

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”**



**EFICACIA DEL ETAMSILATO PARA DISMINUIR LAS COMPLICACIONES  
HEMORRÁGICAS POST-BIOPSIA RENAL PERCUTÁNEA GUIADA POR  
ULTRASONIDO**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO EN LA ESPECIALIDAD DE**

**NEFROLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DR. HÉCTOR ANTONIO NAVARRETE GÁMEZ**

**TUTORES DE TESIS**

**DR. LUIS ALFONSO MARISCAL RAMÍREZ  
HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”  
DR. JESÚS ARELLANO MARTÍNEZ  
HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”**

**MORELIA, MICHOACÁN  
JULIO 2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**AUTORIZACIÓN DE TESIS**

---

Dr. Raúl Leal Cantú  
Director del Hospital General "Dr. Miguel Silva"  
raulcantu63@live.com  
Teléfono: (443) 3763961

---

Dr. Carlos Arturo Arean Martínez  
Jefe de Enseñanza e Investigación  
Hospital General "Dr. Miguel Silva"  
calidad\_hgms@hotmail.com  
Teléfono: (443) 3180993

---

Dr. Juan Abraham Bermúdez  
Jefe de Servicio de Nefrología  
Hospital General "Dr. Miguel Silva"  
juanab1909@hotmail.com  
Teléfono: (443) 3120102

---

Dr. Luis Alfonso Mariscal Ramírez  
Tutor de Tesis  
Profesor Titular del Curso Nefrología  
Presidente del IMIN  
Hospital General "Dr. Miguel Silva"  
mariscalmd@yahoo.com.mx  
Teléfono: (443) 3059090

---

Dr. Jesús Arellano Martínez  
Tutor de Tesis  
Médico Nefrólogo  
Hospital General "Dr. Miguel Silva"  
drarellanomtz@hotmail.com  
Teléfono: (443) 3120102

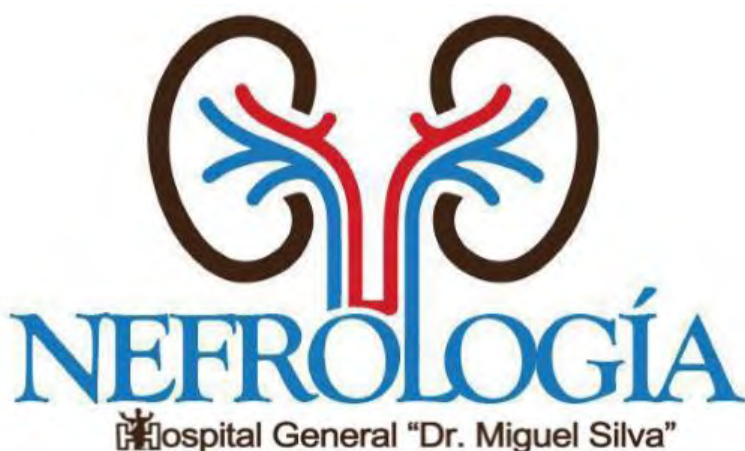
---

Dr. Héctor Antonio Navarrete Gámez  
Sustentante  
Hospital General "Dr. Miguel Silva"  
hecnavgam@hotmail.com  
Teléfono: (443) 2737838

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar quiero agradecer a dios porque sin él nada bueno es posible.

A todos mis maestros y compañeros residentes de la carrera que continúan enseñándome todos los días, en especial al Dr. Luis Alfonso Mariscal Ramírez por ser mi modelo a seguir, por siempre transmitirme sus conocimientos sin egoísmo, por jalar del listón del globo cuando va subiendo alto. Al Dr. Jesús Arellano Martínez porque sin su forma de enseñar nefrología y verle lo práctico a todo, nuestra formación no estaría completa, por ser el mejor detective que he conocido y que finalmente es parte de lo que representa ser nefrólogo, cualidades sin las cuales esta tesis no sería lo mismo. Dr. Víctor Hugo Gómez Suarez por enseñarme a escuchar a los pacientes y siempre brindarles una sonrisa, porque no hay mejor medicina que una buena atención. Dr. Jorge Quiroz Pérez por enseñarme a siempre ser cauteloso en la toma de decisiones. Dr. Israel David Campos González que si bien apenas lo conozco, siempre está dispuesto a ayudar y por último mi Maestro Juan Abraham Bermúdez, porque en la universidad me metió la semilla de ser nefrólogo, por ser un verdadero humanista y un pilar en la nefrología del país.



A mi admirable madre por darme la vida y las herramientas necesarias para poder llegar a donde estoy, por ser un verdadero ejemplo de mujer, por siempre tener la fortaleza de salir adelante a pesar de los obstáculos y a mi padre por siempre brindarme el mejor consejo, por enseñarme a ver siempre el lado bueno de cualquier problema.

Mi leal hermana, mi compañera de juegos y amiga, gracias por ser la persona que más me ha soportado sin tener la obligación de hacerlo, por siempre mostrarme el camino en la vida.

A mi tía Luz del Carmen Gámez Flores, gracias por todo el apoyo incondicional hacia mi familia, por ser una segunda madre para nosotros y por ser la doctora que continúa inspirando a tantas generaciones de Gámez.

Por último a la persona más importante en mi vida, gracias a mi hermosa e inteligente esposa Stephany Sánchez Vega por ser mi mejor amiga, por el apoyo incondicional que me brindas día con día, porque eres mi maestra, me has enseñado a ser mejor médico y en especial a ser mejor persona, por ser mi inspiración y motivación, nunca olvides que eres la roca sobre la cual estoy parado, Schön Ich Liebe Dich.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Página
1. RESUMEN DEL PROYECTO	4
2. ABREVIATURAS	5
3. MARCO TEÓRICO	7
4. PROBLEMA	15
5. OBJETIVO GENERAL	17
6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
7. JUSTIFICACIÓN	18
8. HIPÓTESIS	19
9. MATERIAL Y METODOS	20
10. ASPECTOS ÉTICOS	28
11. RESULTADOS	29
12. DISCUSIÓN	44
13. CONCLUSIONES	47
14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
15. ANEXOS	59

## 1. RESUMEN DEL PROYECTO

**INTRODUCCIÓN:** La incidencia de complicaciones hemorrágicas en los pacientes sometidos a biopsia renal percutánea es del 12.5 al 44%, de estas la más frecuente es hematomas sin relevancia clínica (9.5 al 33%), seguida por hematuria macroscópica (3.7 al 16%). El etamsilato es un hemostático que ha demostrado utilidad para disminuir el riesgo de hemorragia en varios procedimientos quirúrgicos y patologías que cursan con hemorragia anormal.

**OBJETIVO:** Evaluar la eficacia del etamsilato para disminuir la incidencia de complicaciones hemorrágicas posterior a la realización de una biopsia renal percutánea comparado contra placebo.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio clínico controlado, prospectivo, comparativo, doble-ciego, aleatorizado a dos grupos (etamsilato vs placebo). En cada grupo se estimó una muestra de 69 pacientes para un poder de 80%, intervalo de confianza del 99% con un error tipo alfa de 1%.

**RESULTADOS:** Completaron el estudio 133 pacientes (78 hombres y 55 mujeres), 67 en el grupo de etamsilato y 66 en el grupo de placebo. Hubo diferencias estadísticas entre ambos grupos, presentando el grupo de etamsilato menor edad ( $31.65 \pm 10.38$  vs  $36.34 \pm 13.84$  años,  $p=0.034$ ), mayor frecuencia de antecedente de hipertensión arterial sistémica (11.8 vs 31.8%,  $p=0.005$ ) y diabetes mellitus (4.4 vs 21.2%,  $p=0.003$ ), sin encontrar otras diferencias basales con el grupo placebo.

El etamsilato comparado contra placebo disminuyó la frecuencia de complicaciones hemorrágicas totales (8.9 vs 21.2%,  $p=0.04$ ). De los pacientes que presentaron complicación hemorrágica, aquellos que recibieron etamsilato tuvieron a las 24 horas de realizada la biopsia renal una menor proporción de hematomas  $\geq 3$ cm (1.4 vs 15%,  $p=0.004$ ), un menor tamaño (2 [1-2] vs 4 [3-8.7] cm,  $p=0.039$ ) y un menor volumen del hematoma (0.42 [0.15-1.56] vs 2.71 [1.33-133] cc,  $p=0.009$ ), sin diferencias en la frecuencia de complicaciones mayores. El análisis multivariado por regresión logística demostró que el etamsilato disminuye el riesgo de complicaciones hemorrágicas y formación de hematoma  $\geq 3$ cm a las 24 horas. No existieron diferencias en la proporción de efectos adversos en ambos grupos.

**CONCLUSIÓN:** El etamsilato demostró disminuir el riesgo de complicaciones hemorrágicas y formación de hematomas  $\geq 3$ cm post-biopsia renal percutánea a las 24 horas de manera independiente. Sin tener mayor frecuencia de efectos adversos.

## 2. ABREVIATURAS

**BUN:** Nitrógeno de urea sérico

**CDK-EPI:** Chronic Kidney Disease Epidemiology

**DM2:** Diabetes Mellitus tipo 2

**END:** Etiología no determinada

**ERC:** Enfermedad renal crónica

**g:** gramos

**GEFyS:** Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

**GN:** Glomerulonefritis

**HAS:** Hipertensión arterial sistémica

**HD:** Hemodiálisis

**Hrs:** Horas

**IC:** Intervalo de confianza

**IFTA:** Fibrosis intersticial y atrofia tubular

**IMC:** Índice de masa corporal

**INC:** Inhibidor de calcineurinas

**INR:** International Normalized Ratio

**L:** litros

**LEG:** Lupus eritematoso generalizado

**LRA:** Lesión renal aguda

**mg:** Miligramos

**ml:** Mililitros

**mmHg:** milímetros de mercurio

**N:** Número

**NS:** No significativo

**NTA:** Necrosis tubular aguda.

**OR:** Odds ratio

**TFGe:** Tasa de filtración glomerular estimada

**TP:** Tiempo de protombina

**TPT:** Tiempo parcial de tromboplastina

**RAMA:** Rechazo agudo mediado por anticuerpos

**RATI:** Rechazo agudo tubulointersticial

**u:** Unidades



### 3. MARCO TEÓRICO

La biopsia renal percutánea es un procedimiento invasivo, indispensable y vital en la práctica del nefrólogo, que permite obtener información sobre el diagnóstico de los pacientes con enfermedades renales, define el manejo específico para cada tipo de paciente y establece un pronóstico renal <sup>1</sup>. Por lo general es un procedimiento seguro, sin estar exento de complicaciones de las cuales, las más frecuentes son las hemorrágicas. Desde su desarrollo en 1951 <sup>2</sup>, se han realizado modificaciones en la técnica, las cuales han mejorado el rendimiento diagnóstico, disminuyendo de forma considerable la incidencia de complicaciones, demostrando que es un procedimiento seguro y eficaz para evaluar la histopatología renal <sup>3</sup>. En la actualidad existen múltiples indicaciones para realizar este procedimiento: para establecer el diagnóstico y pronóstico de pacientes con enfermedades renales primarias o secundarias en riñones nativos<sup>1</sup>. En pacientes trasplantados: para su seguimiento y diagnóstico oportuno de las patologías de novo o recidiva en el injerto <sup>4</sup>.

Aunque es un procedimiento seguro, las complicaciones pueden ocurrir y están principalmente relacionadas al sangrado <sup>5</sup>; el uso de diferentes técnicas de imagen como la tomografía axial computarizada y el ultrasonido han permitido guiar de forma adecuada la dirección de la aguja durante la biopsia renal percutánea, medir la longitud (en centímetros) desde la piel hasta la superficie renal (corteza renal), dirigir adecuadamente la aguja de biopsia renal para tener un trayecto intrarenal sólo en la corteza, detectar complicaciones durante y al finalizar el procedimiento. Por lo anterior, el método de elección para la realización de la biopsia renal percutánea es guiada

mediante imagen. Dicha técnica disminuye las complicaciones relacionadas al procedimiento <sup>6</sup>.

Aunque una complicación puede ocurrir en cualquier momento posterior al procedimiento, conocer el momento en el que se produce y la magnitud de la complicación ayuda a definir el periodo de observación y manejo oportuno de ésta <sup>7</sup>.

Existen situaciones especiales que pueden requerir modificaciones en la técnica, siendo ejemplos la obesidad y el embarazo, mientras que otras situaciones que no aumentan el riesgo de sangrado pero si cambian el perfil de seguridad del procedimiento son las biopsias de riñones únicos.

La primera descripción hecha de la biopsia renal percutánea fue en 1951 por Iversen y Brun <sup>2</sup>, con una técnica de aspiración similar a la biopsia de hígado pero con el paciente sentado, donde se observó incomodidad del paciente y un rendimiento diagnóstico de tejido renal del 38% (82 muestras de tejido renal de 215 intentos). En 1954 el procedimiento fue modificado por Karc y Muehrcke <sup>8</sup> colocando al paciente en decúbito prono con un saco de arena bajo el abdomen para empujar al riñón a la superficie y favorecer la hemostasia, la serie de casos que inicialmente presentaron demostró un rendimiento del estudio del 96% (48 muestras de tejido renal en 50 intentos), además de demostrar la utilidad de la biopsia ya que el 50% de los diagnósticos clínicos eran erróneos. Las radiografías en 1962 ayudaron a los médicos a establecer la ubicación más precisa de los riñones <sup>9</sup>, llegando a utilizar fluoroscopia para realizar la biopsia percutánea en tiempo real <sup>10</sup>.

La aguja que se utiliza actualmente también ha cambiado; inicialmente la aguja utilizada era una aguja de aspiración <sup>11</sup>, y reemplazada más tarde por la aguja de Vim-

Silverman (modificada por Franklin) dispositivo que evitaba el cizallamiento de los tejidos durante la punción <sup>12</sup>. En las décadas de 1980 y 1990 fueron introducidas las pistolas automatizadas de resorte para biopsias percutáneas y las técnicas guiadas por ultrasonido, demostrando ser más seguras y con mayor rendimiento diagnóstico que las técnicas anteriores <sup>13 - 18</sup>. Estas modificaciones han hecho de la biopsia renal percutánea un procedimiento más seguro, eficaz y de práctica nefrológica diaria.

Las complicaciones del procedimiento de biopsia renal pueden ser leves hasta muy graves, incluso con riesgo para la vida; por la naturaleza del riñón, con gran vascularidad que recibe aproximadamente el 20% del gasto cardíaco por minuto, las complicaciones más comunes son las relacionadas al sangrado <sup>19</sup>, el cual típicamente se localiza en el área perirrenal o en el sistema colector y rara vez ocurre por laceración de un vaso sanguíneo como una arteria lumbar o mesentérica <sup>20, 21</sup>.

