Anticuerpo monoclonal humano
Composición	Humano 100%	Humano 75% murino 25%	Humano 100%
Neutralización TNF $\alpha$ soluble	Sí	Sí	Sí
Neutralización TNF $\alpha$ unido a células	Sí	Sí	Sí
Neutralización del TNF $\beta$	Sí	No	No
Lisis celular ( <i>in vitro</i> )	No	Sí	Sí
Unión al complemento	No	Sí	Sí

## Mecanismo de acción de etanercept

Los factores de necrosis tumoral son glucoproteínas proinflamatorias que desempeñan un papel clave en la patogenia de muchas enfermedades inflamatorias crónicas. Se conocen dos tipos: TNF $\alpha$  y TNF $\beta$ . Aunque antigénicamente diferentes, biológica y estructuralmente están muy relacionados, e incluso se unen a los mismos receptores de superficie celular. El TNF $\alpha$  está producido por células B y T activadas, monocitos y macrófagos, células dendríticas, queratinocitos y fibroblastos. Se puede encontrar soluble en la circulación, unido a la célula que lo produce y a su receptor en la célula diana.

Se conocen varios tipos de receptores específicos de TNF:

1. Receptores de membrana: son proteínas transmembranas que se expresan en numerosos tejidos. Existen dos variedades: tipo I (p55) y tipo II (p75). El TNF ejerce su acción proinflamatoria al unirse a estos receptores en las células diana.
2. Receptores solubles (TBP). Existen de forma natural y tienen capacidad para unirse al TNF circulante, compitiendo con los receptores de membrana, impidiendo así la activación celular y bloqueando los efectos biológicos del TNF. Hay dos tipos de receptores solubles: tipo I (TBP-1) y tipo II (TBP-2).

Existen numerosos datos que evidencian el papel del TNF $\alpha$  en la psoriasis y artritis psoriásica: a) se han detectado niveles elevados de TNF $\alpha$  en la placa de psoriasis y, en menor grado, en piel no lesional de pacientes psoriásicos; b) se han observado niveles elevados de TNF $\alpha$  en suero de pacientes con psoriasis; c) se han demostrado niveles elevados de TNF $\alpha$  en las articulaciones (membrana y líquido sinovial) de pacientes con artritis psoriásica; d) los niveles séricos de TNF $\alpha$  se correlacionan con la actividad y gravedad de la psoriasis y el *Psoriasis Area Severity Index*, y e) los niveles de TNF $\alpha$  descienden con el tratamiento efectivo de la psoriasis (suero y piel lesional), por tanto, el control del TNF $\alpha$  sería de una enorme utilidad para el tratamiento de la psoriasis.

Etanercept actúa mediante la unión reversible, competitiva, tanto al TNF $\alpha$  como al TNF $\beta$  libre circulante y unido a membrana, evitando de esta manera su unión a los receptores específicos en la superficie celular de las células diana, lo cual conlleva una inhibición de la activación celular y, consecuentemente, una inhibición de la acción proinflamatoria del TNF $\alpha$ . De esta manera, etanercept, imitando el sistema de regulación fisiológico, refuerza el mecanismo natural de inhibición del TNF con dos ventajas añadidas:

**Tabla 2** Relación entre etanercept y el sistema inmune

*No deprime la inmunidad celular*  
*No produce lisis de las células del sistema inmune incluidas las células productoras de TNF*  
*No altera la respuesta proliferativa de las células T*  
*No modifica las subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica*  
*No suprime las reacciones de hipersensibilidad tardía*  
*No disminuye los niveles séricos de inmunoglobulinas*  
*No altera la función de los neutrófilos*  
*No parece que sea capaz de generar anticuerpos anti-etanercept neutralizantes*

TNF: factor de necrosis tumoral.

1. Al ser una molécula dimérica y estar constituido por dos receptores solubles, tiene mayor afinidad por el TNF (50 a 1.000 veces más) que los receptores solubles fisiológicos, monoméricos, presentes en el organismo.
2. La porción Fc de la molécula aumenta su vida media en plasma y, por ello, permanece más tiempo (hasta 5 veces) en circulación que los receptores solubles fisiológicos. En la tabla 1 se exponen algunas diferencias con otros fármacos anti-TNF que se emplean en el tratamiento de la psoriasis.

Por otra parte, existe evidencia de que etanercept no altera significativamente la inmunidad (tabla 2).

## Puntos clave

- Etanercept es una proteína recombinante completamente humana y dimérica obtenida por la fusión de dos receptores solubles (p75) humanos naturales del TNF y Fc de una IgG1 humana.
- Etanercept actúa mediante la unión reversible, competitiva, tanto al TNF $\alpha$  como al TNF $\beta$  libre circulante y unido a membrana, evitando de esta manera su unión a los receptores específicos en la superficie de las células diana, lo cual conlleva la inhibición de la acción proinflamatoria del TNF.
- Etanercept no altera significativamente la inmunidad, dado que no deprime la inmunidad celular, no produce lisis de las células del sistema inmune, no disminuye los niveles de inmunoglobulinas ni genera anticuerpos neutralizantes anti etanercept.

- Etanercept se administra mediante inyección subcutánea. La biodisponibilidad total es del 60-76%. Se elimina lentamente de forma predominante por orina.
- Etanercept tiene aprobadas las siguientes indicaciones (Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos): psoriasis en placa en adultos, psoriasis pediátrica en placa, artritis psoriásica, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y espondilitis anquilosante.

### Conflicto de intereses

E. Daudén realiza o ha realizado las siguientes actividades: miembro de Advisory Board, consultor, recepción de becas, apoyo a la investigación, participación en ensayos clínicos, honorarios por impartir ponencias, con las siguientes compañías farmacéuticas: Abbott, Astellas, Biogen, Centocor

Ortho Biotech Inc., Galderma, Glaxo, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Merck-Serono, Pfizer, Novartis, Schering-Plough, Stiefel, Wyeth Pharmaceuticals, 3 M, Celgene.

### Bibliografía

1. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet*. 2003;361:1197-204.
2. Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2005;352:1899-912.
3. Boehncke WH, Prinz J, Gottlieb AB. Biologic therapies for psoriasis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2006;33:1447-51.
4. López Estebananz JL. Etanercept. Estructura química, farmacocinética y mecanismo de acción. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96 Suppl 3:2-9.
5. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol*. 2005;32 Suppl 74:13-8.
6. Spencer-Green G. Etanercept (Enbrel): update on therapeutic use. *Ann Rheum Dis*. 2000;59 Suppl 1:46-9.