



REVISIÓN

Recomendaciones de uso de everolimus en el trasplante hepático[☆]



Angel Rubín Suárez^{a,*}, Itxarone Bilbao Aguirre^b, Javier Fernández-Castroagudin^c, José Antonio Pons Miñano^d, Magdalena Salcedo Plaza^e, Evaristo Varo Pérez^f y Martín Prieto Castillo^a

^a Unidad de Hepatología, Servicio de Medicina Digestiva, Área de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitari i Politènic La Fe, CIBERehd, Valencia, España

^b Servicio de Cirugía HBP y Trasplantes Digestivos, Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Grupos de investigación VHIR y CIBERehd, Barcelona, España

^c Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^d Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, IMIB. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^e Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón IISGM. CIBERehd, Madrid, España

^f Unidad de Trasplante Abdominal, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

Recibido el 16 de enero de 2017; aceptado el 23 de mayo de 2017

Disponible en Internet el 23 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Trasplante hepático;
Inmunosupresión;
Everolimus;
Sirolimus;
Insuficiencia renal;
Nefrotoxicidad;
Hepatocarcinoma

Resumen Los fármacos inhibidores de la mTOR, everolimus (EVL) y sirolimus, son inmunosupresores con muy poco efecto nefrotóxico, limitado al desarrollo de proteinuria en algunos casos. En la prevención del rechazo agudo EVL combinado con tacrolimus a dosis reducidas tiene una eficacia y seguridad comparables a la inmunosupresión estándar con tacrolimus. La aplicación temprana de una inmunosupresión basada en EVL con minimización de la exposición al inmunosupresor calcineurínico en trasplantados hepáticos permite mejorar los resultados de la función renal, con tasas similares de eficacia y seguridad, tanto en el período *de novo* como de mantenimiento. En pacientes con disfunción renal establecida la introducción de EVL permite minimizar la exposición al inmunosupresor calcineurínico, con la consiguiente mejoría en la función renal. Aunque no hay evidencia suficiente para recomendar su uso para prevenir la recurrencia del hepatocarcinoma y la progresión de tumores *de novo*, es práctica clínica habitual utilizarlos en este contexto.

© 2017 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

[☆] Trabajo realizado de forma independiente por expertos de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) y avalado por la SETH. Financiado por Novartis.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rubin_ang@gva.es (A. Rubín Suárez).

KEYWORDS

Liver transplantation;
Immunosuppression;
Everolimus;
Sirolimus;
Renal insufficiency;
Nephrotoxicity;
Hepatocellular
carcinoma

Recommendations of everolimus use in liver transplant

Abstract Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors, everolimus (EVL) and sirolimus are immunosuppressive agents with a minor nephrotoxic effect, limited to the development of proteinuria in some cases. The combination of EVL and low-dose tacrolimus has proven to be as safe and effective as standard therapy with tacrolimus for the prevention of acute cellular rejection. Early initiation of EVL-based immunosuppressive regimens with reduced exposure to calcineurin inhibitors has been shown to significantly improve renal function of LT recipients during induction and maintenance phases, with comparable efficacy and safety profiles. In patients with established kidney failure, initiating EVL may enable clinicians to reduce calcineurin inhibitors exposure, thereby contributing to the improved renal function of these patients. Although there is not sufficient evidence to recommend their use to prevent the recurrence of hepatocellular carcinoma and the progression of de novo tumours, they are used in this context in routine clinical practice.

© 2017 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

Con la introducción de los nuevos fármacos inmunosupresores la incidencia de rechazo agudo ha disminuido y la supervivencia postrasplante hepático (TH) ha aumentado, siendo en la actualidad > 80% y > 70% al 1.^{er} y 5.^o año, respectivamente¹. Sin embargo, la toxicidad asociada al uso de estos fármacos es importante, por lo que es necesario disponer de regímenes inmunosupresores que puedan cumplir los siguientes objetivos: 1) mantener la eficacia inmunosupresora para evitar el rechazo agudo; 2) disminuir la nefrotoxicidad a corto y largo plazo; 3) disminuir la incidencia de efectos secundarios que conllevan aumento del riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad); 4) reducir la recurrencia del carcinoma hepatocelular (CHC); y 5) reducir la aparición de tumores *de novo*. Una de las estrategias terapéuticas para conseguir estos objetivos se basa en la retirada o reducción de los inhibidores de la calcineurina (ICN) y su combinación con fármacos inhibidores de la *mammalian target of rapamycin* –mTOR– (imTOR).

Everolimus (EVL) y sirolimus (SRL) actúan a un nivel distinto que los ICN, concretamente sobre la cascada de activación del linfocito T inhibiendo la mTOR, proteína quinasa involucrada en la señal 3 de activación de los linfocitos²⁻⁴.

EVL tiene una vida media más corta que SRL⁵, lo que le permite alcanzar concentraciones estables en sangre con mayor rapidez⁶.

Este artículo pretende ser un documento de recomendaciones clínicas de experto basadas en la evidencia y en la experiencia propia.

Everolimus en la prevención de rechazo agudo en el trasplante hepático

Se han realizado 4 estudios prospectivos con EVL en el TH *de novo* con distintos objetivos (tabla 1). Levy et al. analizaron la eficacia y seguridad de EVL hasta los 36 meses del TH en un estudio fase II (estudio RAD B158)⁷. Todos los pacientes (n = 119) fueron tratados con ciclosporina (CsA) más esteroi-

des y se compararon 3 dosis de EVL (1 mg, 2 mg o 4 mg al día) frente a placebo. En los tratados con EVL se observó una tendencia a una menor tasa de rechazo agudo tratado frente al grupo placebo (39,3%, 30%, 29% vs. 40%, respectivamente), que no alcanzó significación estadística. En otro estudio Masetti et al. analizaron el impacto de la retirada precoz de CsA (a los 30 días del TH) seguida de EVL en monoterapia sobre la función renal en 78 receptores de TH⁸. No hubo diferencias significativas en la eficacia (en términos de rechazo y supervivencia) entre ambos grupos.

En el estudio PROTECT 203 pacientes recibieron inducción con basiliximab e ICN con o sin esteroides durante 4 semanas⁹. A partir de la 4.^a semana el grupo control (n = 102) continuó con ICN, mientras que en el grupo de estudio (n = 101) se redujo las dosis de ICN y se inició EVL con la intención de retirar el ICN a las 8 semanas del TH. No hubo diferencias significativas en la supervivencia ni en la tasa de rechazo agudo confirmado por biopsia al año⁹, manteniéndose estos resultados a los 3 y 5 años de seguimiento^{10,11}.

El ensayo clínico que dio lugar al registro de EVL en el TH fue el estudio en fase III H230412. En este estudio prospectivo multicéntrico y abierto, 719 pacientes fueron aleatorizados a los 30 + 5 días post-TH en 3 brazos: tacrolimus (TAC) eliminación (grupo suspendido prematuramente por una mayor tasa de rechazo agudo), EVL-TAC reducido (TAC-r) (EVL con niveles de 3-8 ng/ml y TAC con niveles de 3-5 ng/ml) y brazo control, que continuó con TAC (niveles TAC de 8-12 ng/ml) hasta el mes 4 y a partir de ese momento con niveles de 6-10 ng/ml. En el análisis global a los 12 meses se demostró no inferioridad en la incidencia de la variable principal compuesta (rechazo agudo confirmado por biopsia tratado, pérdida del injerto o muerte) en el brazo de EVL-TAC reducido en comparación con el brazo control de TAC (6,7% vs. 9,7%, p < 0,001)¹². La eficacia se mantuvo a los 24 y 36 meses en los pacientes que continuaron con EVL^{13,14}. En función de los resultados de este estudio EVL ha recibido la aprobación de la *European Medicines Agency* y la *Food and Drug Administration* en la indicación de profilaxis del rechazo agudo, combinado con dosis reducidas de TAC, a partir de la 4.^a semana del TH.

