

Documento de Consenso

Resumen de las Guías de práctica clínica KDIGO sobre el cuidado del receptor de trasplante renal

Bertram L. Kasiske¹, Martin G. Zeier², Jeremy R. Chapman³, Jonathan C. Craig⁴, Henrik Ekberg⁵, Catherine A. Garvey⁶, Michael D. Green⁷, Vivekanand Jha⁸, Michelle A. Josephson⁹, Bryce A. Kiberd¹⁰, Henri A. Kreis¹¹, Ruth A. McDonald¹², John M. Newmann¹³, Gregorio T. Obrador¹⁴, Flavio G. Vincenti¹⁵, Michael Cheung¹⁶, Amy Earley¹⁷, Gowri Raman¹⁷, Samuel Abariga¹⁷, Martin Wagner¹⁷ and Ethan M. Balk¹⁷

¹Hennepin County Medical Center, Departamento de Medicina, Minneapolis, Minnesota, USA; ²University Hospital of Heidelberg, Departamento de Medicina, Heidelberg, Alemania; ³Westmead Hospital, Departamento de Medicina Renal, Westmead, Australia; ⁴The Children's Hospital at Westmead, Departamento de Nefrología, Westmead, Australia; ⁵Lund University, Malmö, Departamento de Nefrología y Trasplantes, Suecia; ⁶University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, EUA; ⁷Children's Hospital of Pittsburgh, División de Enfermedades infecciosas, Pittsburgh, Pensilvania, EUA; ⁸Postgraduate Medical Institute, Chandigarh, India; ⁹University of Chicago, Departamento de Medicina, Sección de Nefrología, Chicago, Illinois, USA; ¹⁰Dalhousie University, Departamento de Medicina, Halifax, Canada; ¹¹Université Paris Descartes & Hôpital Necker, Servicio de Trasplantes, Paris, France; ¹²University of Washington, Seattle Children's Hospital, División de Nefrología, Seattle, Washington, EUA; ¹³Health Policy Research & Analysis, Reston, Virginia, EUA; ¹⁴Universidad Panamericana, Escuela de Medicina, México, México; ¹⁵University of California at San Francisco, Departamento de Medicina, División de Nefrología, San Francisco, California, EUA; ¹⁶National Kidney Foundation, Nueva York, Nueva York, EUA y ¹⁷Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts, EUA

La guía de práctica clínica 2009 Enfermedad Renal: Mejorando los Resultados Globales (KDIGO, por sus siglas en inglés) sobre el control, manejo y tratamiento de receptores de un trasplante renal, está destinada a ayudar al cuidado médico de adultos y niños después de un trasplante renal. El proceso de desarrollo de la guía se ha hecho con un enfoque basado en la evidencia y las recomendaciones sobre manejo se fundamentan en revisiones sistemáticas de ensayos clínicos relevantes sobre el tratamiento. La valoración crítica de la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se basan en los Grados de Recomendación, Valoración, Desarrollo y Evaluación (GRADE, por sus siglas en inglés). La guía ofrece recomendaciones para la inmunosupresión y el monitoreo del injerto, así como para la prevención y el tratamiento de infecciones, enfermedades cardiovasculares, neoplasias y otras complicaciones frecuentes en el receptor de un trasplante renal, como los trastornos hematológicos y óseos. Se discuten las limitaciones de la evidencia, especialmente debidas a la falta de resultados definitivos en ensayos clínicos, y se proporcionan sugerencias para futuras investigaciones. Este resumen contiene una breve descripción de la metodología y de las recomendaciones completas de las guías, pero no

contiene la justificación y las referencias de cada recomendación, las cuales han sido publicadas en otra revista.

Kidney International (2010) 77, 299–311; doi:10.1038/ki.2009.377; publicado en línea el 21 de octubre de 2009

PALABRAS CLAVE: manejo de la enfermedad; KDIGO; trasplante renal; guía de práctica; revisión sistemática

Correspondencia: Michael Cheung, National Kidney Foundation, 30 E. 33rd Street, New York, New York 10016, USA. E-mail: HUmichaelc@kidney.orgU

Recibido el 14 de agosto de 2009; aceptado el 25 de agosto de 2009; publicado en línea el 21 de octubre 21 de 2009

Desde 1954, cuando se logró realizar el primer trasplante renal exitoso, ha habido un crecimiento exponencial de las publicaciones relacionadas con el cuidado de los receptores de un trasplante renal (RTR). Además, la ciencia de realizar e interpretar tanto ensayos clínicos como estudios observacionales se ha vuelto cada vez más controversial y compleja. El cuidado del RTR requiere conocimientos especializados en ámbitos tan variados como la inmunología, farmacología, nefrología, endocrinología e infectología. Las

últimas dos guías completas de práctica clínica sobre el cuidado de RTR fueron publicadas en el año 2000 por la Sociedad Americana de Trasplantes y por el Grupo Experto Europeo de Guías de la Mejor Práctica Clínica.^{1,2} Ambas guías se basan principalmente en la opinión de expertos, no en revisiones rigurosas de la evidencia. Por esta razón, el consorcio internacional de desarrolladores de guías renales, Enfermedad Renal: Mejorando los Resultados Globales (KDIGO)³, llegó a la conclusión de que era necesaria la publicación de una nueva guía de práctica clínica para la atención del RTR basada en evidencia. Este documento incluye una breve descripción de los métodos utilizados y de las recomendaciones de las guías. Más detalles han sido incluidos en otra publicación.⁴

RESULTADOS

En este documento se presentan las recomendaciones de las guías. La justificaciones de las recomendaciones y la discusión de otras temas importantes se describen en la guía completa.⁴ Cada recomendación se clasifica dependiendo de la fuerza de la recomendación (Tabla 1) y de la calidad global de la evidencia (Tabla 2).

Tabla 2 | Escala final para la calidad global de la evidencia

- A: Alta calidad de evidencia. Tenemos certeza de que el efecto verdadero está cerca del efecto estimado.
- B: Calidad moderada de evidencia. El efecto verdadero se encuentra cerca del efecto estimado, pero existe la posibilidad de que este sea sustancialmente diferente.
- C: Baja calidad de evidencia. El efecto verdadero puede ser sustancialmente diferente del efecto estimado.
- D: Muy baja calidad de evidencia. El efecto estimado es poco claro, y muchas veces puede estar lejos de la verdad.

RECOMENDACIONES DE LA GUIA

1: TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

1.1: Recomendamos comenzar antes, o en el momento del trasplante renal, con una combinación de medicamentos inmunosupresores. (1A)

1.2: Recomendamos incluir dentro del tratamiento de inducción, como parte del régimen inmunosupresor inicial en los RTRs, un agente biológico. (1A)

1.2.1: Recomendamos utilizar un IL2-RA como el

Tabla 1 | Nomenclatura y descripción de KDIGO para el grado de las recomendaciones

Nivel	Implicaciones		
	Pacientes	Médicos	Norma
Nivel 1 "Recomendamos"	La mayoría de las personas en su situación querrían tener el plan de acción recomendado y sólo una pequeña proporción se negaría.	La mayoría de los pacientes deberían recibir el plan recomendado de acción.	La recomendación puede ser adoptada como una norma en la mayoría de las situaciones.
Nivel 2 "Sugerimos"	La mayoría de las personas en su situación querrían tener el plan de acción recomendado, pero muchas se negarían.	Diferentes opciones serían apropiadas para pacientes diferentes. Cada paciente necesita ayuda para tomar una decisión sobre el manejo consistente con sus valores y preferencias.	Es probable que la recomendación requiera discusión y participación de los grupos interesados antes de que se pueda establecer como norma.

KDIGO, Enfermedad Renal: Mejorando los Resultados Globales.

⁴La categoría adicional "No clasificada" ha sido típicamente utilizada para proveer guías basadas en el sentido común, o cuando el tema no permita una adecuada aplicación de la evidencia. Los ejemplos más frecuentes incluyen las recomendaciones para el intervalo de monitoreo, consejería y referencia a otros médicos especialistas. Las recomendaciones que no han sido clasificadas están generalmente escritas como sentencias simples y explícitas, lo que no significa que sean interpretadas como una recomendación con un peso mayor que las recomendaciones de nivel 1 y 2.

tratamiento de inducción de primera elección (1B)

1.2.2: Sugerimos utilizar un agente depletor de linfocitos, en vez de un IL2-RS, en RTRs que tienen un alto riesgo inmunológico. (2B)

IL2-RA, antagonista de los receptores de interleucina 2; RTRs, receptores de un trasplante renal.

2: TRATAMIENTO INICIAL CON MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES

2.1: Recomendamos utilizar como tratamiento de mantenimiento una combinación de medicamentos inmunosupresores, el cual incluya un CNA y un agente antiproliferativo, con o sin corticoesteroides. (1B)

2.2: Sugerimos que tacrolimus sea el ICN utilizado de primera elección. (2A)

2.2.1: Sugerimos iniciar con tacrolimus o con CsA antes o en el momento del trasplante, en vez de retrasar su administración hasta el inicio de la función del injerto. (2D tacrolimus, 2B CsA)

2.3: Sugerimos que micofenolato sea el agente antiproliferativo de primera elección. (2B)

2.4: Sugerimos discontinuar el uso de corticoesteroides durante la primera semana post-trasplante en los pacientes con un riesgo inmunológico bajo y que reciben tratamiento de inducción. (2B)

2.5: Recomendamos que si se va a usar un mTORi, no se inicie hasta que la función del injerto esté establecida y las heridas postoperatorias hayan sanado o cicatrizado. (1B)

ICN, inhibidores de la calcineurina; CsA, ciclosporina A; mTORi, inhibidor mTOR (mammalian target of rapamycin).

