



Artículo original

Farmacocinética del everolimus en pacientes mexicanos con trasplante renal *de novo*

Pharmacokinetics of everolimus in mexican *de novo* renal transplant patients

Federico Javier Juárez-de la Cruz,* Carmen Yolanda Barrios-Reyes†

* Jefe del Departamento de Trasplantes (1987-2015), Hospital Ángeles Torreón, Cirujano de Trasplantes, Investigador Principal.

† Cirujano adscrito al Departamento de Trasplantes (1994-2015), Cirujano de Trasplantes, Co-Investigador.

Departamento de Trasplantes. Hospital de Especialidades Núm. 71. Unidad Médica de Alta Especialidad Núm. 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Torreón.

RESUMEN

La farmacocinética de los inmunosupresores está alterada en la raza negra e hispánicos comparados con pacientes de raza blanca. La depuración del everolimus era 20% más alta en negros. **Metodología:** Estudio de seis meses, etiqueta abierta en 20 pacientes mexicanos receptores de aloinjerto renal *de novo*. Recibieron everolimus 1.5 mg dos veces/día, neoral y esteroides. La determinación de everolimus y ciclosporina (C_{min}) se obtuvieron en las semanas uno y dos, y en los meses uno a seis. Los perfiles farmacocinéticos de ambos medicamentos fueron obtenidos en el mes uno. Estos datos fueron comparados con los obtenidos en pacientes blancos ($n = 41$) en un estudio conducido en Norte y Sudamérica usando la misma dosis de everolimus. **Resultados:** Los pacientes mexicanos pesaron menos que los pacientes blancos (65.8 ± 13.9 versus 78.3 ± 19.2 kg, $p = 0.01$) resultando una dosis ajustada por peso más alta de everolimus en los mexicanos (0.024 ± 0.005 versus 0.020 ± 0.005 mg/el kg, $p = 0.01$). Las C_{mins} de everolimus en mexicanos fueron más bajas en la semana uno (3.7 ± 2.1 ng/mL) y en la semana dos (5.1 ± 2.1 ng/mL) comparada con el mes uno (7.5 ± 2.8 ng/mL); después permanecieron estables hasta el mes 6. Las C_{mins} de everolimus en pacientes blancos fueron estables durante todo el periodo de seis meses: 6.8 ± 5.4 ng/mL (la semana uno), 6.7 ± 4.8 ng/mL (la semana dos), 8.2 ± 4.5 ng/mL (mes uno al sexto). Ninguno de los parámetros de everolimus fueron diferentes entre grupos étnicos. La correlación entre everolimus C_{min} y AUC eran comparables: la curva era de 14.9, $r = 0.93$, $p < 0.001$ en los mexicanos y de 11.3, $r = 0.81$, $p < 0.001$ en blancos. No hubo diferencias en la ciclosporina.

ABSTRACT

The pharmacokinetics of immunosuppressants are altered in blacks and hispanics compared with whites. Everolimus clearance was 20% higher in blacks. Study design: Open-label, 6-month study in 20 hispanic de novo renal allograft recipients in Mexico. They received everolimus 1.5 mg bid, neoral and steroids. Everolimus and cyclosporine trough concentrations (C_{min}) were obtained in weeks one and two and months one to six. Pharmacokinetic profiles were obtained at month one. These data were compared with those from white patients ($n = 41$) in a study conducted in North and South America using the same dose of everolimus. Results: Hispanic patients weighed less than white patients (65.8 ± 13.9 vs 78.3 ± 19.2 kg, $p = 0.01$) resulting in a higher weight-adjusted everolimus dose in hispanics (0.024 ± 0.005 vs 0.020 ± 0.005 mg/kg, $p = 0.01$). Everolimus C_{mins} in hispanics were lower at week 1 (3.7 ± 2.1 ng/ml) and week 2 (5.1 ± 2.1 ng/mL) compared with month 1 (7.5 ± 2.8 ng/mL); thereafter values remained stable to month six. Everolimus C_{mins} in white patients were stable throughout the six-month period: 6.8 ± 5.4 ng/mL (week one), 6.7 ± 4.8 ng/mL (week two), 8.2 ± 4.5 ng/mL (month one and thereafter). None of the everolimus parameters were different between ethnic groups. The correlation between everolimus C_{min} and AUC was comparable: slope 14.9, $r = 0.93$, $p < 0.001$ in hispanics and 11.3, $r = 0.81$, $p < 0.001$ in whites. There were no differences in cyclosporine in both groups. Conclusions: With the exception of lower everolimus C_{mins} in the first two weeks, the disposition of everolimus in mexican patients was