Puntos clave:

Tabla 1 Estudios sobre el uso de everolimus en el trasplante hepático *de novo*

Autor, año (ref.)	Diseño	Tamaño muestral (n)	Duración seguimiento	Diferencia en TFGe (MDRD-4) Grupo EVER vs. grupo control (p)	Resumen de resultados
Levy et al. ⁷ , 2006	EVL vs. placebo	119	36 meses	8,3 ^a (p=0,15)	Eficacia similar de EVL + CsA vs. CsA + placebo, sin diferencias significativas en función renal
Masetti et al. ⁸ , 2010	EVL monoterapia a los 30 días post TH vs. CsA	78	12 meses	27,7 (p < 0,001)	EVL monoterapia a los 30 días tiene una eficacia similar con una función renal significativamente mejor vs. CsA
Fischer et al. ⁹ , 2012	Estudio PROTECT: EVL monoterapia tras conversión de ICN vs. ICN	203	12 meses	7,8 (p=0,02)	EVL monoterapia tiene una eficacia similar con una función renal significativamente mejor vs. ICN
De Simone et al. ¹² , 2012	EVL + TAC con niveles reducidos vs. TAC con niveles estándar	719	12 meses	8,5 (p < 0,001)	EVL + TAC con niveles reducidos tiene una eficacia similar con una función renal significativamente mejor vs. TAC con niveles estándar

CsA: ciclosporina; EVL: everolimus; ICN: inhibidores de la calcineurina; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; TAC: tacrolimus; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

^a Aclaramiento de creatinina calculado por el método Cockcroft-Gault.

1. EVL combinado con TAC a dosis reducidas ha mostrado a los 12, 24 y 36 meses del trasplante hepático una eficacia y seguridad comparables a la inmunosupresión estándar con TAC.
2. No se recomienda el uso de EVL en monoterapia en el postrasplante precoz por riesgo aumentado de rechazo.

Everolimus en la disfunción renal postrasplante hepático

Se estima que aproximadamente el 50% de los receptores de un TH presentan disfunción renal en grado variable, y el 8-28% insuficiencia renal grave, cifras que aumentan cuanto mayor es el período de seguimiento post-TH¹⁵⁻¹⁷. No obstante, artículos recientes recogen cifras menores de disfunción renal, con una incidencia 18-22% acumulada a los 5 años, con uso de niveles bajos de ICN¹⁸. Un descenso > 30% en la tasa de filtrado glomerular en el primer año post-TH ha demostrado ser un importante predictor de nefropatía crónica y de muerte después del 1.º año post-TH^{19,20} y estudios recientes sugieren un aumento importante de la mortalidad cuando la tasa de filtrado glomerular es < 30 ml/min/1,73 m² (medida por aclaramiento de iothalamato)²¹.

En general, la función renal durante el 1.º año post-TH es el factor predictivo más importante de insuficiencia renal a largo plazo^{15,17}. Aunque los ICN son la piedra angular del tratamiento inmunosupresor en el TH, no obstante su uso se asocia claramente con el desarrollo de nefrotoxicidad, tanto aguda como crónica^{17,22} y se consideran el mecanismo

patogénico principal de la insuficiencia renal crónica (IRC) post-TH.

Basándonos en todo lo anterior, la introducción tardía, la reducción o incluso la retirada de los ICN, tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento a largo plazo post-TH debería conllevar un mayor grado de preservación de la función renal. Para no comprometer la supervivencia del paciente ni la función del injerto hepático estos protocolos «nefroprotectores» deben apoyarse en el uso de inmunosupresores no nefrotóxicos como micofenolato mofetil (MMF) o imTOR, con eventual apoyo de corticoides y anticuerpos monoclonales como basiliximab.

Everolimus en la preservación de la función renal en el período postrasplante inicial

El primer estudio que evaluó la retirada precoz de ICN con conversión precoz a monoterapia con EVL y su efecto sobre la función renal fue realizado por Masetti et al.⁸. (ver el apartado «Everolimus en la prevención de rechazo agudo en el trasplante hepático» y la [tabla 1](#)). En este estudio la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) estimada por la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD-4) fue significativamente mejor (87,6 ± 26,1 ml/min/1,73 m²) en el grupo con EVL en comparación con el grupo con CsA (58,2 ± 17,9 ml/min/1,73 m²; p < 0,001).

El estudio PROTECT (ver el apartado «Everolimus en la prevención de rechazo agudo en el trasplante hepático» y la [tabla 1](#)) fue publicado inicialmente en 2012 por Fischer et al.⁹, con resultados de seguimiento a los 3 y

5 años^{10,11}. El objetivo fue analizar la función renal tras la conversión a EVL en monoterapia. Al año la función renal valorada por la fórmula MDRD-4 fue significativamente mejor (7,8 ml/min/1,73 m²; p = 0,02) en el grupo de EVL que en el grupo de ICN. A los 3 años la diferencia a favor del régimen libre de ICN aumentó (9,4 ml/min/1,73 m²) debido a un ligero deterioro progresivo de la TFGe en la cohorte con ICN, a pesar de la disminución en la exposición a los mismos¹⁰. Los resultados a los 5 años confirman la tendencia a la mejoría de la función renal a favor del régimen libre de ICN, con un aumento de la TFGe de 11,4 ml/min/1,73 m²¹¹. No se detectó ningún caso de trombosis de la arteria hepática.

El estudio de registro de EVL en TH (ver el apartado «Everolimus en la prevención de rechazo agudo en el trasplante hepático» y la tabla 1) ha permitido comprobar la eficacia de este inmunosupresor no nefrotóxico en la preservación de la función renal tras el TH. Este estudio comparó los resultados de un régimen de EVL + TAC con niveles valle reducidos (3-5 ng/ml) vs. TAC con niveles estándar (8-12 ng/ml) hasta el mes 4, y a partir de ese momento con niveles de 6-10 ng/ml¹²⁻¹⁴. La TFGe valorada por la fórmula MDRD-4 fue superior en el grupo everolimus, con diferencias significativas de 8,5 ml/min/1,73 m² y de 7,6 ml/min/1,73 m² a los 12 y 24 meses del trasplante, respectivamente, en comparación con el grupo control (p < 0,001)^{12,13}. Esta estabilización de la función renal se mantuvo hasta los 36 meses¹⁴, no existiendo diferencias respecto a la eficacia entre ambos brazos de tratamiento. Los resultados anteriores confirman que la minimización de TAC con la introducción de EVL el primer mes después del TH es una alternativa segura y eficaz, con mejor función renal en comparación con la inmunosupresión estándar con TAC. Por otra parte, este estudio de registro mostró que la eliminación precoz de TAC y su sustitución por EVL en monoterapia sí se asocia a una tasa significativamente mayor de rechazo agudo¹².

Actualmente está en marcha en España un ensayo prospectivo que compara la terapia con EVL (3-8 ng/ml) en combinación con TAC a dosis reducidas (< 5 ng/ml) (EVL + TAC-r) vs. el tratamiento estándar con TAC (6-10 ng/ml) combinado con MMF (NCT02040584). Los resultados de este estudio nos permitirán conocer el impacto en la función renal del régimen basado en everolimus más TAC-r frente a la terapia estándar de inmunosupresión (TAC + MMF).