3: TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR DE MANTENIMIENTO A LARGO PLAZO

3.1: Sugerimos alcanzar la dosis mínima planeada del tratamiento inmunosupresor de mantenimiento 2 a 4 meses después del trasplante, si no ha habido rechazo agudo. (2C)

3.2: Sugerimos continuar con los ICNs en vez de retirarlos. (2B)

3.3: Si se ha utilizado prednisona por más de una semana después del trasplante, sugerimos continuar utilizándola en vez de retirarla. (2C)

ICNs, inhibidores de la calcineurina.

4: ESTRATEGIAS PARA REDUCIR EL COSTO DE LOS MEDICAMENTOS

4.1: Si el costo de los medicamentos impide el acceso al trasplante, es apropiado usar una estrategia para reducir el costo de los mismos, aún cuando el uso de medicamentos de menor

calidad sea necesario para obtener los beneficios de un trasplante, al compararse con la diálisis, como lo serían, una mejoría en la supervivencia y en la calidad de vida. (Sin clasificación)

4.1.1: Las estrategias que sugerimos para reducir el costo de los medicamentos incluyen:

- limitar el uso de un agente biológico de inducción en pacientes que tengan alto riesgo de un rechazo agudo (2C);

- utilizar ketoconazol para minimizar la dosis de ICN (2D);

- utilizar un bloqueador de los canales del calcio no dihidropiridínico para minimizar la dosis de ICN (2C);

- utilizar azatioprina en lugar de micofenolato (2B);

- utilizar medicamentos genéricos que tengan estudios adecuados de bioequivalencia (2C);

- utilizar prednisona a largo plazo. (2C)

4.2: No utilizar medicamentos genéricos que no hayan sido certificados por una agencia reguladora independiente para satisfacer cada uno de los siguientes criterios cuando sean comparados con el compuesto de referencia (No clasificado):

- contiene el mismo ingrediente activo;

- es idéntico en potencia, forma de dosis y vía de administración;

- tiene las mismas indicaciones;

- es bioequivalente en estudios apropiados de biodisponibilidad;

- cumple el lote con los mismos requerimientos de identidad, potencia, pureza y calidad;

- es manufacturado bajo estándares estrictos.

4.3: Es importante que tanto el paciente como el médico responsable del cuidado del paciente, estén al tanto de cualquier cambio en el medicamento inmunosupresor prescrito, incluyendo el cambio a un medicamento genérico. (No clasificado)

4.4: Después de cambiar a un medicamento genérico que sea monitoreado por sus niveles en sangre, se deben obtener niveles y ajustar la dosis cuantas veces sea necesario hasta que se alcance el objetivo terapéutico de forma estable.

BCC, bloqueador de los canales de calcio; ICN, inhibidores de la calcineurina.

5: MONITOREO DE LOS MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES

5.1: Recomendamos medir los niveles en sangre de ICN (1B), y sugerimos medirlos al menos:

- cada tercer día durante el periodo postoperatorio inmediato hasta que se alcancen los niveles deseados (2C);

- cuando haya un cambio de los medicamentos o en el estado del paciente, que pueda afectar los niveles en sangre (2C);

- cuando haya una disminución de la función renal, la cual pueda indicar nefrotoxicidad o rechazo. (2C)

5.1.1: Sugerimos el monitoreo de CsA midiendo el nivel más bajo (trough) a las 12 horas (C0), el nivel 2 horas después de la dosis (C2) o el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) abreviada. (2D)

5.1.2: Sugerimos el monitoreo de tacrolimus midiendo el nivel más bajo (trough) a las 12 horas (C0). (2C)

5.2: Sugerimos el monitoreo de niveles de MMF. (2D)

5.3: Sugerimos el monitoreo de niveles de mTORi. (2C) AUC, área bajo la curva concentración-tiempo; ICN, inhibidores de la calcineurina; CsA, ciclosporina A; MMF, micofenolato mofetil; mTORi, inhibidores mTOR. revisión BL Kasiske et al.: KDIGO guías para receptores de un trasplante renal

6: TRATAMIENTO DEL RECHAZO AGUDO

6.1: Recomendamos hacer una biopsia antes de tratar un rechazo agudo, al menos que la toma de esta pueda retrasar sustancialmente al tratamiento. (1C)

6.2: Sugerimos tratar tanto el rechazo agudo subclínico como el limítrofe o borderline. (2D)

6.3: Recomendamos utilizar corticoesteroides como tratamiento inicial de un rechazo celular agudo. (1D)

6.3.1: Sugerimos añadir o reinstaurar el tratamiento de mantenimiento con prednisona en pacientes que no estén recibiendo esteroides y que tienen un episodio de rechazo. (2D)

6.3.2: Sugerimos utilizar anticuerpos depletores de linfocitos u OKT3 para el tratamiento tanto del rechazo celular agudo que no responde a corticoesteroides, como para el rechazo celular agudo recurrente. (2C)

6.4: Sugerimos tratar el rechazo agudo mediado por anticuerpos con una o más de las siguientes alternativas, con o sin corticoesteroides (2C):

- Intercambio de plasma;
- inmunoglobulina intravenosa;
- anticuerpos anti CD-20;
- anticuerpos depletores de linfocitos.

6.5: En pacientes con un episodio de rechazo, suge-

rimos usar micofenolato si el paciente no estaba recibiendo micofenolato o azatioprina, o cambiar el uso de azatioprina por el de micofenolato. (2D)

OKT3, muromonab (anticuerpos anti-células T).

7: TRATAMIENTO DE LA LESIÓN CRÓNICA DEL INJERTO

7.1: Recomendamos hacer una biopsia de injerto renal en todo paciente que tengan una disminución de la función renal de causa poco clara, para así poder detectar causas potencialmente reversibles. (1C)

7.2: En pacientes con lesión crónica del injerto (LCI) y evidencia histológica de toxicidad por ICN, sugerimos reducir, eliminar o reemplazar el ICN. (2C)

7.2.1: En pacientes con LCI, TFG_e >40 ml/min/1.73m², y excreción total de proteínas <500 mg por gramo de creatinina (o proteinuria equivalente por otras medidas), sugerimos reemplazar el ICN con un mTORi. (2D)

LCI, lesión crónica del injerto; ICN, inhibidores de la calcineurina; CsA, ciclosporina A; TFG_e, tasa de filtración glomerular estimada; mTORi, inhibidores mTOR.

8: SEGUIMIENTO DE LA FUNCIÓN DEL TRASPLANTE RENAL

8.1: Sugerimos medir el volumen urinario (2C):

- cada 1 a 2 hrs durante al menos 24 horas después del trasplante (2D);

- diariamente hasta que se establezca la función del injerto. (2D)

8.2: Sugerimos medir la excreción de proteína urinaria, (2C) al menos:

- una vez durante el primer mes para determinar el nivel basal (2D);

- cada 3 meses durante el primer año (2D);

- a partir de entonces, anualmente. (2D)

8.3: Recomendamos medir la creatinina sérica, (1B) al menos:

- diariamente por 7 días o hasta el egreso hospitalario, cualquiera que ocurra antes (2C);

- 2 a 3 veces por semana durante las semanas 2 – 4 (2C);

- semanalmente durante los meses 2 y 3 (2C);

- cada 2 semanas durante los meses 4 – 6 (2C);

- mensualmente durante los meses 7 – 12 (2C);

- a partir de entonces cada 2 a 3 meses. (2C)

8.3.1: Sugerimos estimar la TFG cada vez que la creatinina sérica sea medida, (2D) utilizando: revisión BL Kasiske et al.: KDIGO guías para receptores de un trasplante renal

- unade las formulas validadas para adultos (2C);
- la formula de Schwartz para niños y adolescentes. (2C)

8.4: Sugerimos hacer un ultrasonido del injerto renal como parte de la evaluación de la disfunción del mismo. (2C)

TFGe, tasa de filtración glomerular estimada.

