

MONITOREO TERAPÉUTICO DE EVEROLIMUS (Certican®) POR LC-MS/MS

Actualizado en Junio 2021 por TM Jacqueline Parada.

Revisado y Aprobado por TM César González.

Código del Examen : 2024

Nombres del Examen : Everolimus (Certican®)

Laboratorios de Procesamiento :

Laboratorio	Días de Procesamiento	Plazo de Entrega de Resultados
Laboratorio CMSJ Bioquímica (Toxicología)	Lunes y Miércoles (Las muestras deben llegar al laboratorio antes del mediodía del día de proceso)	4 días hábiles

Preparación del Paciente :

La muestra debe tomarse antes que el paciente se tome la dosis de Everolimus (pre-dosis, basal o muestra C₀)

Muestra Requerida :

■ Sangre total-EDTA
Recolectar mínimo 2 mL de sangre en un tubo tapa lila (EDTA).
No se debe centrifugar.

Consignar:

- Dosis diaria
- Última dosis, fecha y hora de ingesta

Estabilidad de la Muestra ^{7,8} :

Muestra	T° Ambiente (20 - 25°C)	Refrigerada (2 - 8°C)	Congelada (-20°C)
Sangre-EDTA	7 días	28 días	28 días

Condiciones de Envío al Laboratorio :

*Dentro de Santiago y en el día
Sangre total-EDTA: Ambiente SI/ Refrigerada SI/Congelada SI

*Desde fuera de Santiago
Sangre total-EDTA: Ambiente SI/ Refrigerada SI/Congelada SI

**Sólo si el tiempo de traslado cumple con la estabilidad de la muestra.*

Método Utilizado :

Cromatografía Líquida con Espectrometría de Masas en Tándem (LC-MS/MS).
Es considerado el método de referencia para el monitoreo terapéutico de inmunosupresores¹.

Intervalo de Referencia ⁷ :

Rango terapéutico (ng/mL)
3 - 8

Los objetivos terapéuticos varían según el sitio de trasplante y protocolo de cada institución. Las guías de trasplante de corazón y riñón sugieren un rango terapéutico de 3 a 8 ng/mL. La medición de las concentraciones del fármaco en quimioterapia oncológica es menos común, por lo tanto el rango terapéutico no se utiliza para esta aplicación.

Valor Crítico :

No Aplica.

Parámetros de Desempeño ^{9,10}

- : Rango dinámico:
1 - 32 ng/mL
- Límite de detección:
0.3 ng/mL
- Límite de cuantificación:
1 ng/mL
- Coefficiente de Variación analítico interensayo:
5.37 % para un promedio de 4.86 ng/mL
5.04 % para un promedio de 10.1 ng/mL
4.45 % para un promedio de 21.01 ng/mL
- Exactitud:
97.2% - 105.1%

Información Clínica ⁷

- : Everolimus es un agente inmunosupresor derivado de Sirolimus (Rapamicina). Ambos fármacos funcionan a través de la inhibición de la señalización mTOR, y comparten similares perfiles farmacocinéticos y de toxicidad. Everolimus tiene una vida media más corta que el Sirolimus, lo que permite llegar más rápido a un estado de equilibrio farmacocinético. El Everolimus se metaboliza ampliamente, principalmente por CYP3A4, por lo tanto su uso con inductores o inhibidores de la enzima pueden hacer necesario ajustar la dosis. Los efectos adversos más comunes incluyen hiperlipidemia, trombocitopenia y nefrotoxicidad. Everolimus es útil como terapia complementaria en el carcinoma de células renales y otros cánceres. Recientemente, ha obtenido la aprobación de la FDA para la profilaxis del rechazo en el trasplante de órganos sólidos, una aplicación que ha sido aceptado desde hace años en Europa. La utilidad de la monitorización terapéutica no se ha establecido para Everolimus como quimioterapia oncológica, sin embargo, la medición de las concentraciones del fármaco en la sangre es una práctica común en trasplantes. Los objetivos terapéuticos varían dependiendo del tipo de trasplante y protocolo de cada institución. Las guías para los trasplantes de corazón y renales sugieren que las concentraciones en sangre basales (medidos inmediatamente antes de la siguiente dosis programada) de 3 a 8 ng/mL proporcionan resultados óptimos.

Referencias

- : 1. A rapid HPLC-MS/MS method for the simultaneous quantification of cyclosporine A, tacrolimus, sirolimus and everolimus in human blood samples. Christoph Seger, Karin Tentschert, Wolfgang Stoggl, Andrea Griesmacher, Steven L Ramsay. (2009) Vol.4 N°.4, Nature protocols.
- 2. Robust, High-Throughput LC-MS/MS Method for Therapeutic Drug Monitoring of Cyclosporine, Tacrolimus, Everolimus, and Sirolimus in Whole Blood. Remco A. Koster, BSc, Eli C. F. Dijkers, MSc, PharmD, and Donald R. A. Uges, PharmD, PhD. Ther Drug Monit _ Volume 31, Number 1, February 2009.
- 3. High-throughput analysis of everolimus (RAD001) and cyclosporin A (CsA) in whole blood by liquid chromatography/mass spectrometry using a semi-automated 96-well solid-phase extraction system. Louis M. McMahon*, Suyi Luo, Michael Hayes and Francis L. S. Tse. Rapid Commun. Mass Spectrom. 14, 1965-1971 (2000).
- 4. Simultaneous determination of four immunosuppressants by means of high speed and robust on-line solid phase extraction-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Therese Koal, Michael Deters, Bruno Casetta, Volkhard Kaever. Journal of Chromatography B, 805 (2004): 215-222.
- 5. Validation of an LC-MS/MS method to determine five immunosuppressants with deuterated Internal standards including MPA. Armin Buchwald, Karl Winkler and Thomas Epting. Buchwald et al. BMC Clinical Pharmacology 2012, 12:2 <http://www.biomedcentral.com/1472-6904/12/2>
- 6. Simultaneous Determination of Cyclosporine A, Tacrolimus, Sirolimus, and Everolimus in Whole-Blood Samples by LC-MS/MS. Mustafa Karapirli, Murat Kizilgun, Ozgur Yesilyurt, Husamettin Gul, Zeki Ilker Kunak, Emin Ozgur Akgul, Enis Macit, Tuncer Cayci, Yasemin Gulcan Kurt, Ibrahim Aydin, Hakan Yaren, Melik Seyrek, Erdinc Cakir, and Halil Yaman.

Sistema de Información de Exámenes, SINFEX

7. Mayo Medical Laboratories. Everolimus, Blood. Mayo Clinic.
8. Stability of sirolimus and everolimus measured by immunoassay techniques in whole blood samples from kidney transplant patients. D. Capone et al. International Journal of Immunopathology and Pharmacology. (2008) Vol. 21, N° 2, 297-307.
9. Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) Guideline. C50-A Vol27N°3; Mass Spectrometry in the Clinical Laboratory: general principles and guidance.
10. FDA: Guidance for industry-bioanalytical method validation. www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070107.pdf
11. B.K. Matuszewski, M.L. Constanzer, C.M. Chavez-Eng, Anal. Chem. 75 (2003) 3019.