Everolimus en preservación de la función renal en el período de mantenimiento

La presencia de disfunción renal entre los 3-6 meses tras el TH ha mostrado ser un predictor de insuficiencia renal a largo plazo^{17,23}. Los estudios en el período post-TH precoz y en el trasplante renal sugieren que EVL es un inmunosupresor potente que permite reducir de forma sustancial la dosis de ICN en la fase precoz después del TH, optimizando así la función renal sin comprometer la eficacia antirrechazo^{10,24,25}.

El efecto nefroprotector de EVL en el período de mantenimiento post-TH ha sido analizado en varios estudios. En uno de ellos De Simone et al. no encontraron beneficio sobre la función renal en los pacientes con disfunción renal relacionada con ICN y aleatorizados a introducción tardía de EVL con reducción (20%) o retirada (80%) de

los ICN, en comparación con el grupo control²⁶. La alta tasa de reducción de dosis en el grupo control (77%) y el largo tiempo transcurrido desde el TH (> 3 años) podría explicar la ausencia de diferencias en la función renal entre los 2 grupos de pacientes. Sin embargo, otros estudios no comparativos han evidenciado una mejoría significativa de la función renal tras la introducción de EVL y la reducción o retirada del ICN, sin aumentar el riesgo de rechazo^{27,28}. Así, en un estudio multicéntrico francés con 240 pacientes se observó un significativo aumento medio de la TFGe > 8 ml/min/1,73 m² (18,2%) en los pacientes con fallo renal establecido 12 meses después de haber iniciado EVL a una media de 4,9 ± 5,2 años post-TH, y un 60% ya no recibían ICN tras dicho período²⁶. En otro estudio reciente, observacional retrospectivo y multicéntrico realizado en España, se incluyeron 477 pacientes tratados con EVL como terapia de mantenimiento, entre los cuales en el 32,6% de los casos el motivo de la conversión fue la disfunción renal a una media de 23,8 meses post-TH²⁹. Aunque la TFGe, valorada por la fórmula MDRD-4, mejoró en todas las indicaciones de conversión (disfunción renal, profilaxis de CHC y tumores *de novo*), la mejoría de la función renal fue mayor en el grupo de pacientes en los que se introdujo EVL por disfunción renal, con un aumento significativo de 10,9 y 6,8 ml/min/1,73 m² a los 3 y a los 12 meses de iniciar EVL, respectivamente. Un hallazgo particularmente llamativo de este estudio fue que la mejoría de la TFGe fue mayor en los pacientes en los que la conversión a EVL fue más precoz (inferior a un año post-TH). De hecho, cuando esta conversión se realizó transcurridos 5 años del TH no hubo mejoría de la TFGe, lo que sugiere que el momento de la conversión a EVL post-TH no debe ser pospuesto si no es imprescindible, ya que las estrategias de minimización temprana de ICN son posibles y seguras usando EVL. Las dosis y exposición medias de EVL fueron inferiores a las descritas en el estudio francés²⁸, sin que la seguridad se viese afectada, lo que refleja el aprendizaje derivado del uso cada vez más frecuente de EVL.

Puntos clave:

1. La aplicación temprana e individualizada de un protocolo de inmunosupresión basado en EVL con minimización de la exposición al ICN en receptores de un TH permite obtener mejores resultados de función renal con tasas similares de eficacia y seguridad.
2. Las estrategias basadas en la reducción de ICN combinado con everolimus son eficaces en la prevención de la disfunción renal en el trasplante *de novo* y también durante el período de mantenimiento.
3. En pacientes con disfunción renal establecida, la introducción de EVL en el régimen inmunosupresor es una buena opción, ya que permite minimizar la exposición al ICN e incluso retirarlo, con la consiguiente mejoría en la función renal.
4. Es esperable que la preservación de la función renal en la fase de inducción y mantenimiento tenga impacto en los resultados finales del TH (morbilidad, supervivencia e incluso costes), sobre todo en enfermos de alto riesgo.

Everolimus en el carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular representa la 3.^a causa de mortalidad por cáncer en el mundo³⁰ y el 16-25% de las indicaciones de TH en nuestro medio^{31,32}, con una tasa de recidiva de 16-20% después del TH³³. Las recidivas son reseables en < 10% de los casos y se asocian con una supervivencia media de un año desde el diagnóstico^{34,35}. En estudios moleculares³⁶ se ha demostrado que el CHC utiliza para su desarrollo la vía mTOR hasta en un 30-40% de los casos³⁷. Este hecho constituye la base para que los inhibidores del mTOR puedan tener un papel en el régimen inmunosupresor de los pacientes trasplantados por CHC³⁸. Este efecto antiproliferativo en líneas celulares de CHC parece mantenerse incluso con la administración concomitante de tacrolimus³⁹. Por otro lado, algunos estudios han establecido una asociación entre el riesgo de recurrencia del CHC y la existencia de niveles altos de ICN, incluso durante el primer mes del trasplante^{40,41}.

La eficacia de los imTOR en la prevención o tratamiento de la recurrencia del CHC post-TH ha sido analizada en 3 metaanálisis⁴²⁻⁴⁴. En los 2 primeros^{42,43} los pacientes trasplantados por CHC tratados con un imTOR como parte de su pauta inmunosupresora tenían una mayor supervivencia que los no tratados con imTOR. Sin embargo, estos resultados se basaban solo en 5 estudios retrospectivos, con escaso número de pacientes y que usaron criterios no uniformes al definir las características del tumor. Un metaanálisis más reciente⁴⁴ evidenció la misma tendencia en el análisis global, pero cuando los resultados eran ajustados por el tipo de estudio y el por tipo de tumor, solo se observaba cierto beneficio en aquellos casos que estaban dentro de los criterios de Milán.

Recientemente, se han publicado los resultados del estudio SILVER⁴⁵, el único estudio prospectivo, aleatorizado y con seguimiento prolongado que ha evaluado el uso de imTOR (SRL) en los pacientes trasplantados por CHC. Globalmente, el estudio muestra un beneficio en la supervivencia libre de recurrencia durante los primeros 3-4 años del seguimiento que no se mantiene a partir del 5.º año. Los beneficios son también mayores en el subgrupo de pacientes < 60 años y con tumores dentro de los criterios de Milán (y no en pacientes de alto riesgo según el explante), pero sobre todo los beneficios más importantes a corto y largo plazo son los presentados por pacientes en monoterapia con SRL, aunque estos pacientes representan solo el 19% del grupo que recibió SRL. Otro de los puntos débiles del estudio es que no analiza otros factores reconocidos de mal pronóstico para clasificar como de «alto riesgo de recidiva» a los pacientes (una pobre diferenciación del tumor, la presencia de invasión microvascular y los niveles altos de alfafetoproteína).

Yanik et al⁴⁶. han analizado en un estudio reciente el efecto de una inmunosupresión de mantenimiento con SRL en 3.936 trasplantados por CHC entre 2002-2012 en Estados Unidos, de los que 234 (6%) recibieron SRL en los 3 primeros meses post-TH, sin encontrar diferencias entre los pacientes que recibieron o no SRL en la mortalidad por cáncer o en la tasa de recurrencia de CHC⁴⁶. No obstante, se trata de un estudio subóptimo por el pequeño tamaño del grupo de SRL que, por tanto, carece del poder estadístico necesario para identificar diferencias significativas. Además, en el 26% de los pacientes de dicho grupo no existe seguimiento

pasados 3 meses post-TH y no se dispone de datos de los explantes, por lo que no se analizan el grado diferenciación histológica del tumor, ni tampoco la existencia de invasión microvascular.