Las complicaciones se dividen en 2 categorías; complicaciones mayores que son las que ameritan un tratamiento o intervención para detener el problema; los ejemplos incluyen embolización del vaso por hemorragia persistente, intervención quirúrgica para drenaje de hematoma, requerimiento de transfusión sanguínea por inestabilidad hemodinámica o descenso brusco de hemoglobina, desarrollo de sepsis e incluso otras más raras como el desarrollo de coagulación intravascular diseminada, lesión renal postrenal por hematuria importante o el desarrollo de fístulas arteriovenosas <sup>5, 22 - 24</sup>.

Las complicaciones catastróficas reportadas hasta en el 0.1% son la necesidad de nefrectomía o la muerte <sup>5, 25</sup>.

Las complicaciones menores se definen como aquellas que se resuelven espontáneamente sin necesidad de intervención o tratamiento adicional, tales como:

dolor lumbar de más de 12 horas después del procedimiento (descrito del 2 al 4% de los casos), hematuria macroscópica o un hematoma sintomático que desaparece con el tiempo <sup>5</sup>.

La presencia de hematuria microscópica post-biopsia no es considerada complicación y está presente en el 99% de los pacientes (detectada en un examen general de orina realizado en las primeras 6-12 hrs posterior a la biopsia); la hematuria microscópica tiene resolución espontánea y no tienen ninguna trascendencia clínica <sup>26, 27</sup>. Por otro lado, la hematuria macroscópica sí es considerada una complicación menor y generalmente se resuelve espontáneamente; ocurre en el 3 al 18% de los casos <sup>5</sup> y se manifiesta inicialmente con orina de color rojo oscuro que rápidamente cambia a rosa y finalmente a amarillo dentro de las 24 a 48 horas siguientes <sup>3</sup>. La hematuria macroscópica puede generar a su vez, otras complicaciones mayores tales como: obstrucción de la vejiga por un coagulo con o sin lesión renal y descenso brusco de la hemoglobina que amerite de transfusión.

La anemia aguda post-biopsia renal (descenso de más de 1gr/dl de hemoglobina) que no amerita transfusión se ha descrito del 10 hasta el 50% de las series. Se considera normal un descenso menor de 1gr/dl y descensos de más de 2gr/dl de hemoglobina (lo cual ocurre hasta en el 10% de los casos) son considerados complicaciones menores <sup>28, 29</sup>.

La presencia de un hematoma perinéfrico asintomático está descrito hasta en el 90.9% de los casos cuando se les realiza tomografía axial computarizada de rutina y 76.4% por ultrasonido en una gran serie prospectiva <sup>30</sup>, los hematomas sintomáticos se describen del 3% al 15% de los casos <sup>5, 31</sup>. El hematoma perirrenal se presenta en la

mayoría de los pacientes sometidos a este procedimiento independientemente del desarrollo de una complicación. Se puede detectar de manera temprana posterior a la biopsia dependiendo del método de imagen utilizado (ultrasonido vs tomografía axial computada) <sup>24, 30, 32 - 40</sup>.

Existen múltiples contraindicaciones al procedimiento, además de condiciones que incrementan el riesgo de complicaciones hemorrágicas <sup>5, 41</sup>. Por ejemplo, existe más riesgo de hematomas perirenales si el paciente se encuentra en tratamiento con hemodiálisis (24 vs 15% en pacientes que no reciben hemodiálisis  $p=0.02$ ), pacientes con trombocitopenia menor de 149 mil tienen mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas <sup>31</sup>.

También se han estudiado los hallazgos histológicos y su asociación con los diferentes tipos de complicaciones post-biopsia, por ejemplo los pacientes con nefropatía diabética y necrosis tubular aguda tienen menos riesgo de complicaciones en general, mientras que los pacientes con enfermedad de membrana basal delgada tienen 6 veces más riesgo de desarrollar hemorragias intrarrenales y los pacientes con vasculitis o nefritis tubulointersticial aguda tienen 2.8 y 3.1, respectivamente, más riesgo de complicaciones arteriovenosas <sup>42</sup>.

Existen otras enfermedades en las cuales se han descrito mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas tales como la enfermedad renal crónica <sup>34</sup>, necrosis tubular aguda <sup>29, 43</sup>, enfermedades autoinmunes (en especial lupus eritematoso generalizado) <sup>29</sup>, la amiloidosis <sup>34</sup>, co-infección con VIH y hepatitis C <sup>44</sup>. Otros estudios de pacientes con amiloidosis no han mostrado mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas <sup>45, 46</sup>.

Otros factores de riesgo asociados a más complicaciones hemorrágicas, independientes de la enfermedad de base, incluyen valores elevados de creatinina sérica <sup>47, 48</sup>, la tensión arterial elevada con una sistólica mayor a 140mmHg o diastólica mayor a 90mmHg <sup>34, 48, 49</sup>.

Existen dos estudios que han informado mayor riesgo de sangrado en los pacientes más jóvenes <sup>32, 49</sup>. Mientras que algunos estudios muestran mayor riesgo a mayor edad <sup>1</sup>, otros estudios no lo corroboran <sup>50</sup>.

Las medidas que han demostrado disminuir las complicaciones hemorrágicas son: el control de la tensión arterial (con uso incluso de antihipertensivos intravenosos durante el procedimiento), suspensión de antiinflamatorios no esteroideos, antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes orales 7 días antes del procedimiento y la utilización profiláctica de acetato de desmopresina <sup>51</sup>. Éste último medicamento ha sido empleado para disminuir las complicaciones hemorrágicas. En un estudio aleatorizado, doble ciego realizado en Italia se comparó la desmopresina versus placebo en 162 pacientes de bajo riesgo, demostrando una disminución en la incidencia de hematomas asintomáticos pero sin existir diferencias en la incidencia de complicaciones mayores <sup>52</sup>.

En relación al calibre de la aguja con la que se realiza la biopsia (14, 16 ó 18 G), no existen diferencias en la incidencia de complicaciones tanto en biopsia de riñón nativo <sup>53, 54</sup> como en biopsia de injerto <sup>55</sup>.

El periodo de observación sugerido es de 12 horas posterior al procedimiento, ya que el mayor porcentaje de complicaciones mayores y menores se presenta en este periodo <sup>7</sup>.

El etamsilato (dietilamonio de 2, 5, dihidroxibenzenosulfonato) es un hemostático sintético, descubierto en 1959 por Esteve, usado como agente hemostático en conejos <sup>56</sup>. Estudios en animales demostraron que su uso disminuye a la mitad el tiempo de sangrado <sup>57</sup>, con efecto que inicia a los 5 minutos después de la inyección, tiene un máximo entre los 30 minutos y 4 horas y desaparece a las 6 horas <sup>58</sup>. En 1980, Vinazzer <sup>59</sup> mostró que el etamsilato actúa sobre los mecanismos de adhesividad plaquetaria, por lo tanto reduce el sangrado capilar. Se han encontrado otros mecanismos de acción aunque el principal es en la primera fase de la hemostasia, mejorando la adhesividad plaquetaria y restauración de la resistencia vascular; también disminuye el flujo sanguíneo y tiene efecto antioxidante y antiinflamatorio disminuyendo el ácido araquidónico <sup>58</sup>. Ment <sup>60</sup> investigó la eficacia del etamsilato contra placebo y mostró menor incidencia de hemorragia intraventricular en perros a quienes se les administró etamsilato (p=0.05).

Los primeros estudios del uso de etamsilato en humanos fueron en 1964. Canal <sup>57</sup> realizó un estudio doble ciego, controlado con placebo, evaluando los efectos del etamsilato oral e intramuscular en 60 pacientes con hemorragia (principalmente pacientes con tuberculosis), con reducción en el tiempo de sangrado del 33.8 a 32.9% vía oral e intramuscular, mientras que con placebo solo 8.1 y 4.5% respectivamente. Su utilidad no se ha demostrado en los pacientes con coagulopatía asociada al uso de ácido acetil salicílico o en enfermedad de von willebrand <sup>61</sup>.

Cuatro ensayos clínicos doble ciego fueron diseñados para investigar la eficacia terapéutica del etamsilato en sangrado uterino disfuncional, los cuatro estudio tuvieron resultados positivos <sup>62 - 65</sup>.

Chamberlain<sup>66</sup> realizó un ensayo doble ciego comparando el etamsilato contra el ácido mefenámico (inhibidor de la síntesis de prostaglandinas que disminuye las hemorragias con efecto farmacológico más rápido que etamsilato) en 34 mujeres con menorragia, mostrando mayor tiempo de acción con etamsilato y con menor incidencia de rebotes. Existen 5 estudios bien controlados en hemorragia periventricular en neonatos de muy bajo peso al nacimiento, con resultados contradictorios, tres positivos<sup>67 - 69</sup> y dos negativos<sup>70, 71</sup>. También se ha empleado en pacientes sometidos a amigdalectomía (adultos y niños) observando menor cantidad de sangrado trasoperatorio y reintervención por sangrado en adultos, mientras que en niños menor necesidad de ligaduras<sup>72 - 76</sup>. En cirugías de cataratas también hay estudios en los cuales se observó disminución del sangrado<sup>77</sup>, mientras que en otros no demostró menor sangrado<sup>78, 79</sup>. La mayor utilidad para disminuir el sangrado trasoperatorio y postoperatorio se demostró en pacientes sometidos a prostatectomía; Lyth<sup>80</sup> en un estudio doble ciego de 76 pacientes, mostró un promedio de sangrado de 17ml en el grupo de etamsilato y 72ml en el grupo placebo ( $p < 0.001$ ). Un estudio realizado en México en 146 pacientes sometidos a resección transuretral de próstata, demostró reducción de la hematuria postquirúrgica y cantidad de sangrado trasoperatorio<sup>81</sup>. Otros resultados positivos se encontraron en cirugía vaginal<sup>82, 83</sup>.

En pacientes con insuficiencia renal no ha sido evaluada su utilidad. El único estudio que evaluó esta población fue el realizado por Davidovich<sup>84</sup>, quien encontró que mejora la actividad antiagregante en el endotelio vascular en pacientes con fiebre hemorrágica con insuficiencia renal.



#### **4. PROBLEMA**

La biopsia renal tiene indicaciones precisas para su realización en el servicio de Nefrología del hospital general “Dr. Miguel Silva”. Las más comunes para riñón nativo son: síndrome nefrítico, síndrome nefrótico, enfermedad renal crónica de etiología no conocida, lesión renal aguda de causa no establecida, enfermedad inmunológica sistémica con disfunción renal, proteinuria sub-nefrótica, hematuria microscópica aislada, enfermedad renal familiar; mientras que para el riñón trasplantado: biopsias protocolizadas y biopsias indicadas cuando existe disfunción del injerto renal.

La biopsia renal sigue siendo el estándar de oro para hacer diagnóstico, definir el tratamiento y el pronóstico de múltiples patologías renales.

La técnica más comúnmente utilizada en nuestro hospital para biopsia renal es la percutánea guiada mediante ultrasonido en tiempo real. Aunque es un procedimiento relativamente seguro, no está exento de complicaciones, las cuales pueden ocurrir en cerca del 30% de los procedimientos. Las complicaciones pueden ser hemorrágicas, las cuales a su vez se clasifican en mayores (las que ameritan una intervención médica como transfusión de hemoderivados o intervención quirúrgica) y menores (que habitualmente requieren solamente observación como es el caso de la hematuria macroscópica y los hematomas perirrenales no complicados). El disminuir las complicaciones posteriores a la realización de la biopsia renal disminuye la morbilidad, la estancia hospitalaria y por ende, los costos para el paciente y el hospital.

Se ha estudiado el uso de fármacos durante el procedimiento de biopsias con la finalidad de disminuir las complicaciones hemorrágicas, dentro de las cuales se encuentran: el acetato de desmopresina, el cual ha demostrado disminuir la incidencia de complicaciones hemorrágicas, sin embargo su costo es elevado y de difícil acceso. Otro fármaco utilizado como hemostático y antihemorrágico es el etamsilato, el cual mejora la adhesividad plaquetaria y restaura la resistencia capilar favoreciendo vasoconstricción en el sitio de lesión tisular; ha sido utilizado en varios procedimientos quirúrgicos, como cirugías urológicas, dentales, en pacientes con hemorragia uterina anormal y sangrado perinatal, disminuyendo el riesgo de sangrado así como el volumen de este; es un fármaco de menor costo y fácil acceso. No se ha estudiado su efecto en pacientes que se someten a biopsia renal.

En el hospital general “Dr. Miguel Silva” se realizan en promedio 150 biopsias por año, por lo cual con el presente protocolo pretendemos contestar las siguientes preguntas:

¿El uso de etamsilato es eficaz para disminuir la frecuencia de complicaciones hemorrágicas en pacientes sometidos a biopsia renal percutánea?

¿Cuáles son los factores de riesgo clínicos, ecográficos e histopatológicos asociados a hemorragia post-biopsia renal?

## **5. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la eficacia del etamsilato para disminuir las complicaciones hemorrágicas en pacientes sometidos a biopsia renal percutánea.

## **6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a. Conocer las características clínicas, bioquímicas y ecográficas de los pacientes que serán sometidos a biopsia renal.
- b. Determinar la frecuencia y tipo de complicaciones hemorrágicas en el grupo que reciba etamsilato y el grupo que reciba placebo.
- c. Identificar los factores de riesgo asociados a complicaciones hemorrágicas en ambos grupos.
- d. Evaluar la seguridad del etamsilato en la biopsia renal percutánea.

## 7. JUSTIFICACIÓN

En el servicio de Nefrología del hospital General “Dr. Miguel Silva” se realizan entre 150 y 180 biopsias renales percutáneas por año, las principales complicaciones en la biopsia renal percutánea son las hemorrágicas, reportadas hasta en un tercio de los pacientes en la mayoría de las series publicadas, en nuestro centro la frecuencia de complicaciones hemorrágicas es del 12.5%, siendo la más frecuente los hematomas mayores a 1cm (9.7%), hematomas igual o mayores de 3cm solo en el 4.8% del total de pacientes.

Cuando se presentan se incrementa la estancia hospitalaria (por necesidad de transfusión, intervención quirúrgica para drenaje de hematoma o inclusive nefrectomía), esto conlleva más gastos al hospital y al paciente.

Existen pocos fármacos que han logrado disminuir estas complicaciones en la biopsia renal, el de mayor utilidad es la desmopresina la cual no se utiliza con frecuencia debido a su elevado costo.

