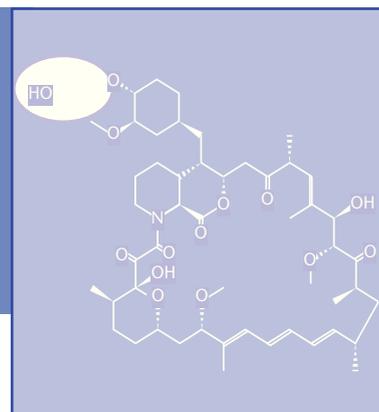


Everolimus

Inhibición de la señal de proliferación

Everolimus es un nuevo inmunodepresor, potente inhibidor de la señal de proliferación. Inhibe la proliferación celular estimulada por el factor de crecimiento de células hematopoyéticas y no hematopoyéticas, incluidas las células del músculo liso vascular. Está indicado en la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con riesgo inmunológico bajo a moderado que reciben un trasplante renal o cardíaco alogénico. Debe utilizarse en combinación con ciclosporina para microemulsión y corticosteroides.



Los resultados de trasplantes de un órgano sólido como el riñón o el corazón han mejorado considerablemente en los últimos años como resultado de la introducción de la terapia inmunodepresora y el progreso de la técnica quirúrgica y el cuidado médico. A pesar de ello, persiste la necesidad de reducir la incidencia de la disfunción progresiva del injerto, denominada «rechazo crónico».

Los regímenes de inmunodepresión actuales no actúan sobre todos estos factores y por ello persiste la necesidad de nuevos tratamientos, en particular de terapias que actúen sinérgicamente con la ciclosporina, para prevenir el rechazo agudo y el engrosamiento de la íntima.

En la disfunción progresiva del injerto están involucrados mecanismos inmunes y no inmunes. Los principales son los siguientes:

- Los episodios de rechazo agudo.
- Las infecciones oportunistas por citomegalovirus (CMV).
- Los efectos secundarios relacionados con los inhibidores de la calcineurina (ICN), como ciclosporina y tacrolimus.
- La remodelación vascular en el trasplante cardíaco (que provoca vasculopatía del injerto).

Además de estos factores, la presencia de enfermedades concomitantes, como enfermedad cardiovascular, hipertensión y diabetes mellitus, podría tener también efectos adversos en la supervivencia a largo plazo.

Mecanismo de acción

Everolimus es un novedoso inhibidor de la señal de proliferación que actúa modificando las señales fisiológicas que regulan el crecimiento y la proliferación celular y tiene una potente actividad inmunodepresora.

El mecanismo de acción de everolimus es diferente del de los ICN que inhiben la calcineurina que es necesaria para la fosforilación de las proteínas de unión al ADN, a través de la unión a la proteína intracelular ciclofilina. Esta actividad inhibe la activación de los linfocitos T Ca^{2+} dependiente a través de la alteración de la capacidad de la célula de transcribir el gen de la interleucina-2.

A diferencia de los ICN, everolimus inhibe la proliferación celular, estimulada por factores de crecimiento de las células hematopoyéticas (linfocitos T, linfocitos B) y no hematopoyéticas (células del músculo liso vascular, fibroblastos) en un estadio posterior del ciclo celular.

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA

Nombre comercial	Laboratorio	Presentación	CN
<i>Certican</i>	Novartis	60 comprimidos dispersables de 0,1 mg	8803101
<i>Certican</i>	Novartis	60 comprimidos dispersables de 0,25 mg	8743476
<i>Certican</i>	Novartis	60 comprimidos de 0,25 mg	8732241
<i>Certican</i>	Novartis	60 comprimidos de 0,5 mg	8753932
<i>Certican</i>	Novartis	60 comprimidos de 0,75 mg	8774722

Everolimus difiere también de los MMF en que es un inmunodepresor muy selectivo de los linfocitos que actúa como un potente inhibidor de la inosina-5 monofosfato-deshidrogenasa, una enzima clave de la vía de la síntesis *de novo* de las purinas.

Farmacodinamia

Los estudios *in vitro* han demostrado el potente efecto inmunodepresor de everolimus, que también inhibe el cultivo mixto de linfocitos de origen murino o humano *in vitro*.