9: BIOPSIA DEL INJERTO RENAL

9.1: Recomendamos hacer una biopsia del injerto renal cuando haya un aumento persistente e inexplicado de la creatinina sérica. (1C)

9.2: Sugerimos hacer una biopsia del injerto renal si la creatinina sérica no ha regresado a sus niveles basales después del tratamiento por rechazo agudo. (2D)

9.3: Sugerimos hacer una biopsia del injerto renal cada 7 a 10 días durante el periodo de función retardada. (2C)

9.4: Sugerimos hacer una biopsia del injerto renal si la función renal esperada no se alcanza durante los primeros 1 a 2 meses después del trasplante. (2D)

9.5: Sugerimos hacer una biopsia del injerto renal cuando haya:

- proteinuria de nueva aparición (2C);
- proteinuria inexplicada, $U > U_{3.0}$ g por gramo de creatinina o $U > U_{3.0}$ g/24 h. (2C)

10: ENFERMEDAD RENAL RECURRENTE

10.1: Sugerimos buscar proteinuria en RTRs con una enfermedad renal primaria causada por GEFS (2C) al menos:

- diariamente por 1 semana (2D);
- semanalmente por 4 semanas (2D);
- cada 3 meses, durante el primer año (2D);
- apartir de entonces, anualmente. (2D)

10.2: Sugerimos buscar hematuria en RTRs con una recurrencia potencialmente tratable de la enfermedad renal primaria causada por nefropatía por IgA, GNMP, enfermedad por anticuerpos anti-MBG, o vasculitis asociada a ANCA, (2C) al menos:

- una vez durante el primer mes para determinar su nivel basal (2D);
- cada 3 meses durante el primer año (2D);
- apartir de entonces, anualmente. (2D)

10.3: Durante los episodios de disfunción del injer-

to, en pacientes con SHU primario, sugerimos buscar microangiopatía trombótica (ej. cuenta plaquetaria, morfología celular en el frotis de sangre periférica, haptoglobina plasmática y deshidrogenasa láctica). (2D)

10.4: Cuando el tamizaje sugiere una posible enfermedad recurrente tratable, sugerimos hacer una biopsia del injerto renal. (2C)

10.5: Tratamiento de la enfermedad renal recurrente:

10.5.1: Sugerimos plasmaféresis si la biopsia demuestra una enfermedad por cambios mínimos o una GEFS en aquellos con GEFS primaria como su enfermedad renal primaria. (2D)

10.5.2: Sugerimos utilizar dosis altas de corticoesteroides y ciclofosfamida en pacientes con vasculitis recurrente asociada a ANCA o enfermedad por anticuerpos anti-MBG. (2D)

10.5.3: Sugerimos utilizar un IECA o un ARA-II en pacientes con glomerulonefritis recurrente y proteinuria. (2C)

10.5.4: Para RTRs con hiperoxaluria primaria, sugerimos tomar medidas apropiadas para prevenir la deposición de oxalato hasta que los niveles de oxalato en plasma y en orina sean normales (2C), incluyendo:

- piridoxina (2C);
 - dieta alta en calcio y baja en oxalatos (2C);
 - aumentar la toma de líquidos orales para mejorar la dilución urinaria del oxalato (2C);
- revisión BL Kasiske et al.: KDIGO guías para receptores de un trasplante renal
- citrato de potasio o de sodio para alcalinizar la orina (2C);
 - ortofosfato (2C);
 - óxido de magnesio (2C);
 - hemodiálisis intensiva para remover el oxalato. (2C)

IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; ARA-II, antagonista de los receptores de angiotensina II; GEFS, gloméruloesclerosis focal y segmentaria; MBG, membrana basal glomerular; SHU, síndrome hemolítico urémico; IgA, inmunoglobulina A; RTRs, receptores de un trasplante renal; GNMP, glomerulonefritis membranoproliferativa.

11: PREVENCIÓN, DETECCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA FALTA DE ADHERENCIA

11.1: Considerar brindar a todos los RTRs y a los miembros de la familia, educación, prevención y medidas de tratamiento para minimizar la falta de ad-

herencia a los medicamentos inmunosupresores. (No clasificado)

11.2: Considerar brindar a los RTR de alto riesgo para falta de adherencia un nivel mayor de detección de la misma. (No clasificado)

RTRs, receptores de un trasplante renal.

12: VACUNACIÓN

12.1: Recomendamos administrar a todos los RTRs vacunas inactivadas y aprobadas, de acuerdo a los esquemas recomendados para la población general, con excepción de la vacuna contra el VHB. (1D)

12.1.1: Sugerimos administrar la vacuna contra el VHB (idealmente antes del trasplante) y medir títulos de AcsHB, 6 a 12 semanas después de completar la serie de vacunación. (2D)

12.1.1.1: Sugerimos medir títulos de AcsHB anualmente. (2D)

12.1.1.2: Sugerimos revacunación si los títulos de anticuerpos caen por debajo de 10 mIU/ml. (2D)

12.2: Sugerimos evitar el uso de vacunas vivas en RTR. (2C)

12.3: Sugerimos evitar el uso de vacunas, excepto la vacuna de la influenza, durante los primeros 6 meses después del trasplante renal. (2C)

12.3.1: Recomendamos reanudar las inmunizaciones una vez que el paciente esté recibiendo las dosis mínimas de mantenimiento de los medicamentos inmunosupresores. (2C)

12.3.2: Recomendamos administrar a todos los RTR, al menos 1 mes después del trasplante, la vacuna de la influenza, antes del inicio de la temporada anual de influenza, independientemente del estado de inmunosupresión. (1C)

12.4: Sugerimos administrar las siguientes vacunas a los RTR que tengan un riesgo aumentado, debido a su edad, exposición directa, residencia o viaje a zonas endémicas, u otros factores de riesgo epidemiológicos para las siguientes enfermedades:

- rabia, (2D)
- meningoencefalitis transmitida por garrapatas, (2D)
- encefalitis japonesa B inactivada, (2D)
- meningococo, (2D)
- neumococo, (2D)
- salmonella typhi inactivada. (2D)

12.4.1: Consultar con un infectólogo, clínica de viajes, o un oficial de salud pública para recibir orientación sobre si casos específicos requieran estas vacunas. (No clasificado)

RTR, receptores de un trasplante renal; AcsHB, anticuerpos de superficie de hepatitis B; VHB, virus de la hepatitis B.

13: ENFERMEDADES VIRALES

13.1: POLIOMAVIRUS BK

13.1.1: Sugerimos el escrutinio de todos los RTRs para VBK con mediciones cuantitativas de ácido nucleico (NAT, por sus siglas en inglés) en plasma (2C) al menos:

- mensualmente durante los primeros 3 a 6 meses después del trasplante (2D);
- después cada 3 meses hasta el final del primer año post-trasplante (2D);
- cuando haya un aumento inexplicado en la creatinina sérica (2D); y
- después de tratamiento para rechazo agudo. (2D)

13.1.2: Sugerimos reducir la dosis de los medicamentos inmunosupresores si los niveles de ácido nucleico del VBK son persistentemente mayores a 10,000 copias/ml (107 copias/l). (2D)

VBK, poliovirus BK; RTRs, receptores de un trasplante renal; NAT, prueba de ácido nucleico.

13.2: CITOMEGALOVIRUS

13.2.1: Profilaxis para CMV: Excepto si el donador y el receptor tienen serología negativa para CMV, recomendamos administrar a los RTRs quimioprofilaxis para la infección por CMV con ganciclovir oral o valganciclovir por lo menos 3 meses después del trasplante, (1B) así como 6 semanas de tratamiento con anticuerpos depletos de células T. (1C)

13.2.2: En pacientes con enfermedad por CMV, sugerimos realizar monitoreo semanal de CMV con pruebas de ácido nucleico (NAT) o con antigenemia pp65. (2D)

13.2.3: Tratamiento para CMV:

13.2.3.1: Recomendamos tratar a todos los pacientes con enfermedad grave por CMV (incluyendo la mayoría de los pacientes que tienen invasión de tejidos) con ganciclovir intravenoso. (1D)

13.2.3.2: Recomendamos tratar la enfermedad por CMV en un RTR adulto aunque no sea grave (ej. episodios asociados con síntomas clínicos leves) con ganciclovir intravenoso o valganciclovir oral. (1D)

13.2.3.3: Recomendamos tratar a todos los RTRs pediátricos con enfermedad por CMV con ganciclovir intravenoso. (1D)

13.2.3.4: Sugerimos continuar el tratamiento hasta que el CMV no sea detectado en las pruebas de

ácido nucleico (NAT) o antigenemia pp65. (2D)

13.2.4: Sugerimos reducir los medicamentos inmunosupresores si la enfermedad por CMV compromete la vida o persiste a pesar del tratamiento, hasta que se resuelva. (2D)

13.2.4.1: Sugerimos monitorear estrechamente la función del injerto durante la enfermedad por CMV. (2D)

CMV, citomegalovirus; RTRs, receptores de un trasplante renal; NAT, prueba de ácido nucleico.

13.3: VIRUS EPSTEIN-BARR Y ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POST-TRASPLANTE

13.3.1: Sugerimos monitorear a los RTRs de alto riesgo (donador VEB seropositivo/receptor seronegativo) para el VEB mediante pruebas de ácido nucleico (NAT, por sus siglas en inglés) (2C):

- una vez durante la primera semana post-trasplante (2D);
- a partir de entonces mensualmente durante los primeros 3 a 6 meses después del trasplante (2D);
- a partir de entonces cada 3 meses hasta el final de primer año post-trasplante (2D); y
- después de un tratamiento de rechazo agudo. (2D)

13.3.2: Sugerimos disminuir la dosis de medicamentos inmunosupresores en pacientes seronegativos al VEB con una carga cada vez mayor de VEB. (2D)

13.3.3: Recomendamos reducir o suspender los medicamentos inmunosupresores en pacientes con enfermedad por VEB, incluyendo ELPT. (1C)
VEB, Virus Epstein-Barr; RTRs, receptores de un trasplante renal; NAT, pruebas de ácido nucleico; ELPT, enfermedad linfoproliferativa post-trasplante.