Por otro lado, se ha valorado también el papel de EVL asociado a sorafenib en el tratamiento de la recidiva del CHC post-TH con resultados contradictorios, tanto de eficacia como de efectos adversos⁴⁷⁻⁴⁹.

En la actualidad está en marcha un ensayo clínico (NCT01888432) que evalúa el uso de EVL con dosis reducidas de TAC en receptores de donante vivo. Como objetivo secundario se analizará si el beneficio de esta pauta inmunosupresora en la recurrencia de CHC se mantiene en tumores extra-Milán (que no suponen un motivo de no inclusión de pacientes) y también evaluará el papel que además analizará la alfafetoproteína, la invasión microvascular y el grado de diferenciación tumoral.

Es necesario, por tanto, la realización de nuevos estudios que evalúen prospectivamente las ventajas del uso de EVL en los pacientes trasplantados por CHC, que en la práctica clínica diaria suponen el 30% de las indicaciones de uso de este fármaco²⁹, y que se identifique el subgrupo de pacientes con alto riesgo de recidiva que podrían beneficiarse del uso de imTOR.

Everolimus en los tumores *de novo*

La incidencia de tumores *de novo* tras el TH oscila entre el 5% y el 16%, 2-3 veces mayor que en la población general no trasplantada⁵⁰. Los tumores *de novo* son una de las causas principales de mortalidad a largo plazo⁵¹. Los principales factores de riesgo son la inmunosupresión, la edad y el consumo de tabaco y alcohol, estos 2 últimos especialmente en los tumores *de novo* pulmonares y del área orofaríngea^{52,53}.

Numerosos estudios pre-clínicos, tanto en cultivos celulares *in vitro* como en modelos animales, han demostrado que una importante variedad de tumores sólidos, así como la enfermedad linfoproliferativa, son dependientes de la vía de la mTOR⁵⁴. La evidencia clínica del papel de los imTOR como tratamiento de los tumores *de novo* post-TH es todavía escasa y está basada en publicaciones de casos aislados o de series cortas retrospectivas⁵⁵⁻⁵⁹. Sin embargo, a pesar del bajo grado de evidencia, la práctica clínica habitual en España muestra que la tercera parte de las indicaciones de EVL en el post-TH ha sido en el contexto de la aparición de un tumor *de novo*²⁹, ya que en muchos centros de trasplante se procede a introducir EVL (niveles 3-8 ng/ml) y a reducir al máximo o retirar el ICN en este escenario.

A pesar de que no hay evidencia suficiente como para hacer una recomendación al respecto, las pautas inmunosupresoras con imTOR dirigidas a la prevención o al tratamiento de la recurrencia post-TH del CHC, o tras aparición de tumor *de novo*, son una práctica clínica habitual en las unidades de trasplante hepático.

Puntos clave:

1. Los imTOR inhiben la angiogénesis y la apoptosis necesarias para la transformación y propagación de las células neoplásicas.

- Los estudios retrospectivos, así como el único estudio prospectivo, realizados en pacientes trasplantados por CHC han mostrado menor recurrencia y mayor supervivencia en determinados subgrupos de pacientes que reciben imTOR. Sin embargo, a falta de confirmación de estos datos en nuevos estudios prospectivos, no puede recomendarse el uso generalizado de imTOR en todos los pacientes trasplantados por CHC, y parece razonable por el momento utilizarlos en casos con mayor riesgo de recidiva.
- La evidencia de la eficacia de pautas inmunosupresoras con imTOR dirigidas a la prevención o al tratamiento de la recurrencia post-TH del CHC o tras aparición de tumor *de novo*, debe confirmarse con futuros estudios prospectivos y aleatorizados.

Regímenes y dosis de everolimus en el trasplante hepático

Además de las indicaciones comentadas anteriormente, los imTOR pueden ser usados en otros escenarios como en el tratamiento coadyuvante en casos de rechazo grave o en el caso de neurotoxicidad por ICN incluso en el postrasplante precoz. Así, en el estudio EVEROLIVER²⁹ entre las indicaciones de conversión a EVL en el 11,6% casos (56/481) fue por neurotoxicidad de ICN y en el 5,2% (6/481) por rechazo confirmado por biopsia. No obstante, no hay evidencia suficiente como para hacer una recomendación sobre dichas indicaciones.

Consideraciones prácticas: metabolismo e interacciones

EVL es un fármaco de estrecho margen terapéutico y administración por vía oral, en 2 dosis/día, que se puede tomar con o sin alimentos y junto al ICN. Se metaboliza principalmente en el hígado, por lo que se requiere ajuste de dosis en caso de función hepática alterada (reducir la dosis inicial en un 30%, 50% y 60% en pacientes con cirrosis grado Child-Pugh A, B y C, respectivamente)⁶⁰. EVL se metaboliza por el CYP3A4, por lo que no se recomienda la administración conjunta con inhibidores (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina y ritonavir) o inductores (por ejemplo rifampicina y rifabutina) potentes del CYP3A4 a menos que el beneficio supere el riesgo.

A diferencia del trasplante renal, donde el desarrollo de EVL se realizó combinando este con CsA, en el trasplante hepático se hizo con dosis reducidas de TAC¹². En el trasplante renal se evidenció que la CsA tiene un efecto sinérgico con EVL cuando ambos fármacos se administran conjuntamente (se precisa menor dosis de EVL cuando se coadministra con CsA, y cuando se disminuye la dosis de CsA pueden disminuir los niveles de EVL^{6,61,62}, especialmente si los niveles valle de CsA son < 50 ng/ml). Este efecto no se observó con TAC en el TH, por lo que de ambas experiencias parece prudente administrar dosis de EVL de inicio inferiores con CsA que con TAC en el TH.

Dosificación de everolimus⁶³

En el uso precoz la dosis inicial de EVL es 1 mg cada 12 h, administrado al mismo tiempo que TAC (0,75 mg/12 h si es con CsA). Los ajustes de dosificación (incrementos o descensos de EVL de 0,25 mg/12 h) se realizan según los niveles valle (C0) obtenidos al menos 5 días desde el cambio de dosis previa, hasta alcanzar un nivel C0 de 3-8 ng/ml. Se deben realizar controles hasta que 2 niveles C0 consecutivos muestren concentraciones estables de EVL. Una vez conseguidos estos niveles se ha de reducir progresivamente la dosis de TAC. Aunque la concentración reducida de TAC en el TH *de novo* en combinación con EVL no ha sido bien establecida, una cifra razonable podría ser 5-6 ng/ml, que fue el nivel medio alcanzado en el estudio de registro¹². No obstante, el diseño de varios ensayos clínicos actualmente en marcha, así como el uso de EVL en centros con experiencia en trasplante, permiten deducir que los niveles de TAC reducidos pueden ser aún más bajos, de 3-5 ng/ml (fig. 1).

En los casos de inicio tardío de EVL la introducción de EVL (0,75-1 mg/12 h) puede hacerse simultáneamente al descenso del 25-30% de la dosis del ICN, procediendo posteriormente a ajustes según niveles y tolerancia⁵⁴ (fig. 2). Si el paciente está recibiendo tratamiento con CsA, el cambio es similar, si bien por su especial interacción con EVL los niveles de EVL pueden disminuir si la exposición a la CsA se reduce notablemente (concentración valle < 50 ng/ml).