El rechazo crónico se asocia con la remodelación vascular que provoca un engrosamiento de la íntima de los vasos sanguíneos del injerto. Este engrosamiento de la íntima se relaciona con el daño mediado por mecanismos inmunes y factores no inmunológicos, como el daño por isquemia/reperfusión, la hiperlipidemia y el estado del injerto.

Los estudios experimentales indican que everolimus puede prevenir la remodelación vascular, que es un componente clave de la disfunción progresiva del injerto.

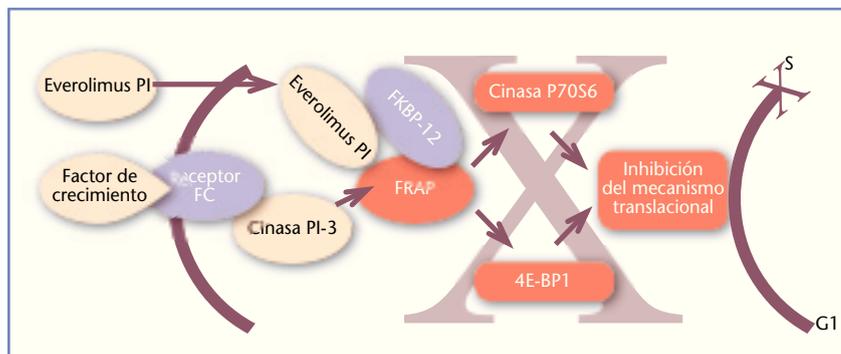
Farmacocinética

Se han realizado estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos y en poblaciones con un trasplante de los diversos órganos sólidos.

Everolimus se absorbe rápidamente tras su administración oral y el pico de concentración máxima en sangre se alcanza 1-2 h después. Presenta una cinética proporcional a la dosis.

La biodisponibilidad de everolimus se modifica con los alimentos. En 24 personas sanas que recibieron una dosis única de 2 mg de everolimus por vía oral, una comida con alto contenido graso retrasó el tiempo

Mecanismo de acción de everolimus



po para alcanzar el pico de la concentración máxima (t_{max}) una mediana de 1,25 h y disminuyó un 60% la C_{max} . El pomelo afecta a la actividad metabólica del citocromo P450 y la actividad del contrantransportador de la glucoproteína P, lo que podría, a su vez, afectar a la biodisponibilidad de everolimus.

Everolimus presenta una concentración dependiente de la proporción sangre-plasma, que varía desde el 17 hasta el 73% en el rango de 5 a 5.000 ng/ml. La unión a las proteínas plasmáticas es del 74% aproximadamente en personas sanas y en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Incidencia de infecciones habituales en los receptores de un trasplante de corazón (12 meses)

Infecciones (%)	Everolimus		Azatioprina
	1,5 mg/día	3 mg/día	1-3 mg/kg/día
Virales	14,8*	17,1*	31,3
Bacterianas	33,0*	37,9*	24,8
Fúngicas:	7,7	11,4	8,9
• <i>Candida</i>	4,8	8,5	7,5

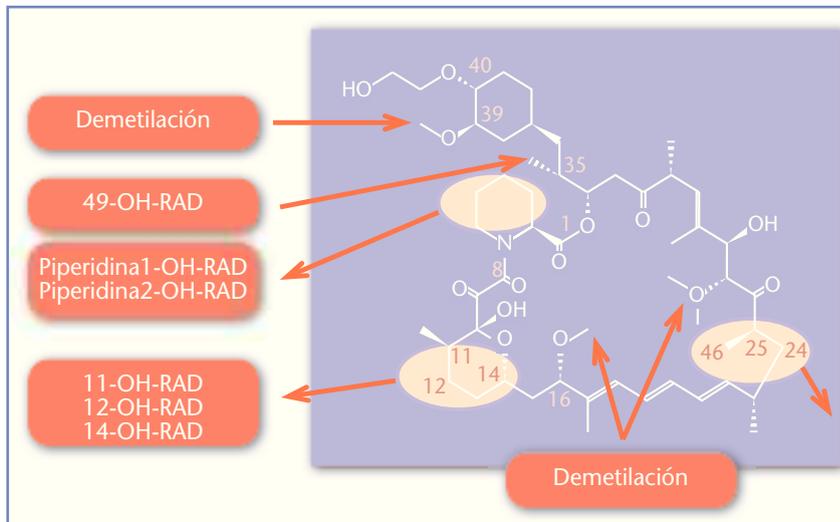
*p < 0,05 frente a azatioprina.