13.4: VIRUS HERPES SIMPLE 1, 2 Y VIRUS VARICELA ZOSTER

13.4.1: Recomendamos tratar a los RTRs que hayan desarrollado una infección superficial por el VHS 1 ó 2 (1B) con un agente antiviral oral apropiado (ej. aciclovir, valaciclovir, o famciclovir) hasta que todas las lesiones se hayan resuelto. (1D)

13.4.2: Recomendamos tratar a los RTRs con una infección sistémica por VHS 1 ó 2 (1B) con aciclovir intravenoso y reducción de los medicamentos inmunosupresores. (1D)

13.4.2.1: Recomendamos continuar con aciclovir intravenoso hasta que el paciente tenga una respuesta clínica, (1B) y entonces, cambiarlo por un agente antiviral oral apropiado (ej. aciclovir, valaciclovir, o famciclovir) para poder así completar la duración total del tratamiento 14 a 21 días. (2D)

13.4.3: Sugerimos utilizar un agente antiviral profiláctico en RTRs que experimenten recurrencias frecuentes de infección por VHS 1 ó 2. (2D)

13.4.4: Recomendamos tratar la infección primaria por VVZ (varicela) en RTRs (1C) con aciclovir oral o intravenoso o con valaciclovir, así como con una reducción temporal de la dosis de medicamentos inmunosupresores. (2D)

13.4.4.1: Recomendamos un tratamiento continuo por lo menos hasta que las lesiones hayan formado costras. (1D)

13.4.5: Recomendamos tratar el herpes zoster no complicado (erupciones) (1B) con aciclovir o valaciclovir oral (1B), por lo menos hasta que todas las lesiones hayan formado costras. (1D)

13.4.6: Recomendamos tratar el herpes zoster diseminado o invasivo (1B) con aciclovir intravenoso y con una reducción temporal en la dosis de medicamentos inmunosupresores (1C), al menos hasta que las lesiones hayan formado costras. (1D)

13.4.7: Recomendamos establecer un método de prevención primaria de varicela zoster en pacientes susceptibles a varicela, después de la exposición a individuos con una infección activa de varicela zoster (1D):

- Inmunoglobulina contra varicela zoster (o inmunoglobulina intravenosa) dentro de las primeras 96 horas de exposición (1D);
- si la inmunoglobulina no está disponible o si han pasado más de 96 horas, comenzar un curso de 7 días con aciclovir oral 7 a 10 días después de la exposición a varicela. (2D)

VHS, virus herpes simple; RTRs, receptores de un trasplante renal; VVZ, virus varicela zoster.

13.5: VIRUS DE LA HEPATITIS C

13.5.1: Sugerimos solamente tratar a los pacientes infectados con VHC cuando los beneficios del tratamiento superen claramente el riesgo de un rechazo agudo del injerto secundario al tratamiento basado en interferón (por ejemplo, hepatitis colestásica fibrosante, vasculitis grave). (2D) [Basado en las recomendaciones KDIGO sobre la Hepatitis C 2.1.5]

13.5.2: Sugerimos administrar monoterapia con interferón estándar para RTRs infectados con VHC en quienes los beneficios del tratamiento antiviral claramente superen los riesgos de su uso. (2D) [Basado en las recomendaciones KDIGO sobre la Hepatitis C 2.2.4 y 4.4.2]

13.5.3: Sugerimos que en pacientes infecta-

dos con VHC se pueden usar todos los regímenes convencionales actuales de inmunosupresión tanto de inducción como de mantenimiento. (2D) [Basado en las recomendaciones KDIGO sobre la Hepatitis C 4.3]

13.5.4: Medir mensualmente los niveles de ALT en pacientes infectados con VHC durante los primeros 6 meses y a partir de entonces cada 3 a 6 meses. Realizar estudios de imagen anualmente buscando cirrosis y carcinoma hepatocelular. (No clasificado) [Basado en las recomendaciones KDIGO Hepatitis C 4.4.1] (Ver recomendación 19.3)

13.5.5: Buscar proteinuria en pacientes infectados con VHC al menos cada 3 a 6 meses. (No clasificado) [Basado en las recomendaciones KDIGO sobre la Hepatitis C 4.4.4]

13.5.5.1: En pacientes que desarrollen proteinuria de nueva aparición (tasa de proteína/creatinina >1 o proteínas en orina de 24 horas >1g en más de dos ocasiones), tomar una biopsia del injerto renal y analizarla con inmunofluorescencia y con microscopía electrónica. (No clasificado) [Basada en las recomendaciones KDIGO sobre la Hepatitis C 4.4.4]

13.5.6: Sugerimos que pacientes con una glomerulopatía asociada a VHC no reciban interferón. (2D) [Basada en las recomendaciones KDIGO sobre la Hepatitis C 4.4.5]

ALT, alanino aminotransferasa; VHC, virus de la hepatitis C; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; RTRs, receptores de un trasplante renal.

13.6: VIRUS DE LA HEPATITIS B

13.6.1: Sugerimos que cualquier medicamento inmunosupresor disponible de inducción y de mantenimiento puede ser usado en RTRs infectados con VHB. (2D)

13.6.2: Sugerimos que en términos generales se evite el tratamiento con interferón en RTRs infectados con VHB. (2C)

13.6.3: Sugerimos que todos los RTRs con AcsHB positivos reciban profilaxis con tenofovir, entecavir o lamivudina. (2B) revisión BL Kasiske et al.:

13.6.3.1: Se prefiere tenofovir o entecavir a lamivudina, para minimizar el desarrollo de una resistencia potencial a medicamentos, al menos que el costo de los medicamentos requieran que lamivudina sea utilizada. (No clasificado)

13.6.3.2: Durante el tratamiento con medicamentos antivirales, medir los niveles de DNA del VHB y los de ALT cada 3 meses para poder así monitorear la eficacia y detectar la resistencia a los medicamentos. (No clasificado)

13.6.4: Sugerimos tratar con adefovir o tenofovir a RTRs que tengan resistencia a lamivudina (>5 log₁₀ copias/ml de DNA del VHB). (2D)

13.6.5: En pacientes con cirrosis y con AcsHB positivos, hacer un tamizaje para carcinoma hepatocelular cada 12 meses mediante un ultrasonido hepático y la medición de alfa-fetoproteína. (No clasificado) (Ver la recomendación 19.3).

13.6.6: Sugerimos administrar una vacuna de refuerzo a los pacientes con AcsHB negativos y con títulos de AcsHB U<U10 mIU/ml para aumentar los títulos a U>U100 mIU/ml. (2D)

ALT, alanino aminotransferasa; AcsHB, anticuerpos de superficie contra hepatitis B; AgsHB, antígenos de superficie de hepatitis B; VHBV, virus de hepatitis B; RTRs, receptores de un trasplante renal.

13.7: VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

13.7.1: Si aún no se ha hecho, realizar un tamizaje para la detección de infección por VIH. (No clasificado)

13.7.2: Para determinar que tipo de tratamiento antirretroviral se va a utilizar, referir a los RTRs infectados con VIH a un especialista en VIH, quien debe prestar especial atención a las interacciones medicamentosas y al uso de dosis apropiadas de los medicamentos. (No clasificado)

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; RTRs, receptores de un trasplante renal.

14: OTRAS INFECCIONES

14.1: INFECCIONES DE LAS VÍAS URINARIAS

14.1.1: Sugerimos dar a todos los RTRs profilaxis para IVUs con una dosis diaria de trimetropín-sulfametoxazol durante al menos 6 meses después del trasplante. (2B)

14.1.2: Para pielonefritis del injerto, sugerimos hospitalización inicial y tratamiento con antibióticos intravenosos. (2C)

RTRs receptores de un trasplante renal; IVUs, infecciones de las vías urinarias.

14.2: NEUMONÍA POR PNEUMOCYSTIS JIROVECI

14.2.1: Recomendamos que todos los RTRs reciban profilaxis para NPJ con una dosis diaria de trimetropín/sulfametoxazol durante 3 a 6 meses después del trasplante. (1B)

14.2.2: Sugerimos dar a todos los RTRs profilaxis para NPJ después de un tratamiento para rechazo agudo con una dosis diaria de trimetropín/sulfametoxazol durante al menos 6 semanas. (2C)

14.2.3: Recomendamos tratar a los RTRs con diagnóstico de NPJ por lavado bronquio-alveolar y/o biopsia pulmonar revisión BL Kasiske et al.: KDIGO- con dosis altas de trimetropín/sulfametoxazol por vía intravenosa, corticoesteroides y una reducción de los medicamentos inmunosupresores. (1C)

14.2.4: Recomendamos tratar con corticoesteroides a los RTRs con NPJ moderada a severa (definida por PaO₂ <70mmHg al aire ambiente o gradiente alvéolo-arterial >35mmHg). (1C)

RTRs, receptores de un trasplante renal; PaO₂, presión parcial de oxígeno en sangre arterial; NPJ, neumonía por pneumocystis jirovecii.