Monitorización de niveles

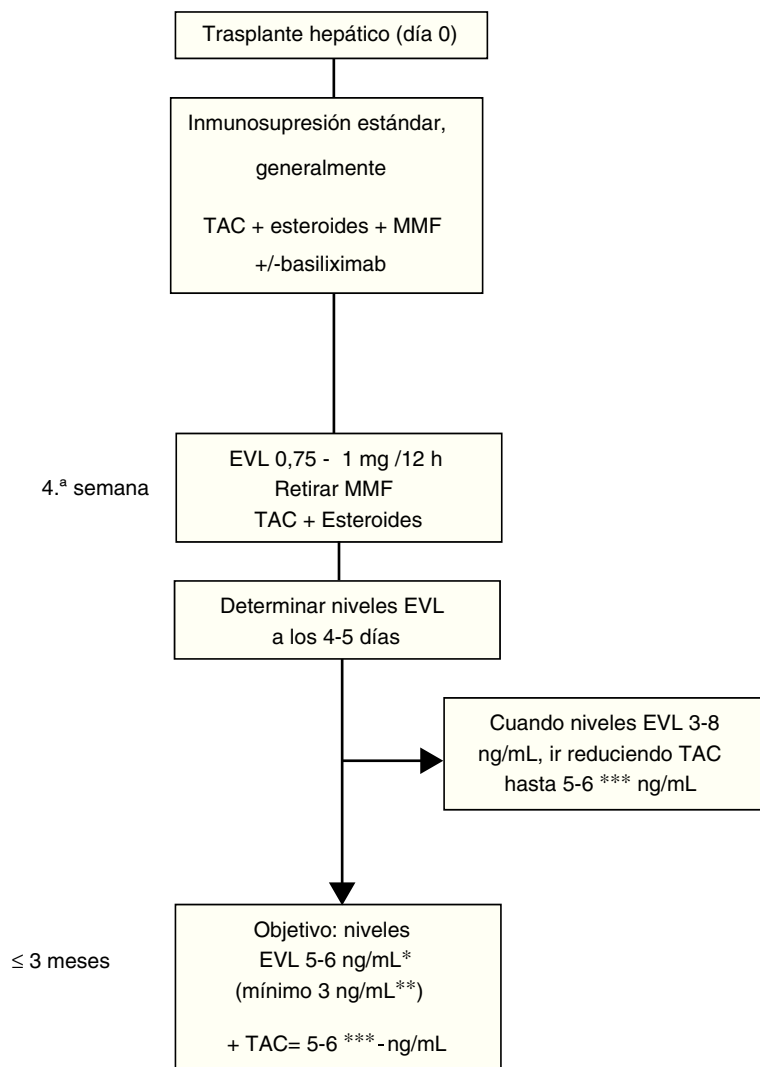
Los datos de exposición-eficacia y exposición-seguridad han establecido que los niveles C0 de EVL $\geq 3,0$ ng/ml se asocian con una incidencia menor de rechazo agudo confirmado mediante biopsia que los niveles < 3,0 ng/ml. El límite superior recomendado es 8 ng/ml⁶⁴⁻⁶⁸ y los niveles > 8 ng/ml se asocian con mayores efectos secundarios. Por tanto, los niveles recomendados son de 3-8 ng/ml. No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (> 65 años) ni en caso de insuficiencia renal.

Hay que monitorizar estrechamente los niveles de EVL en las siguientes circunstancias:

- Insuficiencia hepática.
- Administración de fármacos que induzcan o activen la isoenzima CYP3A4 del sistema citocromo P450.
- Cuando se minimiza el tratamiento basado en ciclosporina.
- Ante la aparición de efectos adversos, en cuyo caso se reduce la dosis de EVL al menos en 0,25 mg cada 12 h, manteniendo niveles C0 de EVL > 3 ng/ml.

Perfil de tolerancia y efectos adversos de everolimus

Los efectos secundarios asociados al uso de imTOR son bien conocidos y suelen poder controlarse con tratamiento médico y reducción de dosis⁶⁹. En todos los ensayos clínicos



* particularmente hasta 4.º mes post-TH

** aumentar dosis si niveles EVL < 3 ng/mL y determinarlos de nuevo a los 4-5 días

*** en centros con experiencia niveles de TAC pueden ser = 3-5 ng/mL

Figura 1 Manejo de everolimus en pacientes *de novo*.

(EC) controlados, las reacciones adversas asociadas a EVL más frecuentes son: anemia, edema periférico, elevaciones de creatinina cuando se utilizan junto con dosis plenas del ICN, hiperlipidemia, alteración de la cicatrización y aftas orales^{12,13,26,70}.

En el estudio de registro de EVL¹² la tasa de efectos adversos que condujeron a la discontinuación del tratamiento fue del 25,5% en el grupo de EVL-TAC reducido vs. 14,1% grupo TAC estándar. La proteinuria (2,9%), la hepatitis C recurrente (2%) y la pancitopenia (3%) fueron los eventos que con mayor frecuencia provocaron la interrupción del tratamiento con EVL.

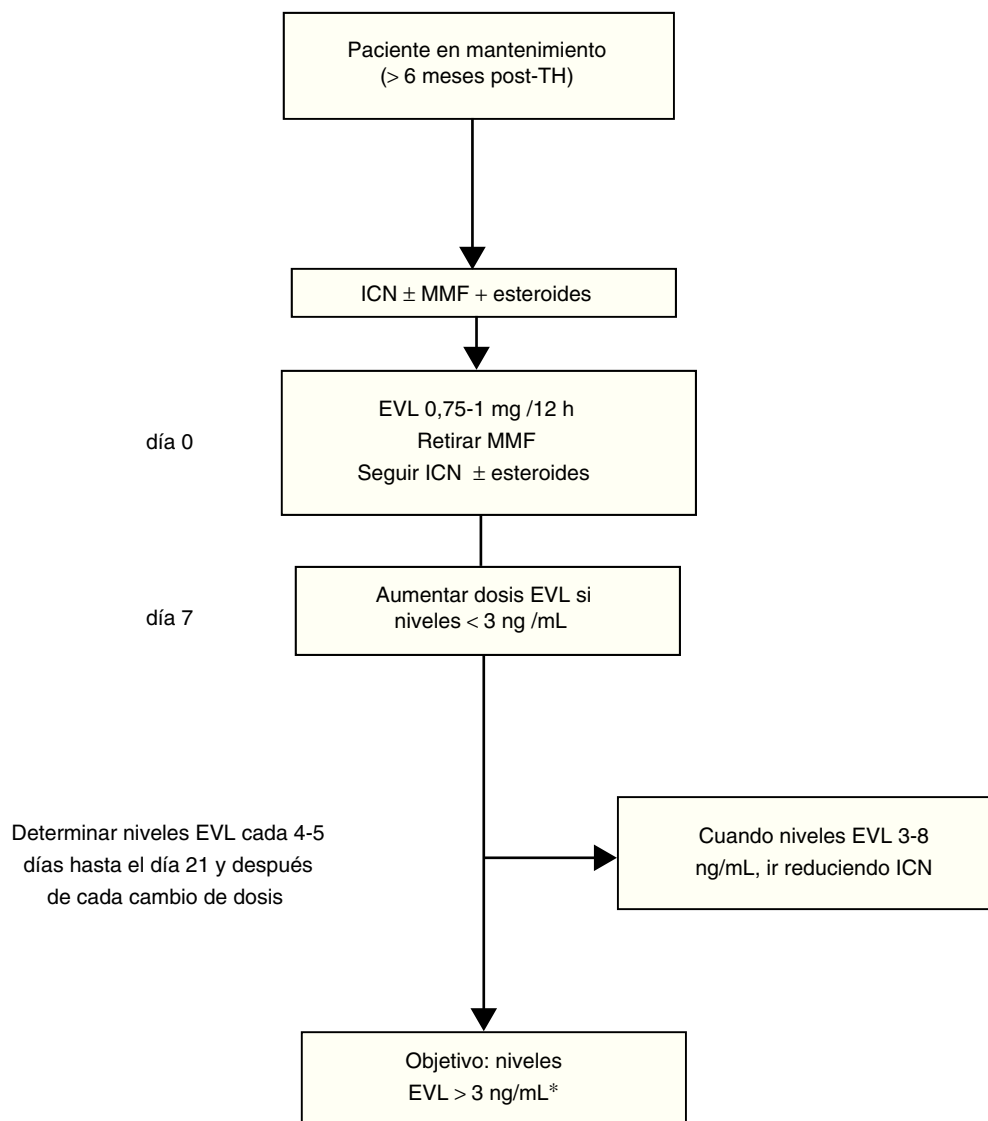
Se describen a continuación algunos de los efectos adversos más frecuentes con recomendaciones sobre su manejo (tabla 2).