Conclusiones: Con la excepción de C_{mins} de everolimus más bajos en las primeras dos semanas, la disposición del everolimus en los mexicanos era comparable al de pacientes blancos de Norte y Sudamérica.

Palabras clave: Farmacocinética, trasplante renal, everolimus, trasplante de órganos, rechazo, rechazo agudo, everolimus, RAD-SDZ, inhibidores m-TOR.

INTRODUCCIÓN

La farmacocinética de los inmunosupresores utilizados en trasplante de órganos está alterada en pacientes de raza negra y de forma ocasional en hispanos comparados con blancos.¹

El everolimus es un macrólido con una masa molecular de 957.6Da y tiene mayor polaridad que el sirolimus.² En sangre humana más del 75% está unida a eritrocitos³ y por ello las muestras de sangre total (tubos de EDTA) son las recomendadas para estudios de farmacocinética y para la monitorización terapéutica de la droga. El uso del HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) con detección con espectrometría de masas⁴ y el uso de un ensayo de ELISA por Kovarik³ son los métodos utilizados para la determinación del everolimus en sangre.

La biodisponibilidad oral del everolimus es baja (16%), pero es mayor que la del sirolimus que es de 10%.⁵ Después de una dosis única de 4 mg de everolimus en 12 pacientes voluntarios sanos, el everolimus se absorbió rápidamente dentro de los primeros 30 minutos de la toma del medicamento. La máxima concentración (C_{max}) del everolimus fue de 44.2 ± 13.3 µg/L y fue alcanzada (C_{max}) después de los 30 min (rango de 0.5-1 h); el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) fue de 219 ± 69 µg h/L.⁶

En 54 pacientes con trasplante renal estables, y que recibieron una dosis oral única de everolimus a razón de 0.25-25 mg en forma simultánea con ciclosporina (Neoral) y dosis bajas de esteroides se observaron los siguientes parámetros farmacocinéticos: la C_{max} tuvo un rango de 2.3 a 179 µg/L y la t_{max} tuvo un rango de 1 a 2.2 horas. El AUC se observó con un rango de 344 a 2,400 µg · h/L y fue proporcional a la dosis. Se observó en este estudio que las dosis altas de everolimus no tenían influencia en la absorción y distribución de la ciclosporina.⁷

La absorción general del everolimus, en forma similar que el sirolimus, es afectada, probablemente, por la actividad de la glucoproteína P⁸ por lo que se reco-

comparable to that of white patients from North and South America.

Keywords: *Pharmacokinetics, kidney transplantation, everolimus, organ transplantation, rejection, acute rejection, everolimus, RAD-SDZ, m-TOR inhibitors.*

mienda que se administre con o sin comida en forma consistente para evitar las fluctuaciones de la exposición a la droga.