El etamsilato es un hemostático que disminuye la incidencia de sangrado en otros escenarios clínicos, por lo cual su empleo en las biopsias renales puede ser de utilidad para disminuir las complicaciones hemorrágicas. El etamsilato “dicynone” es de menor costo cada caja contiene 4 ampolletas de 250mg, es un medicamento Alemán, elaborado por el Laboratorio Grunenthal, aprobado por la COFEPRIS con registro sanitario 021M2000 SSA, en la revisión del 2013, página 68, además aprobado por la agencia española de medicamentos y productos sanitarios, del Ministerio de sanidad en España con renovación de la autorización en el 2010, también por la European Medicines Agency con ID:1294 revisada en el 2012 con autorización a más de 5 años.

Se brindó apoyo por la empresa TECNIMEDIC AC en recursos y apoyaron con 69 ampollas de etamsilato Anexo 3. El estudio no conllevará un costo adicional al paciente.

## **8. HIPÓTESIS METODOLÓGICA.**

La administración de etamsilato en los pacientes sometidos a biopsia renal percutánea es eficaz para disminuir las complicaciones hemorrágicas.

## **9. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño de estudio**

#### **Tipo y clasificación del estudio**

Ensayo clínico, controlado, prospectivo, doble ciego, comparativo, aleatorizado a dos grupos (etamsilato versus placebo).

#### **Universo o Población**

Pacientes sometidos a biopsia renal percutánea guiada por ultrasonido en el hospital general "Dr. Miguel silva".

#### **Muestra**

El cálculo de la muestra se realizó utilizando la fórmula para determinar el tamaño muestral de 2 proporciones, con un delta del 16.8%. Para un poder de 80%, un intervalo de confianza del 99% con un error tipo alfa de 1%, se estimó un tamaño de la muestra total de 138 sujetos.

#### **Definición de las unidades de observación**

El grupo de tratamiento recibirá un esquema de etamsilato 2 ampollitas de 250mg diluidos en 6ml de agua inyectable (10 ml en total hecha la mezcla), 30 minutos antes del procedimiento; posteriormente 250mg diluidos en 3ml de agua inyectable (5 ml en total hecha la mezcla) cada 6 horas hasta completar 2 dosis.

**Definición del grupo control:**

El grupo control se le aplicaran 10 ml de agua inyectable 30 antes del

Procedimiento y 5 ml de agua inyectable cada 6 horas hasta completar 2 dosis más.

**Criterios de Inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Pacientes con indicación de biopsia renal de riñones nativos o de injerto renal.
- Pacientes que acepten participar en el estudio mediante consentimiento informado.

**Criterios de Exclusión:**

- Pacientes alérgicos al etamsilato.

**Criterios de Eliminación**

- Pacientes a quienes no se les haya realizado la biopsia renal por haber encontrado una contraindicación al momento de su realización.
- Pacientes que no cuenten con estudios de laboratorio o ultrasonido de control a las 24 horas del procedimiento.
- Pacientes que declinen su participación en el estudio ya sea en el momento de realizar la biopsia renal o durante las primeras 24 horas después de realizada.

**Definición de variables y unidades de medida:**

OBJETIVO	VARIABLE	TIPO	UNIDAD DE MEDIDA
<b>Conocer las características clínicas y bioquímicas de los pacientes que serán sometidos a biopsia renal.</b>	1.- Edad	1.-Cuantitativa discreta	1.- años cumplidos
	2.- Sexo	2.- Cualitativa nominal	2.-masculino/ femenino
	3.- Comorbilidades:	3.-	3.-
	- Diabetes Mellitus tipo 2	- Cualitativa nominal	- Si / No
	- HAS	- Cualitativa nominal	- Si /No
	- LEG	- Cualitativa nominal	- Si / No
	- Obesidad	- Cualitativa nominal	- Si/ No
	- HD previo a la biopsia	- Cualitativa nominal	- Si/ No
	- Uso de esteroides	- Cualitativa nominal	- Si / No
	4. Tipo de riñón biopsiado:	4.-	
	-Nativo	- Cualitativa nominal	- Si / No
	-Injerto	- Cualitativa nominal	- Si / No
	5.- Indicación de biopsia:	5.-	
	- Síndrome nefrótico	- Cualitativa nominal	- Si / No
	- Síndrome nefrítico	- Cualitativa nominal	- Si / No
	- Proteinuria subnefrótica	- Cualitativa nominal	- Si / No
	- Hematuria glomerular	- Cualitativa nominal	- Si / No
	- LRA de causa no aclarada	- Cualitativa nominal	- Si / No
	- ERC de END	- Cualitativa nominal	- Si / No
	- Disfunción aguda del injerto	- Cualitativa nominal	- Si / No
	- Biopsia protocolizada	- Cualitativa nominal	- Si / No
	6.- Variables de laboratorio	6.-	
	- Nitrógeno ureico	- Cuantitativa numérica	- mg/dL
	- Creatinina	- Cuantitativa numérica	- mg/dL
- TFGe por CKD-EPI	- Cuantitativa numérica	- ml/min	
- Proteinuria	-Cuantitativa numérica	- mg/dL	
- Proteinuria en orina de 24 horas	-Cuantitativa numérica	- mg/24hr	
-Índice proteinuria/creatinuria	-Cuantitativa numérica	- g/g	
- Hematuria microscópica	- Cualitativa nominal	- Si/ no	
- Hemoglobina basal	- Cuantitativa numérica	- g/dL	



Eficacia del etamsilato para disminuir las complicaciones hemorrágicas post-biopsia renal percutánea guiada por ultrasonido

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plaquetas basal</li> <li>- TP</li> <li>- INR</li> <li>-TPT</li> <li>-Albúmina</li> </ul> <p>7. Constantes vitales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tensión arterial media</li> <li>- Tensión arterial diastólica</li> <li>- Tensión arterial sistólica</li> <li>- IMC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cuantitativa numérica</li> <li>-Cuantitativa numérica</li> <li>-Cuantitativa numérica</li> <li>-Cuantitativa numérica</li> <li>-Cuantitativa numérica</li> </ul> <p>7.-</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cuantitativa discreta</li> <li>- Cuantitativa discreta</li> <li>- Cuantitativa discreta</li> <li>- Cuantitativa numérica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- unidades/L</li> <li>- segundos</li> <li>-</li> <li>- segundos</li> <li>- g/dL</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mmHg</li> <li>- mmHg</li> <li>- mmHg</li> <li>- Kg/m2</li> </ul>
<p><b>Determinar la frecuencia y tipo de complicaciones hemorrágicas en el grupo que reciba etamsilato y el grupo que reciba placebo.</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.-Complicaciones menores</li> <li>2.- Hematoma significativo <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt;2cm</li> <li>- ≥ 3cm</li> </ul> </li> <li>3.- Hematuria macroscópica <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematuria &gt; de 24 horas</li> </ul> </li> <li>4.- Complicaciones mayores <ul style="list-style-type: none"> <li>- Necesidad de trasfusión</li> <li>- Drenaje de hematoma</li> <li>- Nefrectomía</li> </ul> </li> <li>5.- Tamaño del hematoma</li> <li>6.-Cambio de hemoglobina</li> <li>7.- Días de estancia hospitalaria</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.-Cualitativa dicotómica</li> <li>2. <ul style="list-style-type: none"> <li>-Cualitativa dicotómica</li> <li>- Cualitativa dicotómica</li> </ul> </li> <li>3.-Cualitativa dicotómica <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cualitativa dicotómica</li> </ul> </li> <li>4. Cualitativa dicotómica <ul style="list-style-type: none"> <li>-Cualitativa dicotómica</li> <li>-Cualitativa dicotómica</li> <li>-Cualitativa dicotómica</li> </ul> </li> <li>5.-Cuantitativa numérica</li> <li>6.-Cuantitativa numérica</li> <li>7.-Cuantitativa discreta</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. - Si/ No</li> <li>2. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si/ No</li> <li>- Si/ No</li> </ul> </li> <li>3. - Si/No <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si/No</li> </ul> </li> <li>4. - Si/No <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si/ No</li> <li>- Si/ No</li> <li>- Si / No</li> </ul> </li> <li>5. mL</li> <li>6- g/dL</li> <li>7- días</li> </ol>
<p><b>Identificar los factores de riesgo asociados a complicaciones hemorrágicas en ambos grupos.</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.VARIABLES CLÍNICAS <ul style="list-style-type: none"> <li>-TAM máxima</li> <li>-TAS máxima</li> <li>-TAD máxima</li> </ul> </li> <li>2.-VARIABLES BIOQUÍMICAS <ul style="list-style-type: none"> <li>-Creatinina &gt;5mg/dL</li> <li>-BUN &gt;40mg/dL</li> <li>-Plaquetas &lt;150,000</li> <li>-Índice PrU/CrU &gt; 1g/g</li> </ul> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cuantitativa numérica</li> <li>-Cuantitativa numérica</li> <li>-Cuantitativa numérica</li> </ul> </li> <li>2. <ul style="list-style-type: none"> <li>-Cualitativa dicotómica</li> <li>-Cualitativa dicotómica</li> <li>- Cualitativa dicotómica</li> <li>- Cualitativa dicotómica</li> </ul> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si /No</li> <li>- Si/ No</li> <li>- Si/ No</li> </ul> </li> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si/ No</li> <li>- Si / No</li> <li>- Si /No</li> <li>- Si /No</li> </ul> </li> </ol>

Eficacia del etamsilato para disminuir las complicaciones hemorrágicas post-biopsia renal  
percutánea guiada por ultrasonido

	<p>-Hemoglobina &lt;9.5g/dL</p> <p>3.-Variables ecográficas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tamaño de la corteza renal</li> <li>- Presencia de lobulaciones</li> <li>- Ecogenicidad de la corteza renal</li> <li>- Relación corteza médula</li> </ul> <p>4.-Variables del procedimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Número de disparos</li> <li>-Distancia piel-riñón</li> </ul> <p>4.-Diagnósticos histológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nefritis lúpica</li> <li>- Nefropatía diabética</li> <li>- GE FyS</li> <li>- Patología tubulointersticial</li> <li>- Glomerulonefritis proliferativa extracapilar</li> <li>- Rechazo(RATI o RAMA)</li> <li>- Toxicidad por ICN</li> <li>- Grado de IFTA</li> </ul>	<p>- Cualitativa dicotómica</p> <p>3.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cuantitativa numérica</li> <li>-Cualitativa dicotómica</li> <li>-Cuantitativa discreta</li> <li>-Cuantitativa numérica</li> </ul> <p>4.-</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cuantitativa discreta</li> <li>- Cuantitativa Numérica</li> </ul> <p>5.-</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Cualitativa dicotómica</li> <li>-Cualitativa dicotómica</li> <li>- Cualitativa dicotómica</li> <li>- Cualitativa dicotómica</li> <li>- Cualitativa dicotómica</li> <li>- Cualitativa dicotómica</li> <li>- Cualitativa dicotómica</li> <li>- Cualitativa dicotómica</li> <li>- Cualitativa dicotómica</li> <li>- Cualitativa discreta</li> </ul>	<p>- Si /No</p> <p>3.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mm</li> <li>- Si/No</li> </ul> <p>-Hipoecogenico isoeogénico hipereogénico</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mm</li> </ul> <p>- Número</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cm</li> </ul> <p>5.-</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si /No</li> <li>- Si /No</li> <li>- Si /No</li> <li>- Si /No</li> <li>- Si /No</li> <li>- Si /No</li> <li>- Si /No</li> <li>- Si /No</li> <li>- %</li> </ul>
<p align="center"><b>Evaluar la seguridad del etamsilato en la biopsia renal percutánea</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nausea</li> <li>- Vómito</li> <li>- Diarrea</li> <li>- Fiebre</li> <li>- Erupción cutánea</li> <li>- Broncoespasmo</li> <li>- Shock anafiláctico</li> <li>- Trombocitopenia</li> <li>- Leucopenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Cualitativa dicotómica</li> <li>-Cualitativa dicotómica</li> <li>-Cualitativa dicotómica</li> <li>-Cualitativa dicotómica</li> <li>-Cualitativa dicotómica</li> <li>-Cualitativa dicotómica</li> <li>-Cualitativa dicotómica</li> <li>-Cualitativa dicotómica</li> <li>-Cualitativa dicotómica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si / No</li> <li>- Si / No</li> <li>- Si / No</li> <li>- Si / No</li> <li>- Si / No</li> <li>- Si / No</li> <li>- Si / No</li> <li>- Si / No</li> <li>- Si / No</li> </ul>

## **SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.**

La fuente de información principal fueron los pacientes que aceptaron participar en el estudio que fue aceptado por el Comité de Ética e Investigación de este hospital. Se informó ampliamente a los pacientes sobre el procedimiento que se les realizó así como el riesgo/beneficio del mismo. Se incluyeron los pacientes, siempre y cuando cumplieran con los criterios de inclusión.

Se llevó el registro de las variables en una hoja de recolección de datos Anexo 1. Se registraron variables como edad, género, comorbilidades, indicaciones de la biopsia renal, variables clínicas, estudios de laboratorio y hallazgos ecográficos.

Después de ser registrados, se aleatorizaron a dos grupos (etamsilato y placebo); por grupos balanceados de acuerdo al género, el tipo de riñón biopsiado (nativo o injerto renal), a la cifra de plaquetas en menores de 150,000 y mayores de 150,000, y de acuerdo al nitrógeno ureico en sangre en menores de 40mg/dl y más de 40mg/dl.

Posterior a su aleatorización se prepararon jeringas con etamsilato y con placebo con el nombre del paciente, se realizó doble ciego (sin conocimiento por parte del paciente, ni del equipo que realiza el procedimiento).