14.3:TUBERCULOSIS

14.3.1:Sugerimos que en RTRs se use el mismo régimen local de profilaxis y tratamiento de la TB en uso para la población general que requiera tratamiento. (2D)

14.3.2:Se recomienda monitorizar los niveles en sangre de ICNs y de mTORi en pacientes que estén recibiendo rifampicina. (1C)

14.3.2.1:Considerar sustituir la rifampicina por rifabutina para minimizar las interacciones con ICNs y mTORi. (No clasificado)

ICN, inhibidores de la calcineurina; RTRs, receptores de un trasplante renal; mTORi, inhibidores mTOR; TB, tuberculosis.

14.4:PROFILAXIS PARA CÁNDIDA

14.4.1:Sugerimos dar profilaxis para candida oral y esofágica con pastillas orales de clotrimazol, nistatina, o fluconazol durante 1 a 3 meses después del trasplante, y por 1 mes después del tratamiento con anticuerpos anti-linfocitarios. (2C)

15: DIABETES MELLITUS

15.1:TAMIZAJE PARA DIABETES MELLITUS DE NUEVO INICIO POST-TRASPLANTE

15.1.1: Recomendamos hacer tamizaje a todos los RTRs no diabéticos, con una medición de glucosa oral en ayunas, curva de tolerancia a la glucosa, y/o HbA1C (1C) al menos:

- semanalmente durante 4 semanas (2D);
- cada 3 meses durante 1 año (2D); y
- a partir de entonces, anualmente. (2D)

15.1.2:Sugerimos hacer tamizaje para DMNIPT con una medición de glucosa oral en ayunas, prueba de tolerancia oral a la glucosa y/o HbA1C después de iniciar o de aumentar de forma importante la dosis de ICNs, mTORi, o corticoesteroides. (2D)
ICN, inhibidor de la calcineurina; HbA1C, hemoglobina A1C; RTRs, receptores de un trasplante renal;

mTORi, inhibidores mTOR; DMNIPT, diabetes mellitus de nuevo inicio post-trasplante.

15.2:MANEJO DE LA DMNIPT O DE LA DIABETES PRE-EXISTENTE

15.2.1: Si se desarrolla DMNIPT, considerar la modificación del régimen de medicamentos inmunosupresores para revertir o aminorar la diabetes, después de considerar el riesgo de rechazo y otros efectos adversos potenciales. (No clasificado)

15.2.2: Considerar una HbA1C objetivo de 7.0–7.5% y evitar una HbA1C U<U6.0%, especialmente si las reacciones hipoglucémicas son frecuentes. (No clasificado)

15.2.3:Sugerimos que en pacientes con diabetes el uso de aspirina (65–100 mg/día) para la prevención primaria de revisión BL Kasiske et al.: KDIGO la ECV se haga teniendo en consideración las preferencias y valores del paciente, y sopesando el riesgo de eventos isquémicos con el riesgo de hemorragia. (2D)

ECV, enfermedad cardiovascular; HbA1C, hemoglobina A1C; DMNIPT, diabetes mellitus de nuevo inicio post-trasplante.

16: HIPERTENSIÓN, DISLIPIDEMIAS, USO DE TABACO Y OBESIDAD

16.1:HIPERTENSIÓN

16.1.1:Recomendamos tomar la presión arterial durante cada consulta médica. (1C)

16.1.2: Sugerimos mantener la presión arterial sistólica <130 mmHg y la diastólica <80 mmHg si el paciente es U>U18 años de edad o si está por debajo del percentil 90 para su sexo, edad y altura si es menor de 18 años. (2C)

16.1.3: Para el tratamiento de la hipertensión (No clasificado):

- utilizar cualquier agente antihipertensivo;
- monitorear estrechamente los efectos adversos y las interacciones medicamentosas;
- cuando la excreción urinaria de proteína sea > 1 gr/día para U>U18 años de edad y > 600 mg/m²/24hr para <18 años de edad, considerar el uso de IECAs o ARAs como tratamiento de primera elección.

IECA, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA, antagonista de los receptores de angiotensin II.

16.2:DISLIPIDEMIAS (estas recomendaciones están basadas en las guías KDOQI sobre dislipidemia, por lo que no están clasificadas).

16.2.1: Medir un perfil completo de lípidos en todos los RTRs adultos (>18 años de edad) y ado-

lescentes (pubertad a 18 años de edad) [Basado en las recomendaciones KDOQI sobre dislipidemia 1]:

- 2 a 3 meses después del trasplante;
- 2 a 3 meses después de un cambio en el tratamiento o de otras condiciones conocidas que puedan causar dislipidemia;
- a partir de entonces, anualmente.

16.2.2: Evaluar a los RTRs con dislipidemia por causas secundarias [Basado en las recomendaciones KDOQI sobre dislipidemia 3]

16.2.2.1: RTRs con triglicéridos en ayunas $U > U500$ mg/dl ($U > U5.65$ mmol/l) que no pueden ser corregidos al tratar la causa subyacente, dar tratamiento con:

- Adultos: cambios terapéuticos del estilo de vida y un agente reductor de triglicéridos. [Basado en las recomendaciones KDOQI 4.1];
- Adolescentes: cambios terapéuticos del estilo de vida [Basado en las recomendaciones KDOQI 5.1].

16.2.2.

2: RTRs con LDL-C elevados:

- Adultos: Si el LDL-C $U > U100$ mg/dl ($U > U2.59$ mmol/l), dar tratamiento para reducir LDL-C a < 100 mg/dl (< 2.59 mmol/l) [Basado en las guías KDOQI 4.2];
- Adolescentes: Si LDL-C $U > U130$ mg/dl ($U > U3.36$ mmol/l), dar tratamiento para reducir LDL-C a < 130 mg/dl (< 3.36 revisión BL Kasiske et al.: KDIGO mol/l) [Basado en las guías KDOQI 5.2].

16.2.2.

3: RTRs con LDL-C normal, triglicéridos elevados y no-HDL-C elevado:

- Adultos: Si LDL-C < 100 mg/dl (< 2.59 mmol/l), triglicéridos en ayunas $U > U200$ mg/dl ($U > U2.26$ mmol/l), y no-HDL-C $U > U130$ mg/dl ($U > U3.36$ mmol/l), dar tratamiento para reducir no-HDL-C a < 130 mg/dl (< 3.36 mmol/l) [Basado en las guías KDOQI 4.3];
- Adolescentes: Si LDL-C < 130 mg/dl (< 3.36 mmol/l), triglicéridos en ayunas $U > U200$ mg/dl ($U > U2.26$ mmol/l) y no-HDL-C $U > U160$ mg/dl ($U > U4.14$ mmol/l), tratar para reducir el no-HDL-C a < 160 mg/dl (< 4.14 mmol/l) [Basado en las guías KDOQI 5.3].

HDL-C, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; KDOQI, Enfermedad Renal: Iniciativa para la Calidad de los Resultados; RTRs, receptores de trasplante renal; LDL-C, lipoproteínas de colesterol de baja densidad.

16.3: USO DE TABACO

16.3.1: Hacer tamizaje y aconsejar a todos los RTRs, incluyendo niños y adolescentes, sobre el uso

de tabaco y registrar los resultados en la historia clínica. (No clasificado)

- Hacer tamizaje durante la hospitalización inicial para el trasplante.
- a partir de entonces, hacer tamizaje al menos anualmente.

16.3.2: Ofrecer tratamiento a todos los pacientes que usen tabaco. (No clasificado)

RTRs, receptores de un trasplante renal.

16.4: OBESIDAD

16.4.1: Evaluar por obesidad en cada consulta. (No clasificado)

- Medir altura y peso en cada visita, en adultos y niños.
- Calcular el IMC en cada visita.
- Medir la circunferencia de la cintura cuando el peso y la apariencia física sugieran obesidad, pero el IMC sea < 35 kg/m².

16.4.2: Ofrecer un programa de reducción de peso a todos los RTRs obesos. (No clasificado)

IMC, índice de masa corporal; RTRs, receptores de un trasplante renal.

17: MANEJO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

17.1: Considerar el manejo de la ECV en RTRs al menos con la misma intensidad que en la población general, con pruebas diagnósticas y de tratamiento adecuadas. (No clasificado)

17.2: Sugerimos usar aspirina (65–100 mg/día) en todos los pacientes con ECV aterosclerótica, al menos que haya contraindicaciones. (2B)

ECV, enfermedad cardiovascular; RTRs, receptores de un trasplante renal.

18: CANCER DE PIEL Y LABIOS

18.1: Recomendamos informar a los RTRs, especialmente a aquellos que tengan piel clara, que vivan en climas con alta exposición al sol, que tengan ocupaciones que requieran exposición al sol, que hayan tenido una exposición al sol significativa durante la niñez, o que tengan historia de cáncer de piel, que revisión BL Kasiske et al.: KDIGO

tienen un alto riesgo de padecer cáncer de piel y de labios. (1C)

18.2: Recomendamos que los RTRs minimicen la exposición al sol de por vida y que utilicen bloqueadores para luz ultravioleta adecuados. (1D)

18.3: Sugerimos que los RTRs adultos se hagan autoexámenes de piel y labios y que reporten lesiones nuevas a los profesionales de la salud. (2D)

18.4: Sugerimos que en RTRs adultos un profesional de la salud calificado, con experiencia diagnóstica en

cáncer de piel, realice un examen anual de piel y labios, siendo la única posible excepción aquellos con una pigmentación oscura de la piel. (2D)

18.5: Sugerimos que RTRs con historia de cáncer de piel o de labios, o con lesiones pre-malignas, sean referidos y seguidos por profesionales de salud calificados y con experiencia en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de piel. (2D)

18.6: Sugerimos ofrecer a los pacientes con historia de cáncer de piel tratamiento con acitretina oral, si no hay contraindicaciones para su uso. (2B)

RTRs, receptores de un trasplante renal.