Edema periférico

El edema periférico es frecuente, con poca o nula respuesta a diuréticos y, a veces, incapacitante.

Proteinuria e insuficiencia renal

La proteinuria tiene una incidencia variable (3,7-9,9%) en los EC con EVL *de novo* post-TH^{8,9,13} y en la mayoría de los casos es leve. El mecanismo por el cual los imTOR inducen proteinuria no está bien establecido, habiéndose relacionado con una disminución en la reabsorción tubular de proteínas. Se ha descrito deterioro de la función renal tras la administración de imTOR, sobre todo en pacientes con



* Aumentar dosis EVL si niveles < 3 ng/mL y determinar niveles 4-5 días después.

Figura 2 Manejo de everolimus en pacientes en mantenimiento.

proteinuria significativa previa. Por este motivo, antes de iniciar imTOR debe realizarse una proteinuria basal, y si es > 800 mg/día se desaconseja su uso^{71,72}, así como en pacientes con TFGe (MDRD4) < 40 ml/min/1,73 m². Se recomienda la monitorización periódica (cada 3-6 meses) de la función renal y de la proteinuria en pacientes en tratamiento con EVL.

Hernia incisional y problemas de la herida quirúrgica

El uso de imTOR tras el trasplante de órganos sólidos se ha asociado con mala cicatrización de las heridas quirúrgicas y con el desarrollo de linfocelos. En el estudio de Masetti et al. existió una mayor incidencia de hernia incisional en el grupo EVL (46,1% vs 26,9%, p=0,16), si bien la administración de

este tras el TH era muy precoz, en el día 10.º post-TH⁸. Sin embargo, en el estudio de registro, en el que EVL se iniciaba al mes del TH, la incidencia de complicaciones de la herida quirúrgica y de hernias incisionales fue comparable entre los grupos con y sin EVL (11% vs. 8,3%, p=0,36 y 9,8% vs. 7,9%, p=0,52, respectivamente)¹².

Dislipidemia

Se asocia al tratamiento con EVL tanto en los regímenes *de novo* (26,9% grupo EVL vs. 11,6% grupo control, p=0,001)¹³ como en los de conversión tardía (9,7% grupo EVL vs. 2,7% grupo control p=0,017)²⁴. La prevalencia de dislipidemia oscila entre el 7% y el 43%⁷³. En general, se controla con fármacos hipolipemiantes.

Tabla 2 Principales efectos adversos de everolimus a los 12 meses en estudios prospectivos

Efecto secundario	Grupo EVR (%)	Grupo ICN (%)	Estudio (ref.)	Tratamiento
Proteinuria	2,9 9,9	0,4 2	H2304 ¹¹ PROTECT ⁸	Considerar reducción de EVR o incluso retirada si proteinuria > 2 g/día Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II)
Dislipidemia	23,3 22,8 9,6	17,8 10,8 7,7	H2304 ¹¹ PROTECT ⁸ MASETTI ⁷	Estilo de vida cardiosaludable Fármacos hipolipidémicos (estatinas, fibratos, ezetimiba)
Infecciones	50,2 73,3 46,1	42,6 59,8 46,1	H2304 ¹¹ PROTECT ⁸ MASETTI ⁷	Tratamiento específico de la infección Reducir o retirar EVER
Edema periférico	17,6 9,6	10,8 0	H2304 ¹¹ MASETTI ⁷	Reducir la dosis de everolimus Evaluar respuesta a diuréticos (suele ser escasa) Considerar la retirada de antagonistas del calcio Si angioedema: corticoides + antihistamínicos y valorar retirada EVR
Hernia incisional	2,9 11,9 46,1	1,2 10,8 26,9	H2304 ¹¹ PROTECT ⁸ MASETTI ⁷	Evitar EVR en el primer mes post-TH Evitar en pacientes malnutridos (IMC < 20 kg/m ²) u obesos (IMC > 35 kg/m ²) hasta asegurar la correcta cicatrización de la herida Evitar EVR en retrasplante Retirar EVR entre una semana y 30 días antes cirugías mayores y reintroducirlo 15 días después
Anemia	7,8 18,8	8,3 14,8	H2304 ¹¹ PROTECT ⁸	Reducir dosis de everolimus si Hb ≤ 8 g/dl y suspender si ≤ 6 g/dl Reducir/retirar micofenolato Eritropoyetina/ferroterapia
Leucopenia	11,8 20,8	5 15,3	H2304 ¹¹ PROTECT ⁸	Disminuir/retirar fármacos mielotóxicos Disminuir dosis de everolimus si leucocitos ≤ 3.000 mm ³ g/dl y suspender si ≤ 2.000 mm ³ Factor estimulante de colonias si leucopenia severa, infección o fiebre
Trombocitopenia	5,3 7,9	1,7 7,4	H2304 ¹¹ PROTECT ⁸	Disminuir dosis de everolimus o retirada

Infecciones

La incidencia de infecciones relacionadas con el uso de EVL varía en los diferentes estudios publicados. No fue más alta en los estudios de incorporación *de novo*^{8,13}, pero sí en las terapias de introducción tardía de EVL^{9,24}. Dado que los imTOR inhiben la proliferación inducida por la interleuquina-2 de los linfocitos T activados y de interferón gamma, ambas necesarias para la inmunidad frente a bacterias intracelulares, pueden predisponer a la infección por dichos microorganismos.

En uno de los estudios de registro¹³ el 56% de pacientes (138/245) del grupo de EVL + TAC-reducido presentó infecciones vs. el 51,7% (125/242) del grupo de TAC convencional, sin diferencias significativas entre ambos grupos tanto en el global como en el tipo de infección (bacteriana: 19,6% vs. 13-2%, viral: 18,4% vs. 18,2% y fúngica 3,3% vs. 6,2%).

Depresión de médula ósea

EVL se asocia con depresión de la médula ósea, manifestada como anemia (7,8-18,8%), leucopenia (11,8-20,8%)

o trombocitopenia (5,3-7,9%). Deben descartarse otras causas que puedan contribuir a la aparición de estas manifestaciones hematológicas como infecciones víricas, estados carenciales y fármacos mielotóxicos (MMF, ganciclovir, valganciclovir...). Suele corregirse con reducción de la dosis de EVL aunque puede llegar a requerir en ocasiones la retirada del fármaco.

Estomatitis y aftosis

Las lesiones aftosas son relativamente frecuentes en los pacientes tratados con EVL. Su incidencia fue del 10,6% en el estudio de registro¹³ y del 26,4% en los estudios de conversión tardía²⁶. Ante este tipo de lesiones se deben descartar infecciones concomitantes. El tratamiento incluye reducción de la dosis del imTOR y tratamiento tópico con anestésicos. En ocasiones son recidivantes y obligan a la retirada de EVL.