Después de haber sido aleatorizados y contar con un acceso venoso periférico adecuado, se les administró la primer jeringa preparada con su nombre (grupo de tratamiento: etamsilato 2 ampollitas de 250mg/2ml diluidas en 6ml de solución salina al 0.9% o de agua inyectable y grupo control: 10ml de agua inyectable o solución salina al 0.9%) 30 minutos previos al procedimiento. Se monitorizaron tensión arterial sistémica y frecuencia cardiaca. Se colocó al paciente en decúbito supino en biopsias

de injerto renal y en decúbito prono en pacientes sometidos a biopsia renal de riñón nativo, se les colocó un bulto debajo del paciente para exponer la región lumbar, se realizó asepsia y antisepsia con yodopovidona de la región a biopsiar, se colocaron campos estériles, se visualizó por ultrasonido el polo inferior de la silueta renal del nativo izquierdo (más cómodo para el operador y alejado de órganos vitales), en algunos casos fue el derecho (mayor dificultad en el izquierdo), en los injertos renales fue el polo superior. Se midió el tamaño de la corteza renal, relación corticomedular y registrarán datos de cronicidad, se midió por ultrasonido la distancia entre la piel y la corteza renal, se infiltró con lidocaína simple al 2% la piel y guiado por ultrasonido se infiltró el trayecto hasta un polo de la corteza renal, se realizó una pequeña incisión con bisturí sobre la piel, se introdujo aguda BARD morada número 18G, de 15 o 22mm para biopsia renal percutánea, en dispositivo automático, se realizó el disparo, se dejó compresión 20 minutos sobre el sitio de biopsia, se retiró de la aguja el tejido y se observó al microscopio, se envió la muestra a patología, se realizaron de uno a cuatro disparos dependiendo de la calidad de la muestra, posterior a la compresión se realizó rastreo ecográfico para determinar si existieron complicaciones inmediatas, se dejó al paciente en decúbito supino, en reposo absoluto durante 12 horas, vigilando tensión arterial, frecuencia cardíaca, presencia de dolor y características macroscópicas de su uresis, a las 6 horas del procedimiento se aplicó la segunda jeringa preparada (grupo control: una ampolleta de etamsilato 250mg/2ml diluida en 3ml de solución salina al 0.9% o agua inyectable, grupo control: 5ml de solución salina al 0.9% o agua inyectable), continuaron vigilancia y a las 6 horas se les aplicó la tercera jeringa preparada con las mismas dosis que la anterior. A continuación

se realizó rastreo ecográfico de 12 a 18 horas posteriores al procedimiento, se tomaron estudios de control y los pacientes fueron egresados en caso de no tener complicaciones, llevaron seguimiento por la consulta externa de Nefrología para evaluar complicaciones tardías y resultado de biopsia renal.

## **DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN:**

Descripción de las medidas de tendencia central y de dispersión de variables cuantitativas, además de la descripción de las proporciones de las variables cualitativas.

Análisis estadístico mediante las pruebas de Chi cuadrada o de Fisher para variables cualitativas, prueba T de Student para variables numéricas continuas y U de Mann-Whitney para variables numéricas no continuas, para buscar los factores de riesgo asociados a complicaciones hemorrágicas se realizó un análisis univariado y multivariado con regresión logística múltiple, se considerara estadísticamente significativo una  $p < 0.05$ . Lo anterior mediante el paquete estadístico SPSS versión 19.

## **10. ASPECTOS ÉTICOS**

Se planteó un proyecto cuya realización se desarrolló con pleno cumplimiento de las exigencias normativas y éticas que se establecen para la investigación clínica en la Ley General de Salud [LGS, 1997] en materia de investigación.

Se consideró como un estudio con apego al Código de Núremberg, que además respeta la Declaración de Helsinki (Lolas y cols. 2003), y bajo el conocimiento de la declaración de Estambul en relación al tráfico de órganos y turismo en trasplante de acuerdo a su Cumbre internacional, 2008.

Se elaboró una hoja de consentimiento informado y aceptación en todos los pacientes incluidos en el estudio Anexo 2.

Se elaboró un protocolo de acuerdo al formato “Proyinv” diseñado para realizar los proyectos de investigación para su aprobación.

El proyecto se envió para su aprobación por parte del comité de Ética en Investigación e Investigación del Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva”. Que fue aprobado por las autoridades competentes en materia de manejo y consulta del expediente clínico.

Se respetó la confidencialidad de los pacientes al obtener, difundir y en caso de publicar los datos de la investigación.

No hubo conflicto de intereses.

## 11. RESULTADOS

### Características basales

En el periodo de estudio de Agosto del 2016 a Junio del 2017, 138 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y fueron aleatorizados a etamsilato o placebo. Se eliminaron del análisis final a 5 pacientes, dos en el grupo de etamsilato (1 paciente no se realizó la biopsia por crisis de ansiedad, después de haber sido aleatorizado y otro no conto con estudios a las 24 horas) y 3 del grupo de placebo (1 paciente no se realizó la biopsia por crisis de ansiedad, 1 paciente no se realizó ultrasonido de control a las 24 horas, 1 paciente no se le midió el hematoma a las 24 horas) (figura 1). De los 133 pacientes analizados el 59% (n=78) fueron del género masculino, con una media de edad de  $33.9 \pm 12.5$  años. Las biopsias fueron 65 de riñón nativo y 68 de injerto renal con las indicaciones de biopsia: síndrome nefrótico en 22 pacientes (16.5%), síndrome nefrítico 17 (12.7%), proteinuria subnefrótica 11 (8.2%), hematuria glomerular 2 (1.5%), lesión renal aguda de causa no identificada 10 (7.5%), enfermedad renal crónica de etiología desconocida 4 (3%), disfunción aguda del injerto 52 (39%) y biopsias protocolizada 15 (11.2%) figura 2.

Figura 1. Diagrama de flujo de asignación.

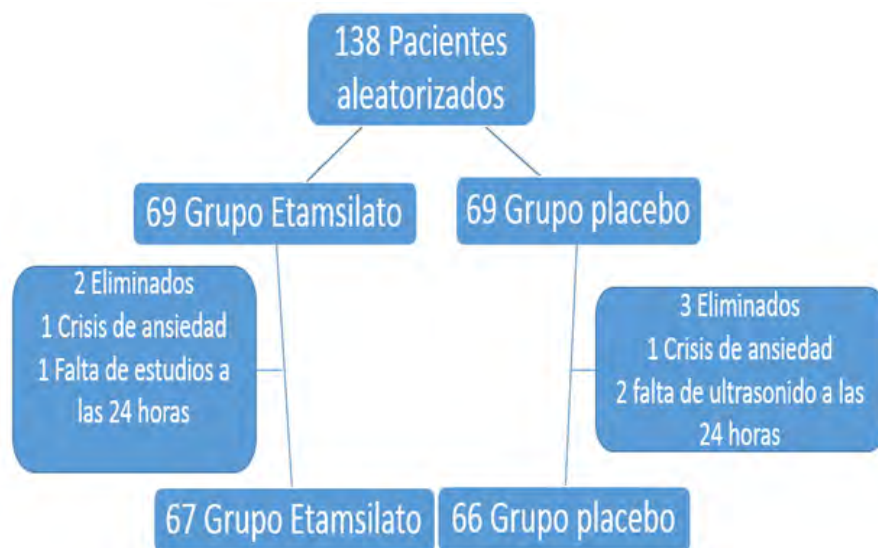
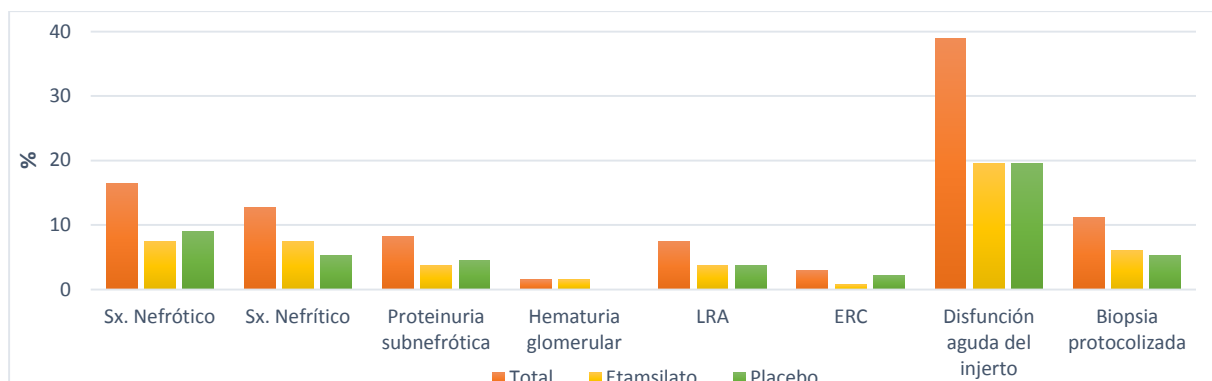


Figura 2. Indicación de biopsia renal percutánea del total de pacientes y de acuerdo al grupo de asignación.



De los 133 pacientes, 67 se asignaron al grupo con etamsilato y 66 al grupo placebo. Las características demográficas y clínicas de los pacientes que completaron el estudio de acuerdo a cada grupo se muestran en la tabla 1. El grupo con etamsilato incluyó pacientes más jóvenes ( $31.6 \pm 10.3$  vs  $36.3 \pm 13.8$  años,  $p=0.03$ ), una menor proporción de pacientes con antecedente de hipertensión arterial sistémica ( $11.8$  vs  $31.8\%$ ,  $p=0.005$ ) y diabetes mellitus ( $4.4$  vs  $21.2\%$ ,  $p=0.003$ ). No hubo diferencias significativas en el género (hombres  $58.3$  vs  $59\%$ ,  $P=NS$ ), presencia de lupus eritematoso sistémico ( $19.4$  vs  $10.6\%$ ,  $p=NS$ ), obesidad ( $10.4$  vs  $15.1\%$ ,  $p=NS$ ), tipo de riñón biopsiado (Nativo/Injerto renal  $49.2/50.8$  vs  $48.4/51.6\%$   $p=NS$ ), administración de bolos de esteroide previo a la biopsia ( $13.4$  vs  $6\%$ ,  $p=NS$ ), necesidad de hemodiálisis previo a la biopsia ( $14.9$  vs  $12.1\%$ ,  $p=NS$ ), índice de masa corporal ( $25.1 \pm 3.7$  vs  $26.2 \pm 4.0$   $\text{kg/m}^2$ ,  $p=NS$ ), Tensión arterial media máxima ( $114 \pm 13$  vs  $116 \pm 13$ ,  $p=NS$ ), BUN sérico ( $28.6 \pm 15.5$  vs  $26.3 \pm 12.4$   $\text{mg/dL}$ ,  $p=0.29$ ), pacientes con BUN > 40  $\text{mg/dL}$  ( $19.4$  vs  $18.1\%$ ), creatinina sérica ( $2.15 \pm 1.96$  vs  $2.00 \pm 1.93$   $\text{mg/dL}$ ,  $p=NS$ ), TFGe CKD-EPI ( $59.2 \pm 35.2$  vs  $58.0 \pm 29.6$   $\text{mL/min}$ ,  $p=NS$ ), índice proteinuria/creatinuria ( $2.03 \pm 3.07$  vs  $1.66 \pm 2.54$   $\text{g/g}$ ,  $p=NS$ ), presencia de hematuria glomerular ( $22.3$  vs  $12.1\%$ ,  $p=NS$ ), hemoglobina ( $13.0 \pm 2.7$  vs  $13.2 \pm 2.8$   $\text{g/dL}$ ,  $p=NS$ ), plaquetas ( $238 \pm 73$  vs  $239 \pm 60$  mil  $\text{u/L}$ ,  $p=NS$ ), pacientes con plaquetas entre 100,000 y 150,000 ( $10.4$  vs  $7.5\%$ ,  $P=NS$ ), tiempos de coagulación con INR ( $1.02 \pm 0.08$  vs  $1.02 \pm 0.14$ ,  $p=NS$ ), TPT ( $29.5 \pm 3.5$  vs  $29.1 \pm 4.7$  seg,  $p=NS$ ) o albúmina ( $3.8 \pm 0.8$  vs  $3.9 \pm 0.7$   $\text{g/dL}$ ,  $p=NS$ ).



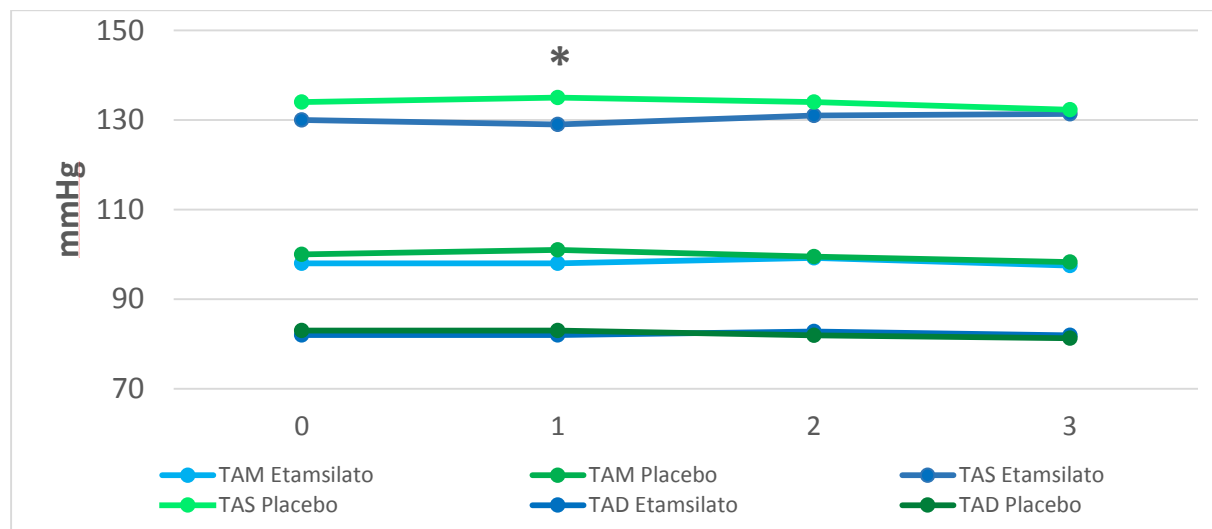
Tabla 1. Variables demográficas y aspectos clínicos basales de acuerdo al grupo de asignación.

Variables	ETAMSILATO n=67	PLACEBO n=66	p
Edad (años)	31.65 ± 10.83	36.34 ± 13.84	0.03
Género			NS
Masculino n (%)	39 (58.3)	39 (59.0)	
Femenino n (%)	28 (41.7)	27 (41.0)	
Comorbilidades n (%)			
Diabetes Mellitus	3 (4.4)	14 (21.2)	0.003
Hipertensión arterial sistémica	8 (11.9)	21 (31.8)	0.005
Lupus eritematoso sistémico	13 (19.4)	7 (10.6)	NS
Obesidad	7 (10.4)	10 (15.1)	NS
Hemodiálisis antes de la biopsia	10 (14.9)	8 (12.1)	NS
Uso de bolos de esteroides	9 (13.4)	4 (6)	NS
Tipo de riñón biopsiado n (%)			NS
Nativo	33 (49.2)	32 (48.4)	
Injerto	34 (50.7)	34 (51.5)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.1 ± 3.77	26.2 ± 4.09	NS
TAM maxima	114±13	116±13	NS
TAS maxima	131±15	135±17	NS
TAD maxima	82±12	82±11	NS
BUN (mg/dL)	28.9 ± 15.5	26.3 ± 12.4	NS
BUN > 40 mg/dL	13 (19.4)	12 (19.1)	NS
CrS (mg/dL)	2.15 ± 1.96	2.00 ± 1.93	NS
TFG CKD-EPI (mL/min)	59.2 ± 35.2	58.0 ± 29.6	NS
Proteinuria 24 horas (mg)	1885 ± 2757	1704 ± 2598	NS
Hematuria glomerular n (%)	15 (22.3)	8 (12.1)	NS
Hemoglobina (g/dL)	13.0 ± 2.7	13.2 ± 2.8	NS
Plaquetas (mil u/L)	238 ± 73	239 ± 60	NS
Plaquetas < 150 mil u/L n (%)	7 (10.4)	5 (7.5)	NS
Albúmina (g/dL)	3.82 ± 0.89	3.98 ± 0.76	NS
INR (ratio)	1.02 ± 0.08	1.02 ± 0.14	NS
TPT (seg)	29.5 ± 3.5	29.1 ± 4.7	NS

Los datos se expresan en media ± desviación estándar o frecuencia en valor absoluto (%). Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal, TAM, tensión arterial media, TAS, tensión arterial sistólica, TAD, tensión arterial diastólica, BUN, Nitrógeno de urea sérico, CrS, creatinina sérica, TFGe CKD-EPI, Tasa de filtrado glomerular estimada por CKD-EPI, INR, International Normalized Ratio, TPT, Tiempo parcial de tromboplastina.