19: LESIONES NO MALIGNAS DE LA PIEL

19.1: Diseñar un plan de detección individualizada para cada RTR teniendo en cuenta su historia médica personal y familiar, el uso de tabaco, los riesgos que influyen su riesgo de mortalidad y la precisión de los métodos de detección. (No clasificado)

19.2: Hacer tamizaje de los siguientes tipos de cáncer de acuerdo con las guías locales para la población general (No clasificado):

- Mujer: cáncer cervical, mama y colon;
- Hombre: cáncer de próstata y colon.

19.3: Obtener un ultrasonido hepático y medir alfa-fetoproteína cada 12 meses en pacientes con cirrosis compensada. (No clasificada) [Ver recomendaciones 13.5.4 (HCV) y 13.6.5 (HBV).]

VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; RTRs, receptores de un trasplante renal.

20: MANEJO DEL CÁNCER MEDIANTE LA REDUCCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES

20.1: Sugerimos considerar la reducción de medicamentos inmunosupresores en RTRs con cáncer. (2C)

20.1.1: Algunos factores importantes que deben ser considerados incluyen (No clasificado):

- estadio del cáncer al momento del diagnóstico
- probabilidad de que el cáncer se agrave con la inmunosupresión;
- tratamientos disponibles para el cáncer;
- si los medicamentos inmunosupresores interfieren con la habilidad para administrar una quimioterapia estándar.

20.2: Para pacientes con sarcoma de Kaposi, sugerimos usar mTORi junto con la reducción del grado de inmunosupresión. (2C)

RTRs, receptores de un trasplante renal; mTORi, inhibidores mTOR.

21: ENFERMEDAD OSEA DEL TRASPLANTE - (Ver las Guías de Práctica Clínica sobre el Diagnós-

tico, Evaluación, Prevención y Tratamiento de las Alteraciones Óseas y Minerales Asociadas a la Enfermedad Renal Crónica [AOM-ERC].)

21.1: En pacientes en el periodo postrasplante renal inmediato, recomendamos medir los niveles séricos de calcio y fósforo por lo menos una vez por semana hasta que éstos sean estables. (1B)

21.2: En pacientes en el periodo postrasplante renal inmediato, es razonable basar la frecuencia del monitoreo de calcio sérico, fósforo y HPT en la presencia y magnitud de anormalidades y en la velocidad de progresión de la ERC. (No clasificado)

21.2.1: Intervalos de monitoreo razonables serían (No clasificado):

- En estadios 1T a 3T de ERC, medir calcio y fósforo sérico cada 6 a 12 meses, y HPT en una ocasión, con mediciones subsecuentes dependiendo de los niveles basales y de la progresión de la ERC.
- En estadio 4T de ERC, medir calcio y fósforo séricos cada 3 a 6 meses, y HPT cada 6 a 12 meses.
- En estadio 5T de ERC, medir calcio y fósforo séricos cada 1 a 3 meses y HPT cada 3 a 6 meses.

• En estadios 3 a 5T de ERC, medir la fosfatasa alcalina anualmente, o con mayor frecuencia si la HPT está elevada.

21.2.2:

En pacientes con ERC que reciben tratamiento para AMO-ERC, o en quienes se hayan identificado anormalidades bioquímicas, es razonable aumentar la frecuencia de las mediciones para poder así monitorizar la eficacia y los efectos adversos del tratamiento. (No clasificado)

21.2.3: Es razonable tratar estas anormalidades como en pacientes con ERC en estadios 3 a 5. (No clasificado)

21.3: En pacientes con estadios 1 a 5T de ERC sugerimos que los niveles de 25(OH) D (calcidiol) pueden ser medidos, y repetir las mediciones dependiendo de los niveles basales y los tratamientos que reciba. (2C)

21.4: En pacientes con estadios 1 a 5T de ERC sugerimos corregir la deficiencia y la insuficiencia de vitamina D usando las estrategias de tratamiento recomendadas para la población general. (2C)

21.5: En pacientes con una TFGe de aproximadamente más de 30 ml/min/1.73m², que están recibiendo corticosteroides o tienen factores de riesgo para osteoporosis descritos para la población general, sugerimos medir la DMO en los primeros 3 meses después del trasplante renal. (2D)

21.6: En pacientes en los primeros 12 meses después del trasplante renal, que tienen una TFGe de aproximadamente más de 30 ml/min/1.73m² y una DMO baja, sugerimos considerar comenzar tratamiento con vitamina D, calcitriol/alfacalcidiol o bifosfonatos. (2D)

21.6.1: Sugerimos que las decisiones del tratamiento se basen en la presencia de AMO-ERC, según lo indicado por niveles anormales de calcio, fósforo, HPT, fosfatasa alcalina y 25(OH)D. (2C)

21.6.2: Es razonable considerar hacer una biopsia ósea para guiar el tratamiento, específicamente antes de usar bifosfonatos, debido a la alta incidencia de enfermedad ósea adinámica. (No clasificada)

21.6.3: La información es insuficiente para guiar el tratamiento después de los primeros 12 meses. (No clasificado)

21.7: En pacientes con estadios 4 y 5T de ERC sugerimos no realizar exámenes de DMO de rutina, debido a que la DMO no predice el riesgo de fracturas como lo hace en la población general, ni tampoco predice el tipo de enfermedad ósea asociada al trasplante renal. (2B)

21.8: En pacientes con estadios 4 y 5T de ERC que se conoce que tienen una DMO baja, sugerimos seguir el mismo manejo que en los pacientes con ERC en estadios 4 a 5 que no están en diálisis. (2C)

25(OH)D, 25-hidroxivitamina D; DMO, densidad mineral ósea; ERC, enfermedad renal crónica; AMO-ERC, alteraciones minerales y óseas asociadas a la enfermedad renal crónica; TFGe, tasa de filtración glomerular estimada; KDIGO, Enfermedad Renal: Mejorando los Resultados Globales; HPT, hormona paratiroidea.

22: COMPLICACIONES HEMATOLÓGICAS

22.1: Realizar una biometría hemática completa por lo menos (No clasificado):

- una vez al día, por 7 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero;
- 2 a 3 veces por semana en las semanas 2 a 4;
- semanalmente, los meses 2 a 3;
- mensualmente, los meses 4 a 12;
- a partir de entonces, por lo menos una vez al año y después de cualquier cambio en medicamentos que puedan causar neutropenia, anemia o trombocitopenia.

22.2: Evaluar y tratar la anemia mediante la eliminación de las causas subyacentes siempre que sea posible y usando las medidas estándar que sean aplicables

a la ERC. (No clasificado)

22.3: Para el tratamiento de la neutropenia y trombocitopenia, incluir el tratamiento de las causas subyacentes cuando sea posible. (No clasificado)

22.4: Recomendamos usar IECAS o ARA para el tratamiento inicial de la eritrocitosis. (1C)

IECA, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA, antagonista de los receptores de angiotensina II; ERC, enfermedad renal crónica.

23: HIPERURICEMIA Y GOTA

23.1: Sugerimos tratar la hiperuricemia en RTRs cuando haya complicaciones, como gota, tofos o cálculos de ácido úrico. (2D)

23.1.1: Sugerimos usar colchicina para tratar la gota aguda, con una reducción de la dosis apropiada para el nivel de función renal y el uso concomitante de ICN. (2D)

23.1.2: Recomendamos evitar el uso de alopurinol en pacientes que están recibiendo azatioprina. (1B)

23.1.3: Sugerimos evitar el uso de AINES e inhibidores COX-2 siempre que esto sea posible. (2D)

ICN, inhibidores de la calcineurina; COX-2, ciclooxigenasa-2; RTRs, receptores de un trasplante renal; AINES, antiinflamatorios no esteroideos.

24: CRECIMIENTO Y DESARROLLO

24.1: Recomendamos medir el crecimiento y desarrollo en niños (1C):

- al menos una vez cada 3 meses si es <3 años de edad (incluyendo circunferencia de la cabeza) (No clasificada);
- cada 6 meses en niños >3 años de edad hasta que alcancen su talla adulta final. (No clasificado)

24.2: Recomendamos usar rhGH a una dosis de 28 IU/m²/semana (ó 0.05 mg/kg/día) en niños con retraso del crecimiento persistente después de un trasplante renal. (1B)

24.3: Sugerimos minimizar o evitar el uso de corticosteroides en niños que aún tienen potencial de crecimiento. (2C) rhGH, hormona del crecimiento humana recombinante.