El everolimus es metabolizado en el intestino y el hígado por el citocromo p450 (CYP) 3^a4, 3^a5 y 2C8.⁹ Noventa y ocho por ciento del everolimus es excretado en la bilis en forma de metabolitos y sólo 2% es eliminado en la orina. La vida media de eliminación es de 18 a 35 horas relacionado de forma directa a las diferentes dosificaciones terapéuticas⁷ y por su rápida depuración el everolimus requiere una administración de dos veces por día, mientras que la vida media larga del sirolimus le permite la administración de una dosis diaria.¹⁰ En 12 voluntarios sanos que recibieron una dosis única de 4 mg de everolimus la depuración (CL/F) fue de 19.7 ± 5.4 L/h y la vida media de eliminación fue de 32.2 ± 6.1 horas.⁶

La depuración del everolimus (RAD-SDZ, Certicán) fue 20% mayor en pacientes de raza negra y además éstos tenían una incidencia de rechazo agudo significativamente más alta en los estudios de fase 3 comparados con los pacientes de raza blanca.²

La ausencia de estudios de farmacocinética del everolimus en México motivó la investigación para conocer si existían diferencias étnicas en la farmacocinética en pacientes mexicanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Es un estudio de etiqueta abierta, de seis meses de duración, en 20 pacientes hispanicos con aloinjerto renal *de novo*, residentes en México (mexicanos). Recibieron el everolimus a una dosis de 1.5 mg dos veces al día en forma simultánea con neoral y esteroides. El neoral fue ajustado individualmente hasta obtener niveles séricos basales (C₀) de 250 a 350 ng/mL durante las semanas uno y dos; entre 200 y 300 ng/mL en las semanas tres y cuatro, y por último entre 100 y 250 ng/mL desde el segundo al sexto mes.

Datos farmacocinéticos y bioanálisis

Se obtuvieron muestras de sangre durante la semana uno y dos, y en los meses uno a seis para la determinación de las concentraciones séricas (C_{min}) de everolimus y de ciclosporina. Se obtuvieron perfiles farmacocinéticos de ambos medicamentos durante el intervalo de dosis matutina de 12 horas durante la visita al mes uno. Las concentraciones sanguíneas de ambos analizados se midieron con un método de validación cromatográfico con un límite de cuantificación de 0.4 ng/mL para el everolimus y de 9 ng/mL para la ciclosporina.

Evaluación farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos estándar fueron derivados para ambos everolimus y ciclosporina. Estos datos se compararon con los obtenidos en pacientes de raza blanca (n = 41) que se llevó a cabo en Norte y Sur de América usando el mismo régimen de dosis para el everolimus.

RESULTADOS

Datos demográficos

Hubo un total de 20 pacientes que correspondieron a ocho del sexo masculino y 12 del sexo femenino, todos ellos étnicamente hispanos (mexicanos). La edad fue en promedio de 39.4 ± 10.2 años con un rango de 20 a 57 años y el peso tuvo un promedio de 65.7 ± 13.6 kg con un rango de 43 a 95 kg.

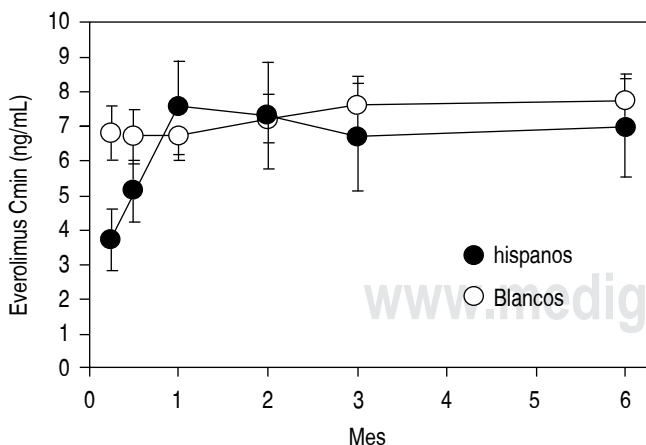


Figura 1: Niveles de everolimus durante los seis meses. Las barras muestran el intervalo de confianza de 95%.

Tabla 1: Farmacocinética del everolimus en pacientes hispanos y de raza blanca con trasplante renal de novo.

Parámetro	Hispanos	Raza blanca
Peso corporal (kg)*	66 ± 14.000	78 ± 19.000
Dosis (mg/kg bid)*	0.024 ± 0.005	0.020 ± 0.005
C _{min} (ng/mL)	7.5 ± 2.800	8.2 ± 4.500
t _{max} (h)	1.6 ± 0.500	1.7 ± 0.500
C _{max} (ng/mL)	23.7 ± 6.600	21.2 ± 8.300
AUC (ng.h/mL)	149 ± 45.000	138 ± 63.000

* p < 0.01.