En el gráfico 3 se muestra la tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica y tensión arterial media tomadas previo a la biopsia (tiempo 0) y durante la realización del procedimiento con 3 mediciones (tiempo 1, 2 y 3), solo encontrándose diferencias estadísticas en relación a la tensión arterial sistólica posterior al primer disparo TAS 1 (129.0±17.9 vs 135.8±17.5, p=0.02).

**Figura 3. Mediciones de la tensión arterial durante el procedimiento de acuerdo al grupo de asignación.**



Abreviaturas: TAM, tensión arterial media, TAS, tensión arterial sistólica, TAD, tensión arterial diastólica.  
\* p=0.02.

Se evaluaron mediciones y características ecográficas, como son tamaño renal con medición longitudinal, corteza renal, relación corteza médula, presencia de lobulaciones, ecogenicidad renal, distancia entre la piel y el riñón, número de disparos y profundidad de este (15 o 22mm), no se encontraron diferencias en ambos grupos como se muestra en la tabla 2.

**Tabla 2. Hallazgos ecográficos, número de disparos realizados y profundidad del disparo de acuerdo al grupo de aleatorización.**

Variables	ETAMSILATO n=67	PLACEBO n=66	p
Tamaño renal (cm)	10.8 ± 1.1	10.7 ± 1.0	NS
Corteza renal (cm)	0.90 ± 0.27	0.96 ± 0.27	NS
Lobulaciones n (%)	8 (11.9)	12 (18.1)	NS
Ecogenicidad renal n (%)			NS
Hipoecogénico	17 (25)	20 (30)	
Isoecogénico	43 (64)	38 (58)	
Hiperecogénico	7 (11)	8 (12)	
Alteración corteza-médula n (%)	11 (16.4)	8 (12)	NS
Distancia piel-riñón (cm)	3.9 ± 1.4	3.9 ± 1.7	NS
Numero de disparos	2.11 ± 0.6	2.06 ± 0.7	NS
Profundidad del disparo a 22mm n (%)	2	5	NS

Los datos se expresan en media ± desviación estándar o frecuencia en valor absoluto (%).

En la tabla 3 se muestra la indicación de la biopsia y diagnóstico histológico de los 133 pacientes incluidos en el análisis. En riñones nativos no hubo diferencias en las indicaciones de biopsia en los pacientes que recibieron etamsilato comparado con el grupo placebo, las indicaciones fueron síndrome nefrótico en 21 pacientes (15 vs 17%, p=NS), 17 con síndrome nefrítico (15 vs 11%, p=NS), 11 con proteinuria subnefrótica (7 vs 9%, p=NS), hematuria glomerular en 2 pacientes (3 vs 0%, p=NS), 10 con Lesión renal aguda de causa no aclarada (7 vs 7%, p=NS), 4 con enfermedad renal crónica de etiología no determinada (2 vs 5%, p=NS). No hubo diferencias en los diagnósticos histológicos en el grupo de etamsilato comparado contra el grupo placebo. Los diagnósticos en las biopsias de riñones nativos fueron: 19 pacientes con nefritis lúpica (20 vs 9%, p=0.08), 9 con nefropatía diabética (3 vs 10%, p=0.08), 11 con glomeruloesclerosis focal y segmentaria (6 vs 11%, p=NS), 10 con patología tubulointersticial (6 vs 9%, p=NS), 5 con proliferación extracapilar (6 vs 2%, p=NS), 11 con otros diagnósticos (9 vs 8%, p=NS).

No se encontraron diferencias en las indicaciones de biopsia en los injertos renales en los pacientes que recibieron etamsilato versus placebo, fueron 52 pacientes por disfunción aguda del injerto (39 vs 39%, p=NS), biopsia protocolizada en 15 pacientes (12 vs 11%, p=NS), en 1 paciente síndrome nefrótico (0 vs 2%, p=NS), los hallazgos histológicos en las biopsias de injerto renal encontramos 16 rechazos humorales y celulares (10 vs 14%, p=NS), 12 biopsias con patología tubulointersticial (15 vs 3%, p=NS), 16 biopsias con toxicidad por inhibidor de calcineurina (9 vs 15%, p=NS), 24 biopsias con otros diagnósticos (16 vs 29%, p=NS). No existen diferencias en el porcentaje de fibrosis intersticial y atrofia tubular ( $9.3 \pm 11.6$  vs  $12 \pm 14.8\%$ , p=NS).

**Tabla 3. Indicaciones de biopsia renal y hallazgos histológicos divididos por grupo de asignación.**

	ETAMSILATO n=67	PLACEBO n=66	p
<b>Indicación de la biopsia n (%)</b>			
Síndrome nefrótico	10 (15)	12 (18)	NS
Síndrome nefrítico	10 (15)	7 (11)	NS
Proteinuria subnefrótica	5 (7)	6 (9)	NS
Hematuria glomerular	2 (3)	0 (0)	NS
Lesión renal aguda	5 (7)	5 (7)	NS
Enfermedad renal crónica	1 (2)	3 (5)	NS
Disfunción aguda del injerto	26 (39)	26 (39)	NS
Biopsia protocolizada	8 (12)	7 (11)	NS
<b>Diagnósticos histológicos n (%)</b>			
Nefritis lúpica	13 (20)	6 (9)	0.08
Nefropatía diabética	2 (3)	7 (10)	0.08
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	4 (6)	7 (10)	NS
Rechazo	7 (10)	8 (12)	NS
Toxicidad por ICN	6 (9)	10 (16)	NS
Afección tubulointersticial	14 (21)	8 (12)	NS
Glomerulonefritis extracapilar	4 (6)	1 (2)	NS
Otros	17 (25)	19 (29)	NS
IFTA (%)	9.3±11.6	12±14.8	NS

Los datos se expresan en media ± desviación estándar o frecuencia en valor absoluto (%). Abreviaturas: ICN, Inhibidor de calcineurina, IFTA, Fibrosis intersticial y atrofia tubular.

### Complicaciones post-biopsia renal

De los 133 pacientes analizados las complicaciones hemorrágicas se muestran en la tabla 4 de acuerdo al grupo de asignación. El etamsilato disminuyó la frecuencia de complicaciones hemorrágicas totales (8.9 vs 21.2%,  $p=0.04$ ), sin diferencias en relación a las complicaciones menores (7.4 vs 16.6%,  $p=NS$ ). No hubo diferencias entre los pacientes del grupo de etamsilato comparado contra placebo en la proporción de pacientes que desarrolló hematoma >2cm de manera inmediata (7.4 vs 12.1%,  $p=NS$ ) o el desarrollo de este a las 24 horas (7.4 vs 16.6%,  $p=NS$ ). Cuando se agrupan de acuerdo al desarrollo de hematoma inmediato  $\geq 3$ cm no hubo diferencias entre ambos grupos (1.4 vs 6%,  $p=NS$ ), ni en el tamaño del hematoma inmediato (1.8 [1-2.5] vs 2.5 [1.3-4]cm,  $p=NS$ ) o volumen del hematoma inmediato (0.53 [0.15-1.73] vs 1.15 [0.28-5.1]cc,  $p=NS$ ); sin embargo, a las 24 horas de realizada la biopsia en el grupo de etamsilato se observó menor frecuencia de formación de hematomas  $\geq 3$ cm (1.4 vs 15.1%,  $p=0.004$ ), menor tamaño del hematoma a las 24 horas (2 [1-2] vs 4 [3-8.7]cm,  $p=0.004$ ) y en volumen del hematoma a las 24 horas (0.42 [0.15-1.56] vs 2.71 [1.33-133] cc,  $p=0.009$ ), encontramos una tendencia en el delta del volumen del hematoma

basal-24horas (0.00 [-0.10 a 0.09] vs 1.0 [0.10 a 60.8]cc, p=0.05), sin diferencias en la hemoglobina a las 24 horas (12.1±2.7 vs 12.5±2.5g/dL, p=NS), en el delta de hemoglobina basal-24hrs (0.85±1 vs 0.68±1,p=NS), en la frecuencia de hematuria macroscópica (2.9 vs 7.5%. p=NS) y tampoco en los que la hematuria persistió por más de 24 horas (1.4 vs 1.5%, p=NS); En relación a las complicaciones mayores no encontramos diferencias significativas (1.4 vs 4.5%, p=NS), la complicación mayor observada fue el drenaje de hematoma, no hubo pacientes que requirieran transfusión, nefrectomía o desarrollaran fístula arteriovenosa, ningún paciente falleció. No se presentaron diferencias en los días de hospitalización en ambos grupos (1.07±0.4 vs 1.18±0.8, p=NS).

**Tabla 4. Desenlaces primarios y secundarios**

Desenlaces	ETAMSILATO n=67	PLACEBO n=66	p
Complicaciones totales n (%)	6 (8.9)	14 (21.2)	0.04
Complicaciones menores n (%)	5 (7.4)	11 (16.6)	NS
Hematoma ≥ 3cm inmediato n (%)	1 (1.4)	4 (6)	NS
Hematoma ≥ 3cm a las 24 horas n (%)	1 (1.4)	10 (15.1)	0.004
Volumen del hematoma inmediato (cc)	0.53 [0.15;1.73]	1.15 [0.28;5.1]	NS
Volumen del hematoma a 24 horas (cc)	0.42 [0.15;1.56]	2.71 [1.33;133]	0.009
Delta del volumen del hematoma Basal-24horas (cc)	0.00 [-0.10;0.09]	1.0 [0.10;60.8]	0.05
Tamaño del hematoma inmediato (cm)	1.8 [1.06; 2.5]	2.5 [1.3; 4]	NS
Tamaño del hematoma a 24horas (cm)	2 [1; 2]	4 [3; 8.75]	0.004
Hematuria < 24 horas n (%)	2 (2.9)	5 (7.5)	NS
Hematuria > 24 horas n (%)	1 (1.4)	1 (1.5)	NS
Complicaciones mayores n (%)	1 (1.4)	3 (4.5)	NS
Transfusión	0 (0)	0 (0)	NS
Revisión quirúrgica	1 (1.4)	3 (4.5)	NS
Fístula	0 (0)	0 (0)	NS
Nefrectomía	0 (0)	0 (0)	NS
Muerte	0 (0)	0 (0)	NS
Hemoglobina a las 24 horas (g/L)	12.1±2.7	12.5±2.5	NS
Delta de Hemoglobina (g/dL)	0.85±1	0.68±1	NS
Días de estancia hospitalaria	1.07±0.4	1.18±0.8	NS

Los datos se expresan en media ± desviación estándar, mediana [percentil 25-75] o frecuencia en valor absoluto (%).

En la tabla 5 se describen las características de los pacientes agrupados según la presencia de complicaciones hemorrágicas versus aquellos sin complicaciones hemorrágicas. El grupo de pacientes que presentó complicaciones hemorrágicas, tuvo mayor proporción de biopsias de riñón nativo comparado con el que no presentó complicación hemorrágica (90 vs 41%, p=0.04). El síndrome nefrítico (30 vs 8%, p=0.01) y la disfunción aguda del injerto (10 vs 44%, p=0.003) como indicaciones de biopsia, mostraron diferencias entre el desarrollo de complicaciones hemorrágicas

versus no complicaciones hemorrágicas respectivamente. La cuenta total plaquetaria ( $210 \pm 60$  vs  $244 \pm 67$ ,  $p=0.03$ ) y el tener una cuenta plaquetaria entre 100,000 y 150,000 (25 vs 6%,  $p=0.007$ ) fueron diferentes con significancia estadística entre el grupo que desarrolló complicación hemorrágica versus el grupo sin complicación hemorrágica. Los pacientes que recibieron etamsilato tuvieron una menor proporción de pacientes con complicación hemorrágica en comparación con los que recibieron placebo (30 vs 70%,  $p=0.04$ ).

**Tabla 5. Características demográficas y clínicas de acuerdo a si presentó o no complicación hemorrágica.**

	SI n=20	NO n=113	p
Edad (años)	35.3 ± 15	33.7 ± 12	NS
Género n (%)			NS
Masculino / Femenino	15 (75) / 5 (25)	56 (56) / 44 (44)	
Comorbilidades n (%)			
Diabetes Mellitus	5 (25)	13 (11)	NS
Hipertensión arterial sistémica	6 (30)	23 (20)	NS
Lupus eritematoso sistémico	3 (15)	17 (15)	NS
Obesidad	1 (5)	16 (14)	NS
Hemodiálisis antes de la biopsia	5 (25)	13 (11)	NS
Uso de bolos de esteroides	2 (10)	11 (10)	NS
Tipo de riñón biopsiado n (%)			< 0.001
Nativo / Injerto	18 (90) / 2 (10)	47 (41) / 66 (58)	
Grupo asignado n (%)			0.04
Etamsilato / Placebo	6 (30) / 14 (70)	61 (54) / 52 (46)	
Indicación de la biopsia n (%)			
Síndrome nefrótico	5 (25)	17 (15)	NS
Síndrome nefrítico	6 (30)	11 (8)	0.01
Proteinuria subnefrótica	3 (15)	8 (7)	NS
Lesión renal aguda	3 (15)	7 (6)	NS
Enfermedad renal crónica	1 (5)	3 (3)	NS
Disfunción aguda del injerto	2 (10)	50 (44)	0.003
Biopsia protocolizada	0 (0)	15 (13)	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.1 ± 3	25.7 ± 4	NS
TAS máxima (mmHg)	134 ± 14	132 ± 18	NS
TAD máxima (mmHg)	83 ± 9	82 ± 12	NS
TAM máxima (mmHg)	116 ± 10	115 ± 13	NS
BUN (mg/dL)	29 ± 15	27 ± 14	NS
BUN > 40 mg/dL n (%)	6 (30)	19 (17)	NS
Creatinina (mg/dL)	2.5 ± 2.9	1.99 ± 1.6	NS
TFG CKD-EPI (mL/min)	60 ± 42	58 ± 30	NS
Índice PrU/CrU (g/g)	2.6 ± 1.6	2.5 ± 2.8	NS
Índice PrU/CrU > 1g/g n (%)	12 (60)	35 (31)	NS
Albúmina (g/dL)	3.6 ± 0.8	3.9 ± 0.8	NS
Hemoglobina (g/dL)	13.1 ± 2.7	13.1 ± 2.8	NS
Plaquetas (mil u/L)	210 ± 60	244 ± 67	0.03
Plaquetas < 150 mil u/L n (%)	5 (25)	7 (6)	0.007
INR	1.04 ± 0.11	1.02 ± 0.08	NS

Los datos se expresan en media ± desviación estándar o frecuencia en valor absoluto (%). Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal, TAS, tensión arterial sistólica, TAD, tensión arterial diastólica, TAM tensión arterial media, BUN, Nitrógeno de urea sérico, CrS, creatinina sérica, TFGe CKD-EPI, Tasa de filtrado glomerular estimada por CKD-EPI, PrU/CrU, Proteína urinaria/creatinina urinaria, INR, International Normalized Ratio.