25: FUNCIÓN SEXUAL Y FERTILIDAD

25.1: FUNCIÓN SEXUAL

25.1.1: Evaluar disfunción sexual en adultos después del trasplante renal. (No clasificado)

25.1.2: Incluir durante el seguimiento de RTRs adultos discusiones sobre actividad sexual y asesoramiento sobre anticoncepción y prácticas sexuales seguras. (No clasificado)

RTRs, receptores de un trasplante renal.

25.2:FERTILIDAD FEMENINA

25.2.1: Sugerimos esperar por lo menos 1 año después del trasplante renal para quedar embarazada, y solo intentar el embarazo cuando la función renal se encuentre estable con <1 g/día de proteinuria. (2C)

25.2.2: Recomendamos suspender el MMF y el MFS-CE o reemplazarlos con azatioprina antes de intentar embarazarse. (1A)

25.2.3: Sugerimos suspender o reemplazar los mTORi antes de intentar el embarazo. (2D)

25.2.4: Asesorar a mujeres RTRs en edad fértil y a sus parejas tan pronto como sea posible después del embarazo sobre fertilidad y embarazo. (No clasificado)

25.2.5: Asesorar a mujeres RTR embarazadas y a sus parejas sobre los riesgos y beneficios de la lactancia materna. (No clasificado)

25.2.6: Referir a las pacientes embarazadas a un obstetra con experiencia en el manejo de embarazos de alto riesgo. (No clasificado)

MFS-CE, micofenolato sódico con cubierta entérica; RTRs, receptores de un trasplante renal; MMF, micofenolato mofetil; mTORi, inhibidores mTOR.

25.3: FERTILIDAD MASCULINA

25.3.1: Sugerimos informar a los RTRs masculinos y sus parejas que:

- la fertilidad masculina puede mejorar después del trasplante renal (2D);
- los embarazos engendrados por RTRs no parecen tener más complicaciones que las reportadas en la población general. (2D)

25.3.2:Recomendamos informar a los RTRs adultos masculinos sobre los posibles riesgos de infertilidad derivados de mTORi. (1C)

25.3.2.1: Sugerimos que RTRs adultos masculinos que deseen mantener la fertilidad consideren evitar mTORi o utilizar un banco de esperma antes de su uso. (2C)RTRs, receptor de un trasplante renal; mTORi, inhibidores mTOR.

26: ESTILO DE VIDA

26: Recomendamos animar con ímpetu a los pacientes a seguir un estilo de vida saludable con ejercicio, dieta apropiada y reducción de peso, según sea necesario (1C) [Ver la recomendación 16.4.1 sobre Obesidad]

27: SALUD MENTAL

27: Incluir preguntas directas sobre depresión y ansiedad como parte de los cuidados rutinarios de seguimiento después del trasplante renal. (No clasificado)

DISCUSIÓN

Esta guía describe la prevención y el tratamiento de las complicaciones que ocurren después de un trasplante renal. No incluye la atención pre-trasplante. Específicamente, no incluye temas relacionados con la evaluación y manejo de los candidatos para trasplante, o la evaluación y selección de donadores renales. Aunque muchas de estos temas son apropiados tanto para los RTRs como para receptores de otros trasplantes de órganos, la intención es que esta guía sea sólo para RTRs.

Esta guía solamente cubre aspectos de la atención que es probable que sean diferentes en RTRs en comparación con la población general. Por ejemplo, hablamos del diagnóstico y tratamiento de un rechazo agudo, pero no del diagnóstico y tratamiento de una neumonía adquirida en la comunidad. También ofrecemos recomendaciones pertinentes sobre el manejo de los medicamentos inmunosupresores y sus complicaciones, incluyendo infecciones, tumores malignos y enfermedades cardiovasculares. Esta guía termina antes de que el riñón falle, ya sea por la muerte del receptor con un injerto funcionando o por el retorno a diálisis o a un nuevo trasplante. No se cubre la preparación de RTRs para regresar a diálisis o a recibir un nuevo trasplante.

Esta guía fue escrita para médicos, enfermeras, coordinadores, farmacéuticos y otros profesionales de la salud que se ocupan directa o indirectamente de la atención de RTRs. No fue desarrollada para personal administrativo o regulador per se. Por ejemplo, no se hicieron intentos para desarrollar indicadores de desempeño clínico. De la misma forma, esta guía no fue escrita para pacientes directamente, aunque las explicaciones cuidadosamente escritas de las recomendaciones podrían aportar información útil para los pacientes si esta es dirigida de manera cuidadosa. Las recomendaciones tienen por objeto proporcionar una base para la toma conjunta de decisiones entre pacientes y médicos u otros profesionales de la salud.

Esta guía fue escrita para los profesionales de trasplantes de todo el mundo. Como tal, cubre puntos que son importantes para el cuidado de RTRs tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo, pero en ninguna parte esta guía compromete la calidad de la atención para fines utilitarios. No obstante, reconocemos que en muchas partes del mundo, el tratamiento de las etapas terminales de la enfermedad renal crónica (estadio 5 de enfermedad renal crónica) con diálisis no es factible y que el trasplante sólo puede ser ofrecido como un tratamiento para salvar la vida si es práctico y costo-efectivo. En consecuen-

cia, al ofrecer una guía sobre la atención de los RTRs que sea comprensiva y basada en la evidencia, somos conscientes del hecho de que hay programas en algunas partes del mundo que tengan necesidad de adoptar medidas para reducir costos para que sea posible el trasplante.

Esta guía de práctica clínica se basa en la mejor información disponible hasta Marzo de 2009. Está diseñada para proporcionar información y ayudar en la toma de decisiones. Nuestra intención no es definir un estándar de atención, por lo que esta guía no debe interpretarse como tal ni como una prescripción de un curso exclusivo del manejo. Las variaciones en la práctica ocurrirán inevitable y oportunamente cuando los médicos tengan en cuenta las necesidades de cada paciente, los recursos disponibles y las limitaciones específicas a una institución o a un tipo de práctica clínica. Cada profesional de salud que haga uso de estas recomendaciones es responsable de evaluar la conveniencia de aplicarlas en el contexto de cualquier situación clínica determinada.

METODOLOGÍA

Organización de las recomendaciones basadas en la evidencia

Los Coordinadores de KDIGO nombraron a los Coordinadores del Grupo de Trabajo, quienes a su vez congregaron el Grupo de Trabajo, en el que se incluyeron individuos con experiencia en nefrología pediátrica y de adultos, cirugía y medicina de trasplantes, medicina crítica y de cuidados intensivos, cardiología, infectología, oncología y epidemiología, así como un paciente. Se contrató un Equipo de Revisión de la Evidencia (ERE) del Centro de Tufts para el Desarrollo e Implementación de Guías de la Enfermedad Renal, del Centro Médico de Tufts en Boston, MA, USA, para que aportara su experiencia metodológica en el desarrollo de las guías y la revisión sistemática de la evidencia.

Búsquedas en la literatura

Por cada pregunta clínica clave desarrollada por el Grupo de Trabajo, el ERE coordinó una revisión sistemática de la literatura. Por cada tema, la revisión sistemática incluyó el desarrollo de preguntas de investigación bien especificadas, búsquedas en la literatura, extracción de datos de los estudios primarios y revisiones sistemáticas existentes, tabulación de los datos, evaluación de la calidad de los estudios individuales y evaluación de la calidad general de la literatura, así como un resumen de las conclusiones. Después de revisar la evidencia con el ERE, la fun-

ción primaria del Grupo de Trabajo fue redactar las recomendaciones y la narrativa de la justificación, así como mantener la responsabilidad final del contenido de las mismas.

El ERE, con la ayuda del Grupo Cochrane Renal de Sidney, Australia, realizó búsquedas bibliográficas en MEDLINE, el Registro Central Cochrane de Ensayos y la base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas desde 1985 hasta Febrero de 2008. El Grupo de Trabajo añadió estudios adicionales hasta Noviembre de 2008. Las búsquedas electrónicas fueron diseñadas para maximizar la sensibilidad de los estudios de RTRs con las condiciones y/o intervenciones de interés. La elegibilidad de cada estudio se basó en la población, intervención, comparación, resultado y diseño del estudio relevante relevante a cada pregunta clínica. Para la mayoría de los temas, las búsquedas se centraron en ensayos controlados y aleatorizados con al menos 100 participantes y una duración mínima de 6 meses de seguimiento; o en un análisis multivariado de estudios grandes de cohortes. Se hicieron excepciones para los temas con escasa evidencia y para ensayos en niños. Fueron excluidos los artículos no publicados y no revisados. Además, se incluyeron revisiones sistemáticas existentes que utilizaron criterios de elegibilidad de estudios similares. Para los temas en los que esto ya existía, las búsquedas de los estudios de novo se limitaron a fechas de publicación posteriores a la última fecha de las búsquedas en las revisiones sistemáticas.

Tabla 3 | Balance de beneficios y riesgos

Cuando se encontró evidencia para determinar el balance entre los beneficios y los riesgos de una intervención médica a un paciente, las conclusiones se categorizaron en:

- **Beneficios netos** = la intervención claramente presenta más beneficios que riesgos.
- **Ventajas y desventajas** = hay ventajas y desventajas importantes entre los beneficios y los riesgos.
- **Incierto** = no es claro si la intervención tiene más beneficios que riesgos.
- **No beneficios netos** = la intervención claramente no tiene más beneficios que riesgos.