Lesiones cutáneas

Generalmente mejoran espontáneamente en semanas, aunque pueden requerir tratamiento tópico dermatológico y reducción de dosis de EVL. Debe descartarse origen infeccioso.

Neumonitis

Su incidencia fue del 2-5% en los estudios H2304¹²⁻¹⁴ y PROTECT⁹⁻¹¹. La clínica es variable, desde alteraciones radiográficas asintomáticas hasta alteración respiratoria grave, potencialmente fatal. Su incidencia es mayor cuando los niveles de imTOR están por encima del margen terapéutico.

Puntos clave:

1. La función renal debe estimarse mediante las fórmulas MDRD y/o *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, periódicamente en pacientes en tratamiento con EVL.
2. Debe realizarse un estudio de proteinuria de 24 horas antes de introducir EVL y determinaciones periódicas (cada 3-6 meses) una vez iniciado el tratamiento. En caso de proteinuria > 2 g/día debe considerarse reducción/retirada de EVL.
3. Dosis y administración:
 - Inicio: a partir del día 30 post-TH, a dosis de 1 mg/12 h por vía oral, administrado al mismo tiempo que TAC (0,75 mg/12 h si es con CsA), con o sin comida, pero siempre de la misma manera, y a la vez que el ICN.
 - Mantenimiento y ajuste: ajustar la dosis semanalmente hasta lograr niveles valle (C0) de 3-8 ng/ml.
4. Poblaciones especiales:
 - No se requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal ni en pacientes ancianos.
 - Insuficiencia hepática: leve (disminuir la dosis inicial en un 30%), moderada (disminuir la dosis inicial en un 50%), grave (disminuir la dosis inicial en un 60%).
5. Precauciones:

- Se deben monitorizar niveles valle (C0) de everolimus tras cada ajuste de dosis, y tras la administración de fármacos que interaccionan con su metabolismo.
- Se requiere monitorizar periódicamente (cada 3-6 meses) la función renal (fórmulas MDRD y/o *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), proteinuria, hemograma y lípidos.

Financiación

Trabajo financiado por Novartis®.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012;57:675-88.
2. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2004;351:2715-29.
3. Wiesner RH, Fung JJ. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2011;17 Suppl 3:S1-9.
4. Fantus D, Thomson AW. Evolving perspectives of mTOR complexes in immunity and transplantation. *Am J Transplant.* 2015;15:891-902.
5. Lamoureux F, Picard N, Boussera B, Sauvage FL, Marquet P. Sirolimus and everolimus intestinal absorption and interaction with calcineurin inhibitors: A differential effect between cyclosporine and tacrolimus. *Fundam Clin Pharmacol.* 2012;26:463-72.
6. Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:83-95.
7. Levy G, Schmidli H, Punch J, Tuttle-Newhall E, Mayer D, Neuhaus P, et al. Safety, tolerability, and efficacy of everolimus in de novo liver transplant recipients: 12- and 36-month results. *Liver Transpl.* 2006;12:1640-8.
8. Masetti M, Montalti R, Rompianesi G, Codeluppi M, Gerring R, Romano A, et al. Early withdrawal of calcineurin inhibitors and everolimus monotherapy in de novo liver transplant recipients preserves renal function. *Am J Transplant.* 2010;10:2252-62.
9. Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, Metselaar HJ, Neuhaus P, Schemmer P, et al. A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation-PROTECT. *Am J Transplant.* 2012;12:1855-65.
10. Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, Richter N, Rauchfuss F, Pascher A, et al. Everolimus and early calcineurin inhibitor withdrawal: 3-year results from a randomized trial in liver transplantation. *Am J Transplant.* 2014;14:701-10.
11. Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, Richter N, Rauchfuss F, Pascher A, et al. Long-term follow-up of five yr shows superior renal function with everolimus plus early calcineurin inhibitor withdrawal in the PROTECT randomized liver transplantation study. *Clin Transplant.* 2016;30:741-8.
12. De Simone P, Nevens F, de Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F, et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: A randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2012;12:3008-20.
13. Saliba F, De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, et al. Renal function at two years in liver transplant

- patients receiving everolimus: Results of a randomized, multicenter study. *Am J Transplant*. 2013;13:1734–45.
14. Fischer L, Saliba F, Kaiser GM, De Carlis L, Metselaar HJ, De Simone P, et al. Three-year outcomes in de novo liver transplant patients receiving everolimus with reduced tacrolimus: Follow-up results from a randomized, multicenter study. *Transplantation*. 2015;99:1455–62.
 15. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: Risk of development and treatment. *Transplantation*. 2001;72:1934–9.
 16. Moreno JM, Cuervas-Mons V, Rubio E, Pons F, Herreros de TA, Turrión VS, et al. Chronic renal dysfunction after liver transplantation in adult patients: Prevalence, risk factors, and impact on mortality. *Transplant Proc*. 2003;35:1907–8.
 17. Varo E, Banares R, Guilera M. Underestimation of chronic renal dysfunction after liver transplantation: ICEBERG study. *World J Transplant*. 2015;5:26–33.
 18. Sharma P, Bari K. Chronic kidney disease and related long-term complications after liver transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22:404–11.
 19. Cantarovich M, Tchervenkov J, Paraskevas S, Ghali P, Wong P, Deschenes M, et al. Early changes in kidney function predict long-term chronic kidney disease and mortality in patients after liver transplantation. *Transplantation*. 2011;92:63–1358.
 20. Burra P, Senzolo M, Masier A, Prestele H, Jones R, Samuel D, et al. Factors influencing renal function after liver transplantation. Results from the MOST, an international observational study. *Dig Liver Dis*. 2009;41:350–6.
 21. Allen AM, Kim WR, Therneau TM, Larson JJ, Heimbach JK, Rule AD. Chronic kidney disease and associated mortality after liver transplantation—a time-dependent analysis using measured glomerular filtration rate. *J Hepatol*. 2014;61:286–92.
 22. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 2003;349:931–40.
 23. Kim DY, Lim C, Parasuraman R, Raoufi M, Yoshida A, Arenas J, et al. Renal disease burden following liver transplantation. *Transplant Proc*. 2006;38:5–3663.
 24. Tedesco Silva H Jr, Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, et al. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010;10:13–401.
 25. Langer RM, Hene R, Vitko S, Christiaans M, Tedesco-Silva H Jr, Ciechanowski K, et al. Everolimus plus early tacrolimus minimization: a phase III, randomized, open-label, multicenter trial in renal transplantation. *Transpl Int*. 2012;25:592–602.
 26. De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, Dumortier J, Boudjema K, Hardwigsen J, et al. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: A prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transpl*. 2009;15:1262–9.
 27. Castroagudin JF, Molina E, Romero R, Otero E, Tome S, Varo E. Improvement of renal function after the switch from a calcineurin inhibitor to everolimus in liver transplant recipients with chronic renal dysfunction. *Liver Transpl*. 2009;15:1792–7.
 28. Saliba F, Dharancy S, Lorho R, Conti F, Radenne S, Neau-Cransac M, et al. Conversion to everolimus in maintenance liver transplant patients: A multicenter, retrospective analysis. *Liver Transpl*. 2011;17:905–13.
 29. Bilbao I, Salcedo M, Gomez MA, Jimenez C, Castroagudin J, Fabregat J, et al. Renal function improvement in liver transplant recipients after early everolimus conversion: A clinical practice cohort study in Spain. *Liver Transpl*. 2015;21:1056–65.
 30. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69–90.
 31. European Liver Transplant Registry. Volume 2016.
 32. ONT. Memoria trasplante hepático 2015. Volume 2016, 2015.
 33. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379:55–1245.
 34. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl*. 2010;16:262–78.
 35. Zimmerman MA, Ghobrial RM, Tong MJ, Hiatt JR, Cameron AM, Hong J, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation: A review of preoperative and postoperative prognostic indicators. *Arch Surg*. 2008;143:182–8.
 36. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med*. 2004;10:789–99.
 37. Matter MS, Decaens T, Andersen JB, Thorgeirsson SS. Targeting the mTOR pathway in hepatocellular carcinoma: Current state and future trends. *J Hepatol*. 2014;60:855–65.
 38. Duvoux C, Toso C. mTOR inhibitor therapy: Does it prevent HCC recurrence after liver transplantation? *Transplant Rev (Orlando)*. 2015;29:168–74.
 39. Schumacher G, Oidtman M, Rugeberg A, Jacob D, Jonas S, Langrehr JM, et al. Sirolimus inhibits growth of human hepatoma cells alone or combined with tacrolimus, while tacrolimus promotes cell growth. *World J Gastroenterol*. 2005;11:5–1420.
 40. Rodriguez-Peralvarez M, De la Mata M, Burroughs AK. Liver transplantation: Immunosuppression and oncology. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014;19:253–60.
 41. Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, Ravaioli M, del Gaudio M, Lauro A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: Reassessment of risk factors for tumor recurrence. *Ann Surg*. 2008;248:857–62.
 42. Liang W, Wang D, Ling X, Kao AA, Kong Y, Shang Y, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Liver Transpl*. 2012;18:62–9.
 43. Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: Recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:411–9.
 44. Cholongitas E, Mamou C, Rodriguez-Castro KI, Burra P. Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: A systematic review. *Transpl Int*. 2014;27:49–1039.
 45. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zulke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: A Randomized, multicenter, open-label phase 3 trial. *Transplantation*. 2016;100:116–25.
 46. Yanik EL, Chinnakotla S, Gustafson SK, Snyder JJ, Israni AK, Segev DL, et al. Effects of maintenance immunosuppression with sirolimus after liver transplant for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2016;22:627–34.
 47. Gomez-Martin C, Bustamante J, Castroagudin JF, Salcedo M, Garralda E, Testillano M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in combination with mammalian target of rapamycin inhibitors for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2012;18:45–52.
 48. Mancuso A, Perricone G. Time to resize the role of everolimus as treatment of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplant. *Transpl Int*. 2015;28:502.
 49. De Simone P, Crocetti L, Pezzati D, Bargellini I, Ghinolfi D, Carrai P, et al. Efficacy and safety of combination therapy with everolimus and sorafenib for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2014;46:4–241.
 50. Schrem H, Kurok M, Kaltenborn A, Vogel A, Walter U, Zachau L, et al. Incidence and long-term risk of de novo malignancies after liver transplantation with implications for prevention and detection. *Liver Transpl*. 2013;19:61–1252.