En la tabla 6 se presentan las características ecográficas e histológicas entre aquellos con y sin complicaciones hemorrágicas. La distancia piel-riñón (5.1 vs 3.7cm,  $p < 0.001$ ) y el realizar más de 3 disparos (10 vs 2%,  $p = 0.04$ ) fueron diferentes entre aquellos con y sin complicaciones hemorrágicas respectivamente. El diagnóstico histológico de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (20 vs 6%,  $p = 0.03$ ) fue más frecuente en el grupo con complicaciones hemorrágicas.

**Tabla 6. Características ecográficas e histológicas de acuerdo a si presentó o no complicación hemorrágica.**

	SI n=20	NO n=113	p
<b>Hallazgos ecográficos</b>			
Tamaño renal (cm)	10.8 ± 1.2	10.8 ± 1.1	NS
Corteza renal (cm)	0.97 ± 0.2	0.93 ± 0.2	NS
Distancia piel riñón (cm)	5.1 ± 1.1	3.7 ± 1.5	<0.001
Lobulaciones n (%)	4 (20)	16 (14)	NS
Relación corteza médula alterada n (%)	2 (10)	20 (18)	NS
Corteza hiperecogénica n (%)	4 (20)	11 (10)	NS
>3 disparos n (%)	2 (10)	2 (2)	0.04
<b>Diagnóstico histológico n (%)</b>			
Nefritis lúpica	3 (15)	16 (14)	NS
Nefropatía diabética	2 (10)	7 (6)	NS
GE FyS	4 (20)	7 (6)	0.03
Patología tubulointersticial	5 (20)	17 (15)	NS
GN proliferativa extracapilar	2 (10)	3 (3)	NS
Toxicidad	0 (0)	16 (14)	NS
Rechazos	1 (5)	15 (13)	NS
Otros	3 (15)	32 (28)	NS
IFTA (%)	13 ± 13	10 ± 13	NS

Los datos se expresan en media ± desviación estándar o frecuencia en valor absoluto (%). Abreviaturas: GEFyS, Glomeruloesclerosis focal y segmentaria, GN, Glomerulonefritis, IFTA, Fibrosis intersticial y atrofia tubular.

El análisis univariado para el desenlace complicación hemorrágica post-biopsia mostró una disminución del riesgo con la administración de etamsilato (OR 0.2, IC95% 0.08-0.85;  $p = 0.02$ ) e incrementó del riesgo en biopsias de riñón nativo (OR 12.6, IC95% 2.79-75.09;  $p < 0.001$ ), presencia de síndrome nefrítico (OR 3.9, IC95% 1.27-12.4;  $p = 0.01$ ), índice proteinuria/creatinuria mayor a 1 g/g (OR 3.3, IC95% 1.25-8.90;  $p = 0.01$ ), plaquetas entre 100,000 y 150,000 (OR 5, IC95% 1.41-17.9;  $p = 0.01$ ) y el diagnóstico histológico de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (OR 3.7, IC95% 0.99-14.4;  $p = 0.05$ ) y el realizar más de tres disparos (OR 6.1, IC95% 0.81-46.5;  $p = 0.07$ ) muestran una tendencia a incrementar el riesgo (tabla 7).

**Tabla 7. Análisis univariado de los factores asociados al desarrollo de complicaciones hemorrágicas.**

	OR	IC 95%	P
Edad <20años	2.0	0.50-8.30	NS
<b>Comorbilidades</b>			
Diabetes Mellitus	2.5	0.79-8.22	NS
Hipertensión arterial sistémica	1.6	0.58-4.84	NS
<b>Tipo de riñón biopsiado</b>			
Nativo	12.6	2.79-75.09	<0.001
Grupo de Etamsilato	0.2	0.08-0.85	0.02
<b>Indicación de la biopsia</b>			
Síndrome nefrítico	3.9	1.27-12.4	0.01
BUN > 40 mg/dL	2.1	0.72-6.21	NS
Crs > 5 mg/dL	1.4	0.28-7.41	NS
Índice PrU/CrU > 1g/g	3.3	1.25-8.90	0.01
Hemoglobina <9.5g/dL	0.9	0.26-3.77	NS
Plaquetas < 150 mil u/L	5.0	1.41-17.9	0.01
>3 disparos	6.1	0.81-46.5	0.07
<b>Diagnóstico histológico</b>			
Nefritis lúpica	1.0	0.28-4.07	NS
Nefropatía diabética	1.6	0.32-8.75	NS
GE focal y segmentaria	3.7	0.99-14.4	0.05
Patología tubulointersticial	1.8	0.60-5.86	NS
IFTA >15%	1.5	0.59-4.06	NS

Abreviaturas: BUN, Nitrógeno ureico sérico, Crs, creatinina sérica, PrU/CrU, Proteína en orina/creatinina en orina, GE, Glomeruloesclerosis, IFTA, Fibrosis intersticial y atrofia tubular.

La tabla 8 muestra el análisis multivariado para determinar el riesgo asociado al desarrollo de complicaciones hemorrágicas, se construyeron 4 modelos de ajuste: Modelo 1 (Etamsilato, Riñón Nativo, Síndrome nefrítico), Modelo 2 (Etamsilato, Índice PrU/CrU >1g/g, >3 disparos), Modelo 3 (Etamsilato, plaquetas <150 mil u/L, Índice PrU/CrU >1g/g) y modelo 4 (Etamsilato, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, riñón nativo). El etamsilato persistió como protector en los 4 modelos (OR 0.29, IC95% 0.09-0.88, p=0.03 modelo 1, OR 0.27, IC95% 0.09-0.85, p=0.02 modelo 2, OR 0.27, IC95% 0.09-0.85, p=0.02 modelo 3, OR 0.32, IC95% 0.10-0.96, p=0.04 modelo 4) y como factores de riesgo, la biopsia de riñón nativo (OR 11.5, IC95% 2.4-55.4, p=0.002), índice proteinuria/creatinuria >1g/g (OR 4.08, IC95% 1.42-11.6. p=0.009), más de 3 disparos para obtener muestras de tejido renal (OR 14.9, IC95% 1.33-167, p=0.02) y la cuenta plaquetaria entre 100 y 150 mil u/L (OR 4.1, IC95% 1.76-31.5, p=0.006).



**Tabla 8. Análisis multivariado por regresión logística de los factores asociados al desarrollo de complicaciones hemorrágicas.**

Variable	$\beta$	Chi <sup>2</sup> Wald	OR	IC 95%	p
<b>MODELO 1</b>					
Etamsilato	-1.2	4.6	0.29	0.09-0.88	0.03
Riñón biopsiado (nativo)	2.4	9.3	11.5	2.40-55.44	0.002
Síndrome nefrítico	0.6	1.1	1.9	0.55-6.88	0.2
Constante	-5.4	13.7			
<b>MODELO 2</b>					
Etamsilato	-1.2	5.0	0.27	0.09-0.85	0.02
PrU/CrU>1g/g	1.4	6.8	4.08	1.42-11.69	0.009
>3 disparos	2.7	4.8	14.9	1.33-167	0.02
Constante	-1.9	21.4			
<b>MODELO 3</b>					
Etamsilato	-1.2	4.9	0.27	0.09-0.85	0.02
Plaquetas <150mil u/L	2.0	7.4	4.1	1.76-31.52	0.006
PrU/CrU > 1g/g	1.4	6.8	7.4	1.42-11.93	0.009
Constante	-2.1	22.8			
<b>MODELO 4</b>					
Etamsilato	-1.1	4.1	0.32	0.10-0.96	0.04
GE FyS	0.3	0.2	1.38	0.33-5.71	0.6
Riñón biopsiado (nativo)	2.5	10.4	12.8	2.72-60.96	0.001
Constante	-5.6	14.5			

Abreviaturas: PrU/CrU, Proteína en orina/creatinina en orina, GE, Glomeruloesclerosis.

En la tabla 9 se describen las características de los pacientes agrupados según la presencia de hematoma  $\geq 3$ cm versus aquellos sin formación de hematoma  $\geq 3$ cm a las 24 horas. El grupo de pacientes que desarrolló hematoma  $\geq 3$ cm a las 24 horas comparado con el que no lo presentó, tuvo mayor proporción de pacientes diabéticos (36.3 vs 11.4%,  $p=0.04$ ), biopsias de riñón nativo (100 vs 44.2%,  $p<0.001$ ), presencia de síndrome nefrítico (36.3 vs 10.6%,  $p=0.03$ ), lesión renal aguda (17.2 vs 5.7%,  $p=0.03$ ); además de cifras mayores de creatinina ( $3.2\pm 3.9$  vs  $1.9\pm 1.6$ mg/dL,  $p=0.04$ ), con una tendencia a menor cuenta plaquetaria ( $201\pm 63$  vs  $242\pm 66$ mil u/L,  $p=0.05$ ) y proporción de pacientes con plaquetas entre 100 y 150 mil u/L (27.2 vs 7.3%,  $p=0.06$ ). El grupo que desarrolló hematoma  $\geq 3$ cm tuvo mayor proporción de pacientes con disfunción aguda del injerto (0 vs 42.6%,  $p=0.003$ ). Los pacientes que recibieron etamsilato tuvieron una menor proporción de pacientes con formación de hematoma en comparación con los que recibieron placebo (9 vs 91%,  $p=0.004$ ).

**Tabla 9. Características demográficas y clínicas de acuerdo a si desarrolló o no hematoma  $\geq$  3cm a las 24 horas post-biopsia renal percutánea.**

	SI n=11	NO n=122	p
Edad (años)	38.4 $\pm$ 13	33.5 $\pm$ 12	NS
Género n (%)			NS
Masculino / Femenino	8 (72.7) / 3 (27.3)	70 (57.3) / 52 (42.7)	
Comorbilidades n (%)			
Diabetes Mellitus	4 (36.3)	14 (11.4)	0.04
Hipertensión arterial sistémica	4 (36.3)	25 (20.4)	NS
Lupus eritematoso sistémico	2 (18.1)	18 (14.7)	NS
Obesidad	1 (9)	16 (13.1)	NS
Hemodiálisis antes de la biopsia	3 (27.2)	15 (11)	NS
Uso de bolos de esteroides	1 (9)	12 ( )	NS
Tipo de riñón biopsiado n (%)			< 0.001
Nativo / Injerto	11 (100) / 0 (0)	54 (44.2) / 68 (55.7)	
Grupo asignado n (%)			0.004
Etamsilato / Placebo	1 (9) / 10 (91)	66 (54.1) / 56 (45.9)	
Indicación de la biopsia n (%)			
Síndrome nefrótico	2 (18.1)	20 (16.3)	NS
Síndrome nefrítico	4 (36.3)	13 (10.6)	0.03
Proteinuria subnefrótica	2 (18.1)	9 (7.3)	NS
Lesión renal aguda	3 (27.2)	7 (5.7)	0.03
Enfermedad renal crónica	0 (0)	4 (3.2)	NS
Disfunción aguda del injerto	0 (0)	52 (42.6)	0.003
Biopsia protocolizada	0 (0)	15 (12.2)	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.1 $\pm$ 3	25.6 $\pm$ 4	NS
TAS Maxima (mmHg)	139 $\pm$ 13	132 $\pm$ 16	NS
TAD máxima (mmHg)	86 $\pm$ 10	82 $\pm$ 11	NS
TAM máxima (mmHg)	119 $\pm$ 8	115 $\pm$ 13	NS
BUN (mg/dL)	30 $\pm$ 16	27 $\pm$ 14	NS
BUN > 40 mg/dL n (%)	6 (30)	19 (17)	NS
Creatinina (mg/dL)	3.2 $\pm$ 3.9	1.9 $\pm$ 1.6	0.04
Creatinina >5mg/dL n (%)	2 (18.1)	8 (6.5)	NS
TFG CKD-EPI (mL/min)	58.1 $\pm$ 41	58.7 $\pm$ 31	NS
Índice PrU/CrU (g/g)	1.9 $\pm$ 1.9	1.8 $\pm$ 2.8	NS
Índice PrU/CrU > 1g/g n (%)	6 (54.5)	41 (33.6)	NS
Albúmina (g/dL)	3.5 $\pm$ 0.2	3.9 $\pm$ 0.8	NS
Hemoglobina (g/dL)	13.9 $\pm$ 3.4	13.1 $\pm$ 2.7	NS
Hemoglobina <9.5g/dL n (%)	3 (27.2)	17 (13.9)	NS
Plaquetas (mil u/L)	201 $\pm$ 63	242 $\pm$ 66	0.05
Plaquetas < 150 mil u/L n (%)	3 (27.2)	9 (7.3)	0.06
INR	1.06 $\pm$ 0.13	1.02 $\pm$ 0.08	NS
TPT (seg)	29.1 $\pm$ 3.3	29.3 $\pm$ 4.2	NS

Los datos se expresan en media  $\pm$  desviación estándar o frecuencia en valor absoluto (%). Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal, TAS, tensión arterial sistólica, TAD, tensión arterial diastólica, TAM tensión arterial media, BUN, Nitrógeno de urea sérico, CrS, creatinina sérica, TFGe CKD-EPI, Tasa de filtrado glomerular estimada por CKD-EPI, PrU/CrU, Proteína urinaria/creatinina urinaria, INR, International Normalized Ratio.