Influencia de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de everolimus

	Grupo de paciente	
	Insuficiencia hepática	Sanos
C_{max} (ng/ml)	11,7 ± 4,3	15,4 ± 8,6
t_{max} (h)	0,7 ± 0,3	0,8 ± 0,5
AUC (ng/h/ml)	245 ± 91	114 ± 45
CL/F (l/h)	9,1 ± 3,1	19,4 ± 5,8
$t_{1/2}$ (h)	79 ± 42	43 ± 18

C_{max} : concentración pico en sangre.
 t_{max} : tiempo para alcanzar la concentración pico.
 AUC: área bajo la concentración en función del tiempo.
 CL/F: aclaramiento aparente.
 $t_{1/2}$: vida media.
 Los valores son las medias ± DS.

Metabolismo de la molécula de everolimus



Everolimus presenta un metabolismo importante. Se han identificado varios metabolitos principales en sangre, incluidos los productos hidroxilados, dihidroxilados, demetilados y con anillo abierto, en receptores de trasplante renal. Según estudios *in vitro* con cultivo mixto de linfocitos, ninguno de los metabolitos principales contribuye significativamente a la actividad inmunodepresora de everolimus.

Tratamientos inmunodepresores

Inhibidores de la calcineurina	<ul style="list-style-type: none"> • CyA • Tacrolimus
Inhibidores de la proliferación	<ul style="list-style-type: none"> • EC-MPS • FK778 • MMF • Azatioprina
Inhibición mTOR	<ul style="list-style-type: none"> • Everolimus • Sirolimus
Anticuerpos antilinfocitarios	<ul style="list-style-type: none"> • Basiliximab • Daclizumab • ATGAM • OKT 3 • LEA • Timoglobulina
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • FTY720

Se ha estudiado la eliminación de everolimus y sus metabolitos con everolimus radiomarcado. Tras la administración oral a receptores de un trasplante renal, se recuperó en las heces aproximadamente el 80% del fármaco radiomarcado y sólo el 5% en la orina.

En un estudio farmacocinético poblacional se determinó el aclaramiento aparente de everolimus en dos ensayos en trasplante de riñón en fase III en 673 pacientes y se obtuvo un promedio de 8,8 l/h. La vida media de eliminación se determinó en un estudio de dosis única en pacientes con un trasplante renal en mantenimiento y se obtuvo un promedio de 20 ± 7 h.

La ciclosporina disminuye el aclaramiento de everolimus.

La buena correlación entre la concentración de everolimus en el valle y la exposición al fármaco (medida por el área bajo la curva de concentración en sangre en función del tiempo, AUC) sugiere que las concentraciones en el valle son un parámetro útil para su control terapéutico.

Para maximizar la eficacia terapéutica del fármaco, los valores valle de everolimus deben permanecer por debajo de 3 ng/ml.

El control terapéutico del fármaco podría optimizar la eficacia y segu-

ridad de everolimus al permitir una dosis inicial de 1,5 mg/día con aumentos de la dosis cuando la concentración en el valle sea < 3 ng/ml.

Seguridad y tolerabilidad

El perfil de seguridad global de everolimus es similar en los estudios en trasplante renal y trasplante cardíaco. La dosis de 1,5 mg/día tiene mejor perfil de seguridad que la dosis de 3 mg/día.

Los efectos adversos detectados en los grupos de estudio fueron: anemia, constipación, diarrea, náuseas, edema, dolor, infección del tracto urinario, hipercolesterolemia e hipertensión.

Conclusión

Everolimus es un novedoso inhibidor de la señal de proliferación, activo por vía oral, con potente actividad inmunodepresora. Actúa a través de la inhibición de la proliferación de los linfocitos T, por lo que modula la respuesta inmune al injerto y reduce el riesgo de rechazo agudo. Everolimus también actúa a través de la inhibición de la proliferación de las células del músculo liso, por lo que previene la remodelación vascular y el engrosamiento de la íntima, que son componentes clave de la disfunción progresiva del injerto.

Un extenso programa de estudios clínicos aleatorizados que involucra a casi 3.200 pacientes con trasplantes de órganos sólidos ha demostrado la eficacia y seguridad de everolimus cuando se emplea como parte de regímenes de inmunodepresión que incluyen ciclosporina para microemulsión (con exposición plena y reducida), corticoides y basiliximab, en algunos pacientes. ■