Resumen de datos y evaluación de la calidad del estudio

Para cada estudio incluido, se completaron formularios detallados de extracción de datos. Para cada pregunta de investigación que tuviera datos suficientes se crearon tablas de resumen, las cuales contienen una breve descripción del resultado principal, caracterís-

ticas basales de la población, intervención, resultados y calidad metodológica. Las tablas de resumen están disponibles en: <http://www.kdigo.org>.

Cada ensayo fue calificado en base a la calidad del estudio utilizando un sistema estandarizado que ha sido utilizado en guías previas de KDIGO y que sigue el enfoque recomendado por la Agencia de EUA para la Investigación y Calidad de la Atención Médica para sus Revisiones de Efectividad Comparativa.⁵⁻⁷ En resumen, las características del diseño del estudio, reporte y otras consideraciones se evaluaron para poder así estimar la probabilidad de un sesgo bajo (A, buena calidad) o alto (C, mala calidad).

Uso del sistema GRADE para evaluar el conjunto de la evidencia

Un enfoque estructurado, basado en la escala de Recomendación, Valoración, Desarrollo y Evaluación (GRADE, por sus siglas en Inglés), fue utilizado para evaluar la calidad global de la evidencia y la fuerza de revisión cada recomendación.⁸⁻¹⁰ La “calidad del conjunto de la evidencia” se refiere a la medida de nuestra confianza en que la estimación del efecto es suficiente para apoyar una determinada recomendación.¹⁰ La “fuerza de una recomendación” indica la medida en que uno puede estar seguro que la adherencia a la recomendación hará más bien que mal.

En resumen, cada resultado clínico fue clasificado por el Grupo de Trabajo en cuanto a su nivel de importancia clínica. La calidad del conjunto de la evidencia se determinó en base a los grados de calidad para todos los resultados de interés, teniendo en cuenta juicios explícitos sobre la importancia relativa de cada resultado. Hay cuatro categorías finales para la calidad global de la evidencia, que van de la A la D (Tabla 2).⁸ El beneficio neto de salud se determinó en base al balance anticipado de los beneficios y los daños a partir de todos los resultados clínicamente importantes. La evaluación del beneficio médico neto fue influenciada por el criterio del Grupo de Trabajo y del ERE (Tabla 3).

La fuerza de cada recomendación se clasifica como Nivel 1, Nivel 2, o “No clasificado” (Tabla 1). Las recomendaciones pueden estar a favor o en contra de hacer algo. La fuerza de una recomendación está determinada no sólo por la calidad de la evidencia, sino también por otros juicios, a menudo complejos, como el grado de beneficio médico neto, valores y preferencias, y costos. KDIGO también incluye recomendaciones no clasificadas si cumplen con cualquiera de los siguientes criterios: proporciona orientación basada en el sentido común; proporciona recordatorios

de lo obvio; no es lo suficientemente específica para permitir la aplicación de evidencia a la cuestión, y por lo tanto no se basa en una revisión sistemática de la evidencia. Ejemplos frecuentes incluyen recomendaciones sobre la frecuencia de las pruebas, la referencia a especialistas y los cuidados médicos de rutina.

Limitaciones de la metodología

A pesar de que se procuró que las búsquedas bibliográficas fueran comprehensivas, estas no fueron exhaustivas. MEDLINE y varias bases de datos de Cochrane fueron las únicas bases de datos utilizadas. Sin embargo, estudios importantes conocidos por los expertos en el área que no fueron encontrados en las búsquedas electrónicas fueron anexados a los artículos obtenidos y revisados por el Grupo de Trabajo. No todos los temas y subtemas incluidos en esta guía pudieron ser revisados a fondo y de forma sistemática. Las decisiones para restringir algunos temas fueron hechas para enfocar las revisiones sistemáticas en aquellos temas en los que se pensó que la evidencia existente podría proporcionar apoyo para las guías. Aunque estudios no aleatorios fueron revisados, la mayoría de los recursos tanto de la ERE como del Grupo de Trabajo fueron destinados a la revisión de los ensayos aleatorizados, ya que se consideró que estos tenían más probabilidades de proporcionar datos para apoyar las recomendaciones de nivel 1 con alta o muy alta calidad (A o B) de evidencia.

REPORTE DE CONFLICTOS DE INTERÉS

KDIGO hace todo lo posible para evitar cualquier conflicto de interés real o razonablemente percibido que pueda surgir como resultado de una relación externa o de un interés personal, profesional o empresarial de un miembro del Grupo de Trabajo. Todos los miembros del Grupo de Trabajo están obligados a completar, firmar y presentar un formulario en que revelan y dan fe de todas las relaciones que pudieran crear un conflicto de interés percibido o real. Este documento se actualiza anualmente y la información se ajusta conforme llega. Toda la información obtenida esta impresa en la publicación de la versión completa de la guía y se encuentra en los archivos en la Fundación Nacional del Riñón (NKF, por sus siglas en Inglés), que es el agente administrativo de KDIGO. El Dr. Bertram Kasiske L., (Co-Presidente del Grupo de Trabajo) ha fungido como Asesor/Consultor para Astellas, LithoLink, Novartis, y Wyeth y ha recibido becas y apoyo para investigación por parte de Bristol-Myers Squibb, Genzyme, y Merck-Schering-

Plough. El Dr. Martín G. Zeier, FASN (Co-Presidente del Grupo de Trabajo) ha recibido becas y apoyo para investigación por parte de Astellas, Novartis y Parexel. El Dr. Jeremy R. Chapman, FRACP, FRCP ha fungido como Asesor/Consultor para Astellas, Hoffmann-La Roche, Novartis, y Wyeth y ha recibido becas y apoyo para investigación por parte de Bristol-Myers Squibb, Novartis y Wyeth. El Dr. Henrik Ekberg, PhD ha fungido como Asesor/Consultor para Astellas, Bristol-Myers Squibb, Hoffmann-La Roche, Lyfe Cicle Pharma, Novartis, y Wyeth, y también como conferencista de Astellas y Hoffmann LaRoche. La Dra. Michelle A. Josephson ha fungido como Asesor/Consultor de Digitas Health, MKSAP y Wyeth, como conferencista de Hoffmann-LaRoche, y ha recibido becas y apoyos para investigación por parte de Amgen, Astellas, y Wyeth. El Dr. Bryce A. Kiberd ha fungido como conferencista de Hoffmann-LaRoche. El Dr. Henri A. Kreis ha fungido como Asesor/Consultor de Novimmune. John M. Newmann, PhD and MPH ha fungido como Asesor/Consultor para Arbor Research Collaborative y Renaissance Health Care. El Dr. Flavio G. Vincenti ha recibido becas y apoyos para investigación por parte de Astellas, Bristol-Myers Squibb, Genentech, Hoffmann-La Roche, Novartis, y Wyeth. Las siguientes personas reportaron relaciones financieras no relevantes: Dr. Samuel Abariga, MS; Dr. Ethan M. Balk, MPH; Michael Cheung, MA; Jonathan Craig, MBChB, MM (Clin Epi), DCH, FRACP, PhD; Amy Earley, BS ; Catherine A. Garrey, RN, BA, CCTC; Dr. Michael D. Green, MD, MPH; Dra. Vivekanand Jha, FRCP; Dra. Ruth A. McDonald; Dr. Gregorio T. Obrador, MPH; Dr. Gowri Raman, y Dr. Martin Wagner, MS.

AGRADECIMIENTOS

KDIGO agradece a los siguientes patrocinadores por hacer posible nuestras iniciativas: Abbott, Amgen, Belo Foundation, Coca-Cola Company, Dole Food Company, Genzyme, Hoffmann-LaRoche, JC Penney, NATCO—La Organización para los Profesionales en Trasplantes, National Kidney Foundation—Junta Directiva, Novartis, Robert and Jane Cizik Foundation, Shire, Transwestern Commercial Services y Wyeth. KDIGO recibe apoyos de un consorcio de patrocinadores y no acepta el financiamiento para el desarrollo de guías específicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: S1–S86.
2. European Best Practice Guidelines Expert Group on Renal Transplantation. Section IV: long-term management of the transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 4): 1–67.
3. Eckardt KU, Kasiske B. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Nat Rev Nephrol* (in revision).
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9(Suppl 3): S1–S157.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of Hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73(Suppl 109): S1–S99.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD). *Kidney Int* 2009; 76(Suppl 113):S1–S130.
7. Agency for Healthcare Research and Quality. Methods Reference Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews, version 1.0. Agency for Healthcare Research and Quality, US Department of Health and Human Services: Rockville, MD, 2007.
8. Atkins D, Best D, Briss PA et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490–1494.
9. Uhlig K, Macleod A, Craig J et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 70:2058–2065.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1049–1051.

Recibido en su forma original: 18 de noviembre de 2010

En su forma corregida: 18 de noviembre de 2010

Aceptación Final: 23 de noviembre de 2010

Dra. Ana María Cusumano

e-mail: anacusumano@gmail.com