Dosificación del everolimus y niveles basales seriados

Todos los pacientes mantuvieron la dosis fija en 1.5 mg dos veces al día durante un mes. Posterior a esto, entre cuatro a seis pacientes se redujo la dosis durante los meses tres y seis.

Fue un total de 110 niveles séricos basales con un promedio de 5.8 ± 0.5 por paciente. Los niveles fueron más bajos durante las primeras dos semanas y se estabilizaron desde el mes uno al seis.

Los niveles basales de everolimus fueron menores durante las semanas uno y dos para los pacientes hispanos comparados con la población general de los pacientes en estudios fase 3 con etnias diversas. Desde el mes uno al seis los niveles fueron similares en ambas poblaciones. Este patrón de comportamiento fue también similar en los niveles basales de ciclosporina (Figura 1).

Perfiles de everolimus

Hubo una fase general de absorción uniforme con C_{mx} que se alcanzó a las dos horas postdosis. Se observó que en los pacientes hispanos existió desde una moderada a una alta variabilidad interpaciente del C_{min} (37%), C_{max} (28%) y la AUC (área bajo la curva) [30%].

El C_{min} del everolimus correlacionó bien con el AUC dando un coeficiente de correlación de r = 0.93, p < 0.001.

Los pacientes hispanos tenían pesos corporales significativamente menores que los de pacientes de raza blanca, por lo tanto recibieron una dosis mayor de everolimus por kg de peso. De cualquier manera, la

exposición al medicamento fue similar a la obtenida en pacientes de raza blanca.

Todo lo anterior fue también semejante en los perfiles de ciclosporina (Tabla 1 y Figura 2).

DISCUSIÓN

En este reporte se analizan los primeros y únicos resultados de la farmacocinética del everolimus en pacientes mexicanos. En este estudio se confirma la gran variabilidad y la baja biodisponibilidad de este tipo de inmunosupresores que se comportan en forma muy semejante por compartir la misma vía metabólica a través del hígado y su transportación en el intestino.⁵ Por la misma razón y por ser un medicamento de ventana estrecha, requiere de monitorización del nivel sanguíneo para alcanzar los niveles terapéuticos blanco y evitar los efectos tóxicos.⁴

Se observa que el C_{min}, C_{max}, t_{max} son semejantes que los obtenidos en otros estudios controlados, con excepción de las primeras dos semanas posttrasplante en que los pacientes mexicanos mostraban niveles basales bajos para ser comparables con pacientes de raza blanca después de este periodo inicial² (Tabla 1). A diferencia de los pacientes pediátricos el flujo de depuración y el volumen de distribución es menor en los niños, pero la vida media de eliminación es semejante.²

Al igual que en pacientes de raza blanca, no se encontraron diferencias con los resultados en el perfil farmacocinético de la ciclosporina. Lo que sí es importante hacer notar es que la asociación entre los

inhibidores de calcineurina y los inhibidores mTOR aumentan la nefrotoxicidad por lo que la dosis de ciclosporina deberá de disminuirse y ajustar la dosis para alcanzar niveles entre 50 y 75 ng/mL en el caso de la ciclosporina.

Los eventos adversos incluyen hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, infecciones, trombocitopenia y leucopenia, pero todos ellos están relacionados a la dosis por lo que se ha demostrado con el estudio de varios esquemas de dosis que la ideal con everolimus sería la de 1.5 mg/día.

La excelente correlación de la concentración de los niveles basales de everolimus con la AUC hace que la primera sea un índice confiable para medir la exposición al everolimus. Los niveles de everolimus en sangre deberán de mantenerse entre los 3 a 5 ng/mL y no sobrepasar los 8 ng/mL para disminuir el riesgo de eventos adversos y no disminuir por debajo de 3 ng/mL por el riesgo de rechazo agudo.