Las características ecográficas e histológicas entre aquellos que desarrollaron hematoma  $\geq 3$ cm de los que no lo hicieron se presentan en la tabla 10. La distancia piel-riñón fue mayor en el grupo que desarrolló hematoma  $\geq 3$ cm a las 24 horas ( $5.2 \pm 1.2$  vs  $3.8 \pm 1.5$ cm,  $p < 0.001$ ). Hubo una tendencia a mayor proporción de pacientes con patología tubulointersticial en el grupo que desarrolló hematoma  $\geq 3$ cm a las 24 horas (36.3 vs 14.7%,  $p = 0.08$ ), sin diferencias en el resto de los diagnósticos.

**Tabla 10. Características ecográficas e histológicas de acuerdo a si presentó o no hematoma  $\geq 3$ cm.**

	SI n=11	NO n=122	P
<b>Hallazgos ecográficos</b>			
Tamaño renal (cm)	10.7 $\pm$ 1.0	10.8 $\pm$ 1.1	NS
Corteza renal (cm)	0.98 $\pm$ 0.1	0.93 $\pm$ 0.2	NS
Distancia piel riñón (cm)	5.2 $\pm$ 1.2	3.8 $\pm$ 1.5	0.003
Lobulaciones n (%)	3 (27.2)	17 (13.9)	NS
Relación corteza médula alterada n (%)	2 (18.1)	17 (13.9)	NS
Corteza hiperecogénica n (%)	3 (27.2)	12 (9.8)	NS
>3 disparos n (%)	1 (9)	3 (2.4)	NS
<b>Diagnóstico histológico n (%)</b>			
Nefritis lúpica	2 (18.1)	17 (13.9)	NS
Nefropatía diabética	2 (18.1)	7 (5.7)	NS
GE FyS	1 (9)	10 (8.1)	NS
Patología tubulointersticial	4 (36.3)	18 (14.7)	0.08
GN proliferativa extracapilar	0 (0)	5 (4)	NS
Toxicidad	0 (0)	16 (13.1)	NS
Rechazos	0 (0)	16 (13.1)	NS
Otros	2 (18.1)	33 (27)	NS
IFTA (%)	14.4 $\pm$ 14	10.3 $\pm$ 13	NS

Nota: Los datos se expresan en media  $\pm$  desviación estándar o frecuencia en valor absoluto (%). Abreviaturas: GE FyS, Glomeruloesclerosis focal y segmentaria, GN, Glomerulonefritis, IFTA, Fibrosis intersticial y atrofia tubular.

El análisis univariado para la formación de hematoma  $\geq 3$ cm a las 24 horas de realizada la biopsia renal (tabla 11) mostró una disminución del riesgo con la administración de etamsilato (OR 0.07, IC95% 0.006-0.63,  $p = 0.004$ ) e incrementó del riesgo el ser diabético (OR 4.4, IC95% 1.14-16.9,  $p = 0.04$ ), en biopsias de riñón nativo (OR 1.2, IC95% 1.07-1.34,  $p < 0.001$ ), la presencia de síndrome nefrítico (OR 4.7, IC95% 1.23-18.6,  $p = 0.03$ ) o lesión renal aguda de causa no identificada (OR 6.1, IC95% 1.33-18.6,  $p = 0.03$ ) y una cuenta plaquetaria entre 100 y 150 mil u/L (OR 4.7, IC95% 1.06-20.9,  $p = 0.04$ ).

**Tabla 11. Análisis univariado de los factores asociados al desarrollo de hematoma  $\geq 3$ cm a las 24 horas.**

	OR	IC 95%	p
Edad <20 años	0.9	0.85-1.10	NS
<b>Comorbilidades</b>			
Diabetes Mellitus	4.4	1.14-16.98	0.043
Hipertensión arterial sistémica	2.2	0.60-8.17	NS
<b>Tipo de riñón biopsiado</b>			
Nativo	1.2	1.07-1.34	<0.001
<b>Grupo de Etamsilato</b>	0.07	0.006-0.63	0.004
<b>Indicación de la biopsia</b>			
Síndrome nefrítico	4.7	1.23-18.60	0.03
Lesión renal aguda	6.1	1.33-28.46	0.03
BUN > 40 mg/dL	1.7	0.41-6.94	NS
Crs > 5mg/dL	3.1	0.58-17.1	NS
Índice PrU/CrU > 1g/g	2.3	0.68-8.23	NS
Hemoglobina <9.5g/dL	2.3	0.55-9.60	NS
Plaquetas < 150 mil u/L	4.7	1.06-20.90	0.04
>3 disparos n (%)	3.9	0.37-41.73	NS
<b>Diagnóstico histológico</b>			
Nefropatía diabética	3.6	0.65-20.2	NS
GE focal y segmentaria	1.1	0.13-9.66	NS
Patología tubulointersticial	3.3	0.87-12.43	0.07
IFTA >15%	1.5	0.44-5.31	NS

Abreviaturas: BUN, Nitrógeno ureico sérico, Crs, creatinina sérica, PrU/CrU, Proteína en orina/creatinina en orina, GE, Glomeruloesclerosis, IFTA, Fibrosis intersticial y atrofia tubular.

El análisis multivariado por regresión logística para determinar el riesgo asociado al desarrollo de hematoma  $\geq 3$ cm a las 24 horas (tabla 12), fue evaluado en 5 modelos de ajuste: Modelo 1 (Etamsilato, Riñón Nativo), Modelo 2 (Etamsilato, Diabetes Mellitus), Modelo 3 (Etamsilato, síndrome nefrítico), modelo 4 (Etamsilato, Lesión renal aguda) y modelo 5 (Etamsilato, plaquetas 100-150 mil u/L,). El etamsilato persistió como protector en los 5 modelos (OR 0.06, IC95% 0.008-0.57, p=0.01 modelo 1, OR 0.1, IC95% 0.01-0.86, p=0.03 modelo 2, OR 0.06, IC95% 0.007-0.54, p=0.01 modelo 3, OR 0.07, IC95% 0.009-0.63, p=0.01 modelo 4, OR 0.06, IC95% 0.00-0.57, p=0.01 modelo 5) y como factores de riesgo la biopsia de riñón nativo incrementó el riesgo de formación de hematoma  $\geq 3$ cm a las 24 horas (OR 3438, IC95% 2.4-55.44, p=<0.001), presencia de síndrome nefrítico (OR 7.7, IC 1.62-36.5, p=0.01), lesión renal aguda (OR 8, IC 1.4-45.7, p=0.01) y cuenta plaquetaria entre 100 y 150mil u/L (OR 7.4, IC 1.32-42, p=0.02), descartándose la presencia de diabetes como factor de riesgo (OR 2.5, IC 0.63-10.4, p=NS).

**Tabla 12. Análisis multivariado por regresión logística de los factores asociados a la formación de hematoma  $\geq 3$ cm**

Variable	$\beta$	Chi <sup>2</sup> Wald	OR	IC 95%	p
<b>MODELO 1</b>					
Etamsilato	-2.6	6	0.06	0.008-0.57	0.01
Tipo de biopsia (nativo)	19.6	0	3438	2.40-55.44	<0.001
Constante	-40	0			
<b>MODELO 2</b>					
Etamsilato	-2.2	4.3	0.1	0.01-0.86	0.03
DM	0.9	1.7	2.5	0.63-10.42	0.1
Constante	-1.9	21.7			
<b>MODELO 3</b>					
Etamsilato	-2.7	6.2	0.06	0.007-0.54	0.01
Síndrome nefrítico	2.0	6.6	7.7	1.62-36.57	0.01
Constante	-2.0	26			
<b>MODELO 4</b>					
Etamsilato	-2.6	5.6	0.07	0.009-0.63	0.01
Lesión renal aguda	2.0	5.5	8.0	1.40-45.72	0.01
Constante	-1.9	26.2			
<b>MODELO 5</b>					
Etamsilato	-2.7	6.0	0.06	0.00-0.57	0.01
Plaquetas <150mil u/L	2.0	5.2	7.4	1.32-42.04	0.02
Constante	-1.9	26.2			

## Efectos adversos

Se presentaron en total 8 eventos catalogados como efectos adversos (etamsilato 2 y placebo 6), el efecto adverso más frecuente fue la náusea (1 vs 2 casos, p=NS), los pacientes que la presentaron fueron los que desarrollaron hematoma que ameritó drenaje quirúrgico en ambos grupos, solo dos pacientes desarrollaron trombocitopenia a las 24 horas en el grupo de placebo, ambos con cuenta plaquetaria basal entre 100,000 y 150,000, una de ellos paciente lúpica, el desarrollo de leucopenia (1 caso en cada grupo) no mostró diferencias, un paciente del grupo de etamsilato presentó broncoespasmo; sin embargo se presentó 2 horas después de la aplicación del fármaco, no se observó ninguna complicación grave asociada al uso del etamsilato. La descripción completa de efectos adversos se muestra en la tabla 13.

Tabla 13. Efectos adversos de acuerdo al grupo de asignación.

	ETAMSILATO n=67	PLACEBO n=66	p
Efectos adversos	2 (3)	6 (9)	NS
Nausea	1 (1.5)	2 (3)	NS
Diarrea	0	0	NS
Fiebre	0	0	NS
Broncoespasmo	1	0	NS
Erupción cutánea	0	0	NS
Reacción anafiláctica	0	0	NS
Otros	0	1 (1.5)	NS
Trombocitopenia	0 (0)	2 (3)	NS
Leucopenia	1 (1.5)	1 (1.5)	NS

Los datos se expresan en valor absoluto (%).

## 12. DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que el esquema de etamsilato disminuye el riesgo de complicaciones hemorrágicas de manera independiente a los otros factores de riesgo ya descritos, principalmente la formación de hematoma  $\geq 3$ cm y el tamaño de este a las 24 horas de la biopsia renal. La frecuencia de complicaciones hemorrágicas totales en el grupo de placebo es similar a la reportada en la literatura <sup>5, 24, 31, 32, 34, 40, 42, 43,47-49</sup>, en el grupo de etamsilato la frecuencia de complicaciones hemorrágicas se encuentra por debajo de lo reportado en la mayoría de los estudios <sup>5, 24, 31, 32, 34, 40, 42, 43,47-49</sup>. En el hospital General “Dr. Miguel Silva”, en Morelia Michoacán se estudió una cohorte de manera retrospectiva del 2013 al 2016 que incluyó 453 biopsias percutáneas <sup>85</sup>, en donde observamos una frecuencia de complicaciones hemorrágicas posterior a la biopsia renal del 12.5%, de estas complicaciones el 9.7% fueron hematomas mayores de 1cm y un 3.7% de hematuria macroscópica, comparándolo con este estudio encontramos que en el grupo de etamsilato presenta una menor frecuencia de complicaciones hemorrágicas (8.9 vs 12.5%) y una frecuencia similar de hematuria macroscópica (2.9 vs 3.7%). El etamsilato es un hemostático que mejora la adhesividad plaquetaria <sup>58</sup>, se ha utilizado con éxito en otros procedimientos quirúrgicos <sup>58, 62-82</sup>, siendo este el primer ensayo clínico de su utilización para disminuir las complicaciones hemorrágicas en la biopsia renal percutánea. La desmopresina tiene una larga historia de ser usada para disminuir el tiempo de sangrado prolongado en pacientes con uremia en un esfuerzo para mejorar

la hemostasia <sup>86</sup>. También se ha utilizado en pacientes de alto riesgo sometidos a biopsia renal percutánea, sin embargo no existe un estudio aleatorizado que demuestre su utilidad real en pacientes de mayor riesgo <sup>87, 88</sup>. Carlo Manno y colaboradores <sup>52</sup> realizaron el primer ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, para evaluar el efecto de la administración de acetato de desmopresina versus placebo antes de la biopsia renal percutánea para disminuir la incidencia de complicaciones hemorrágicas post-biopsia. En su estudio incluyó 80 pacientes en el grupo de desmopresina y 82 pacientes en el grupo de placebo, encontrando una disminución de las complicaciones hemorrágicas (13.7 vs 30.5%; RR 0.45, IC 0.24-0.85, P=0.01) y del tamaño del hematoma post-biopsia renal (208 vs 380mm<sup>2</sup>, p=0.006); Sin embargo, se trató de un estudio en centro único lo cual disminuye la generalización de los resultados y su validez externa, además en este estudio no se toman en cuenta las características ecográficas dentro de las diferencias entre ambos grupos para determinar si existen sesgos, todas biopsias realizadas fueron en riñones nativos, los pacientes incluidos en el estudio tenían creatinina menor de 1.5mg/dL e IMC menor de 30kg/m<sup>2</sup>, con lo cual se excluyen pacientes con mayor riesgo de sangrado, nosotros incluimos a todos los pacientes independientemente del riesgo que tuvieran previo al procedimiento ya que con frecuencia los pacientes sometidos a biopsia renal percutánea tienen alguna condición clínica o bioquímica que los pone en mayor riesgo de sangrado. La frecuencia de complicaciones hemorrágicas en el grupo de etamsilato en nuestro estudio es menor que con el empleo de desmopresina demostrado por el estudio de Manno <sup>52</sup>, aunque no se pueden comparar ambos estudios debido a que nosotros incluimos biopsias de injertos renales que en general tienen menor frecuencia de complicaciones hemorrágicas <sup>85</sup> y pacientes con mayor riesgo de sangrado que fueron excluidos del estudio de Manno.

No se encontraron diferencias en las características bioquímicas basales en nuestros dos grupos, sin embargo presentaron diferencias en relación a la edad con un menor promedio de edad en el grupo de etamsilato, en estudios previos se ha reportado que a menor edad mayor frecuencia de complicaciones hemorrágicas <sup>32, 49, 85</sup>, también presentaron diferencias estadísticas en relación a tener el antecedente de diabetes mellitus e hipertensión arterial crónica, siendo más frecuente en el grupo de placebo,

estas variables demográficas no se habían evaluado en estudios anteriores, encontramos que la presencia de diabetes mellitus es más frecuente en el grupo de pacientes que desarrolló hematoma  $\geq 3$ cm a las 24 horas pero no en el grupo de complicaciones hemorrágicas, en relación al antecedente de hipertensión arterial no hubo diferencias entre los grupos que desarrollaron complicaciones hemorrágicas o hematomas  $\geq 3$ cm a las 24 horas. Al realizar el análisis multivariado no encontramos el antecedente de diabetes mellitus como factor de riesgo. En relación a las tomas de tensión arterial durante el estudio, la única diferencia estadística encontrada fue posterior al primer disparo encontrándose la mediana de tensión arterial sistólica mayor en el grupo de placebo, no se encontró la tensión arterial como riesgo cuando se evaluaron las diferencias entre los grupos que presentaron complicaciones hemorrágicas y hematomas en esta cohorte, a pesar de ser un factor descrito en varias series <sup>34, 48, 49, 85</sup>, estos resultados posiblemente sean secundarios al control tensional estricto durante el procedimiento y/o al pequeño tamaño de la muestra.