51. Schoening WN, Buescher N, Rademacher S, Andreou A, Kuehn S, Neuhaus R, et al. Twenty-year longitudinal follow-up after orthotopic liver transplantation: A single-center experience of 313 consecutive cases. *Am J Transplant*. 2013;13:2384–94.
52. Chak E, Saab S. Risk factors and incidence of de novo malignancy in liver transplant recipients: A systematic review. *Liver Int*. 2010;30:1247–58.
53. Benloch S, Berenguer M, Prieto M, Moreno R, San Juan F, Rayon M, et al. De novo internal neoplasms after liver transplantation: Increased risk and aggressive behavior in recent years? *Am J Transplant*. 2004;4:596–604.
54. Majewski M, Korecka M, Kossev P, Li S, Goldman J, Moore J, et al. The immunosuppressive macrolide RAD inhibits growth of human Epstein-Barr virus-transformed B lymphocytes in vitro and in vivo: A potential approach to prevention and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:4285–90.
55. Bilbao I, Dopazo C, Lazaro J, Castells L, Caralt M, Sapisochin G, et al. Multiple indications for everolimus after liver transplantation in current clinical practice. *World J Transplant*. 2014;4:122–32.
56. Gomez-Camarero J, Salcedo M, Rincon D, Lo Iacono O, Ripoll C, Hernando A, et al. Use of everolimus as a rescue immunosuppressive therapy in liver transplant patients with neoplasms. *Transplantation*. 2007;84:786–91.
57. Thimonier E, Guillaud O, Walter T, Decullier E, Vallin M, Boillot O, et al. Conversion to everolimus dramatically improves the prognosis of de novo malignancies after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Clin Transplant*. 2014;28:1339–48.
58. Bilbao I, Sapisochin G, Dopazo C, Lazaro JL, Pou L, Castells L, et al. Indications and management of everolimus after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2009;41:2172–6.
59. Jimenez-Romero C, Manrique A, Marques E, Calvo J, Sesma AG, Cambra F, et al. Switching to sirolimus monotherapy for de novo tumors after liver transplantation. A preliminary experience. *Hepatogastroenterology*. 2011;58:115–21.
60. AEMPS. Ficha Técnica Certican.
61. Schuurman HJ, Cottens S, Fuchs S, Joergensen J, Meerloo T, Sedrani R, et al. SDZ RAD, a new rapamycin derivative: Synergism with cyclosporine. *Transplantation*. 1997;64:32–5.
62. Kovarik JM, Curtis JJ, Hricik DE, Pescovitz MD, Scantlebury V, Vasquez A. Differential pharmacokinetic interaction of tacrolimus and cyclosporine on everolimus. *Transplant Proc*. 2006;38:8–3456.
63. Dumortier J, Dharancy S, Calmus Y, Duvoux C, Durand F, Salame E, et al. Use of everolimus in liver transplantation: The French experience. *Transplant Rev (Orlando)*. 2016;30:161–70.
64. Manito N, Delgado JF, Crespo-Leiro MG, Gonzalez-Vilchez F, Almenar L, Arizon JM, et al. Clinical recommendations for the use of everolimus in heart transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2010;24:129–42.
65. Gurk-Turner C, Manitpitikul W, Cooper M. A comprehensive review of everolimus clinical reports: A new mammalian target of rapamycin inhibitor. *Transplantation*. 2012;94:659–68.
66. Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Everolimus: A guide to its use in liver transplantation. *BioDrugs: Clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*. 2013;27:407–11.
67. Beckebaum S, Cicinnati VR, Radtke A, Kabar I. Calcineurin inhibitors in liver transplantation—still champions or threatened by serious competitors? *Liver Int*. 2013;33:656–65.
68. De Pablo A, Santos F, Sole A, Borro JM, Cifrian JM, Laporta R, et al. Recommendations on the use of everolimus in lung transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2013;27:9–16.
69. Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transplant Rev (Orlando)*. 2014;28:126–33.
70. De Simone P, Carrai P, Precisi A, Petrucci S, Baldoni L, Balzano E, et al. Conversion to everolimus monotherapy in maintenance liver transplantation: Feasibility, safety, and impact on renal function. *Transpl Int*. 2009;22:86–279.
71. Ruiz JC, Diekmann F, Campistol JM, Sanchez-Fructuoso A, Rivera C, Oliver J, et al. Evolution of proteinuria after conversion from calcineurin inhibitors (CNI) to sirolimus (SRL) in renal transplant patients: A multicenter study. *Transplant Proc*. 2005;37:5–3833.
72. Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, Fritsche L, Neumayer HH, Campistol JM. Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant*. 2004;4:75–1869.
73. Holdaas H, Potena L, Saliba F. mTOR inhibitors and dyslipidemia in transplant recipients: A cause for concern? *Transplant Rev (Orlando)*. 2015;29:93–102.