CONCLUSIONES

Con la excepción de niveles basales de everolimus modestamente bajos durante las primeras dos semanas posttrasplante, la disposición del everolimus en pacientes hispánicos con trasplante renal *de novo* residentes en México (mexicanos) fue comparable con las obtenidos en pacientes de raza blanca de Norte y Sur de América.

REFERENCIAS

1. Dantal J, Lehne G, Winkler M et al. Fármaco cinética de estado estable y tolerancia de RAD y sus influencias sobre la ciclosporina en pacientes estables de trasplante renal. *Trasplante*. 1999; 67: S160.
2. Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43 (2): 83-95.
3. Kovarik JM, Kahan BD, Kaplan B et al. Longitudinal assessment of everolimus in de novo renal transplant recipients over the first post-transplant year: pharmacokinetics, exposure-response relationships, and influence on cyclosporin. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 69: 48-56.
4. McMahon LM, Luo S, Hayes M et al. High-throughput analysis of everolimus (RAD001) and cyclosporine (CsA) in whole blood by liquid chromatography/mass spectrometry using a semi-automated 96-well solid-phase extraction system. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2000; 14: 1965-1971.
5. Crowe A, Bruelinsauer A, Duerr L et al. Absorption and intestinal metabolism of SDZ-RAD and rapamycin in rats. *Drug Metab Dispos*. 1999; 27: 627-632.
6. Kovarik JM, Hartmann S, Figueiredo J et al. Effect of rifampin on apparent clearance of everolimus. *Ann Pharmacother*. 2002; 36: 981-985.

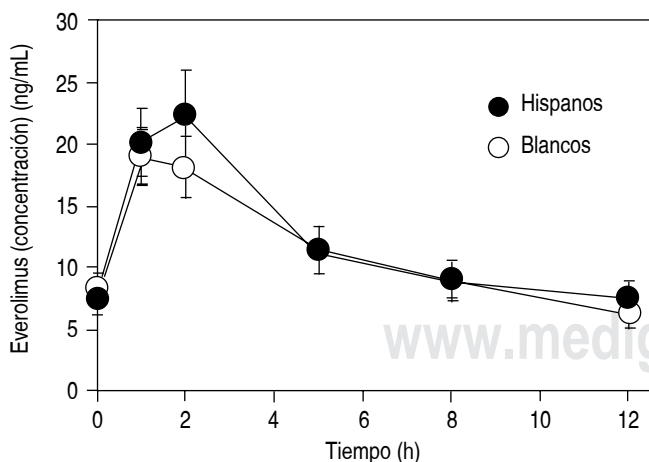


Figura 2: Perfiles promedio de concentración de everolimus durante el intervalo de dosis de 12 horas. Las barras muestran el intervalo de confianza de 95%.

7. Neumayer HH, Paradis K, Korn A et al. Entry-into-human study with the novel immunosuppressant SDZ-RAD in stable renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol.* 1999; 48: 694-703.
8. Yacyshyn Br, Bowen-Yacyshyn MB, Pilarski LM. Inhibition by rapamycin of P-glycoprotein 170-mediated export from normal lymphocytes. *Scand J Immunol.* 1996; 43: 449-455.
9. Jacobsen W, Serkova N, Hausen B et al. Comparison of the *in vitro* metabolism of the macrolide immunosuppressants sirolimus and RAD. *Transplant Proc.* 2001; 33: 514-515.
10. Kahan BD, Koch SM. Current immunosuppressive regimens: considerations for critical care. *Curr Opin Crit Care.* 2001; 7: 242-250.

Correspondencia:

Dr. Federico Juárez

Departamento de Trasplantes,

Hospital Ángeles Torreón.

Paseo del Tecnológico Núm. 909-940,

Residencial Tecnológico, 27250, Torreón,

Coahuila, México.

E-mail: fjuarez2012@gmail.com

www.medigraphic.org.mx