En el resto de las variables estudiadas que pudieran ser un factor de riesgo para los resultados finales no encontramos diferencias entre ambos grupos.

En relación a los factores de riesgo asociados a complicaciones hemorrágicas en el análisis multivariado son factores de riesgo independientes el realizar una biopsia en riñón nativo, tener menos de 150mil plaquetas, realizar más de 3 disparos, tener un índice proteinuria-creatinuria mayor de 1g/g lo cual es similar a lo reportado en la literatura <sup>31, 85</sup>, demostramos que el empleo de etamsilato disminuye el riesgo de complicaciones hemorrágicas, persistiendo como factor protector en los diferentes modelos del análisis multivariado. Este estudio no encontró otros factores de riesgo tradicionalmente asociados a complicaciones hemorrágicas descritos en la literatura probablemente por el tamaño de la muestra. En relación a la formación de hematoma  $\geq 3$ cm los factores de riesgo en el análisis de regresión logística fueron realizar biopsia en riñón nativo, cuenta plaquetaria menor de 150mil u/L, las indicaciones de síndrome nefrítico y lesión renal aguda de manera similar a los estudios antes descritos <sup>5, 24, 31, 32, 34, 43,47-49</sup>. En este mismo análisis el etamsilato continua siendo un factor protector para el desarrollo de hematoma  $\geq 3$ cm a las 24 horas de realizada la biopsia renal. La



seguridad del etamsilato fue evaluada buscando los efectos adversos descritos en la literatura, siendo un fármaco con pocos efectos adversos, pudiéndose usar en pacientes con cualquier tasa de filtrado glomerular, en comparación con la desmopresina la cual se asocia a hiponatremia, falla cardíaca y retención hídrica sobre todo en pacientes con deterioro importante en la función renal <sup>89, 90</sup>. Otro factor importante para buscar otro hemostático que disminuyera las complicaciones hemorrágicas es el alto costo de la desmopresina en nuestro medio, siendo más económico el empleo de etamsilato.

Creemos que estos resultados son clínicamente relevantes para optimizar los resultados durante la realización de la biopsia renal percutánea. Encontrando este fármaco seguro para su utilización en biopsias renales percutáneas.

Las limitaciones de nuestro trabajo son que los resultados solo se pueden extrapolar a nuestra población y se requiere de un estudio multicéntrico o con un mayor tamaño de muestra para poder generalizar los resultados. Otra posible limitante es que se incluyeron biopsias de injerto renal que generalmente tienen menor riesgo de sangrado, en ambos grupos se incluyeron la misma cantidad de biopsias de injerto renal y en el análisis multivariado fue incluido este factor para eliminar ese sesgo en relación a los resultados.

El siguiente paso es realizar un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, comparando etamsilato contra desmopresina en pacientes sometidos a biopsia de riñón nativo, que tengan alto riesgo de desarrollar complicaciones hemorrágicas.

### **13. CONCLUSIONES**

El etamsilato se asoció con un menor riesgo de complicaciones hemorrágicas y formación de hematomas post-biopsia renal percutánea a las 24 horas de manera independiente. Sin tener mayor frecuencia de efectos adversos, por lo tanto siendo un fármaco seguro para su empleo en pacientes con cualquier grado de disfunción renal.

#### **14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. Kitterer D, Gürzing K, Segerer S, et al. Diagnostic impact of percutaneous renal biopsy. *Clin Nephrol.* 2015; 84:311-322.
2. Iversen P, Brun C. Aspiration biopsy of the kidney. *Am J Med.* 1951; 11:324-330.
3. Korbet SM. Percutaneous renal biopsy. *Semin Nephrol.* 2002; 22:254-267.
4. Williams WW, Taheri D, Tolkoﬀ-Rubin N, et al. Clinical role of the renal transplant biopsy. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8: 110-121.
5. William L. Complications of the percutaneous kidney biopsy. *Advances of kidney chronic kidney disease.* 2012; 19: 179-187.
6. Chung S, Koh ES, Kim SJ, et al. Safety and tissue yield for percutaneous native kidney biopsy according to practitioner and ultrasound technique. *BMC Nephrology.* 2014. 15; 96-102.
7. Whittier WL, Korbet SM. Timing of complications in percutaneous renal biopsy. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 142-147.
8. Kark RM, Muehrcke RC. Biopsy of kidney in prone position. *Lancet.* 1954; 266: 266-1047.
9. Ginsburg IW, Durant JR, Mendez L. Percutaneous renal biopsy under direct radiologic direction. *JAMA.* 1962; 181: 211-213.
10. Kark RM, Buenger RE. Television-monitored fluoroscopy in percutaneous renal biopsy. *Lancet.* 1966; 1:904-905.

11. Cameron JS, Hicks J. The introduction of renal biopsy into nephrology from 1901 to 1961: a paradigm of the forming of nephrology by technology. *Am K Nephrol.* 1997; 17: 347-358.
12. Kark RM. The development of percutaneous renal biopsy in man. *Am J Kidney Dis.* 1990; 16: 585-589.
13. Wiseman DA, Hawkins R, Numerow LM, et al. Percutaneous renal biopsy utilizing real time, ultrasonic guidance and a semiautomated biopsy device. *Kidney Int.* 1990; 38: 347-349.
14. Dowd PE, Mata JA, Crow A, et al. Ultrasound guided percutaneous renal biopsy using an automatic core biopsy system. *J Urol.* 1991; 146: 1216-1217.
15. Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM. The use of the automatic core biopsy system in percutaneous renal biopsies: a comparative study. *Am J Kidney Dis.* 1993; 22: 545-552.
16. Doyle AJ, Gregory MC, Terreros DA. Percutaneous native renal biopsy: comparison of a 1.2-mm spring-driven system with a traditional 2-mm hand-driven system. *Am J Kidney Dis.* 1994; 23: 498-503.
17. Riehl KJ, Maigatter S, Kierdorf H, et al. Percutaneous renal biopsy: comparison of manual and automated puncture techniques with native and transplanted kidneys. *Nephrol Dial Transplant.* 1994; 9: 1568-1574.
18. Nyman RS, Cappelen-Smith J, al Suhaibani H, et al. Yield and complications in percutaneous renal biopsy. A comparison between ultrasound-guided gun-biopsy and manual techniques in native and transplant kidneys. *Acta Radiol.* 1997; 38: 431-436.

19. Whittier WL. Indications for and complications of renal biopsy. UpToDate. 2012; 20:4.
20. Kim KT, Kim BS, Park YH, et al. Embolic control of lumbar artery hemorrhage complicating percutaneous renal biopsy with a 3F coaxial catheter system: case report. Cardiovasc Intervent Radiol. 1991; 14: 175-178.
21. Galloway DC, Tyle T. Laceration of a mesenteric artery: unusual complication of percutaneous renal biopsy. South Med J. 1980; 73: 1413-1414.
22. Dara T, Lohr J. Disseminated intravascular coagulation following percutaneous renal biopsy. Am J Nephrol. 1991; 11: 343-344.
23. Bergman SM, Frenzt GD, Wallin JD. Ureteral obstruction due to blood clot following percutaneous renal biopsy: resolution with intrareteral streptokinase. J Urol. 1990; 143: 113-115.
24. Stratta P, Canavese C, Marengo M, et al. Risk management of renal biopsy: 1387 cases over 30 years in a single centre. Eur J Clin Invest 2007; 37: 954–963.
25. Huang CC, Kuo CC, Chen YM. The incidence of fatal kidney biopsy. Clin Nephrol. 2011; 76: 256-258.
26. Kark RM, Muehrcke RC, Pollak VE, et al. An analysis of five hundred percutaneous renal biopsies. AMA Arch Intern Med. 1958; 101: 439-451.
27. Altbarmakian VK, Guthinger WP, Yakub YN, et al. Percutaneous kidney biopsies. Complications and their management. Urology. 1981; 18: 118-122.
28. Bolton WK. Non hemorrhagic decrements in hematocrit values after percutaneous renal kidney biopsy. JAMA. 1977; 238: 1266-1268.

29. Khajahdehi P, Junaid SM, Salinas-Madrigal L, et al. Percutaneous renal biopsy in the 1990s: safety, value, and implications for hospital discharge. *Am J Kidney Dis.* 1999; 34: 92-97.
30. Ralls PW, Barakos JA, Kaptein EM, et al. Renal biopsy-related hemorrhage: frequency and comparison of CT and sonography. *J Comput Assist Tomogr.* 1987; 11: 1031-1034.
31. Marie SM, Troyanov S, Roy L, et al. Risk factor and timing of native kidney biopsy complications. *Nephron Extra.* 2014; 4:42–49.
32. Manno C, Strippoli GFM, Arnesano L, et al. Predictors of bleeding complications in percutaneous ultrasound-guided renal biopsy. *Kidney Int.* 2004; 66: 1570-1577.
33. Christensen J, Lindequist S, Knudsen DU, et al. Ultrasound-guided renal biopsy with biopsy gun technique-efficacy and complications. *Acta Radiol.* 1995; 36: 276-279.
34. Eiro M, Kato T, Watanabe T. Risk factors for bleeding complications in percutaneous renal biopsy. *Clin Exp Nephrol.* 2005; 9: 40-45.
35. Rosenbaum R, Hoffsten PE, Stanley RJ, et al. Use of computerized tomography to diagnose complications of percutaneous renal biopsy. *Kidney Int.* 1978; 14: 87-92.
36. Ginsburg JC, Fransman SL, Singer MA, et al. Use of computerized tomography to evaluate bleeding after renal biopsy. *Nephron.* 1980; 26: 240-243.

37. Alter AJ, Zimmerman S, Kirachaiwanich C. Computerized tomographic assessment of retroperitoneal hemorrhage after percutaneous renal biopsy. *Arch Intern Med.* 1980; 140: 1323-1326.
38. Kim D, Kim H, Shin G, et al. A randomized, prospective, comparative study of manual and automated biopsies. *Am Kidney Dis.* 1998; 32: 426-431.
39. Fraser IR, Fairley KF. Renal biopsy as an outpatient procedure. *Am J Kidney Dis.* 1995; 25: 876-878.
40. Waldo B, Korbet SM, Freimanis MG, et al. The value of postbiopsy ultrasound in predicting complications after percutaneous renal biopsy of native kidneys. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 2433-2439.
41. Bandari J, Fuller TW, Turner RM, et al. Renal biopsy for medical renal disease: indications and contraindications. *CanJ Urol* 2016; 23: 8121-8126.
42. Fisi V, Mazák I, Degrell P, et al. Histological Diagnosis Determines Complications of Percutaneous renal biopsy: A Single-Center Experience in 353 Patients. *Kidney Blood Press Res.* 2012. 35; 26-34.
43. Parrish AE. Complications of percutaneous renal biopsy: a review of 37 years experience. *Clin Nephrol* 1992; 38: 135-141.
44. Tabatabai S, Sperati CJ, Atta MG, et al. Predictors of complication after percutaneous ultrasound-guided kidney biopsy in HIV infected individuals: possible role of hepatitis C and HIV co-infection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1766-1773.

45. Altindal M, Yildirim T, Turkmen E, et al. Safety of Percutaneous Ultrasound-Guided Kidney Biopsy in Patients with AA Amyloidosis. *Nephron* 2015;131: 17–22.
46. Soares SM, Fervenza FC, Lager DJ, et al. Bleeding complications after transcutaneous kidney biopsy in patients with systemic amyloidosis: single-center experience in 101 patients. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52:1079-1083.
47. Ishikawa E, Nomura S, Hamaguchi T, et al. Ultrasonography as a predictor of overt bleeding after renal biopsy. *Clin Exp Nephrol.* 2009; 13:325-331.
48. Shidham GB, Siddiqi N, Beres JA , et al. Clinical risk factors associated with bleeding after native kidney biopsy. *Nephrology (Carlton).* 2005; 10:305-310.
49. Diaz-Buxo JA, Donadio JV. Complications of percutaneous renal biopsy: an analysis of 1,000 consecutive biopsies. *Clin Nephrol.* 1975; 4:223-227.
50. Kohli HS, Jairam A, Bhat A, et al. Safety of kidney biopsy in elderly: a prospective study. *Int Urol Nephrol.* 2006; 38:815-820.
51. Zhu MS, Chen JZ, Xu AP. Factors that can minimize bleeding complications after renal biopsy. *Int Urol Nephrol* (2014) 46:1969–1975.
52. Manno C, Bonifati C, Torres DD, et al. Desmopressin acetate in percutaneous ultrasound-guided kidney biopsy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57:850-855.
53. Arora K, Punia RS, D'Cruz S. Comparison of diagnostic quality of kidney biopsy obtained using 16g and 18g needles in patients with diffuse renal disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012; 23:88-92.

54. Chunduri S, Witthier WL, Korbet SM. Adequacy and Complication Rates with 14- vs. 16-gauge Automated Needles in Percutaneous Renal Biopsy of Native Kidneys. *Seminars in Dialysis*. 2015; 28: 11-14.
55. Nicholson ML, Wheatley TJ, Doughman TM, et al. A prospective randomized trial of three different sizes of core-cutting needle for renal transplant biopsy. *Kidney Int*. 2000; 58:390-395.
56. Esteve A. Ensayo clínico de la acción del 141-E sobre los tiempos de coagulación y sangría. *Med Clini (Barc)*. 1959; 33:249.
57. Canal P. Ensayo comparativo de la acción de la ciclonamina y un placebo. *An Hosp St Cruz San Pablo*. 1964; 24:253–257.
58. Garay RP, Chiavaroli C, Hannaert P. Therapeutic efficacy and mechanism of action of ethamsylate, a long-standing hemostatic agent. *Am J Ther* 2006 May 2006 30; 13 (3): 236-47.
59. Vinazzer H. Clinical and experimental studies on the action of ethamsylate on haemostasis and on platelet functions. *Thromb Res*. 1980; 19:783–791.
60. Ment LR, Stewart WB, Duncan CC. Beagle puppy model of intraventricular hemorrhage: ethamsylate studies. *Prostaglandins*. 1984; 27:245–256.
61. Kobrinsky NL, Israels ED, Bickis MG. Synergistic shortening of the bleeding time by desmopressin and ethamsylate in patients with various constitutional bleeding disorders. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1991; 13:437–441.
62. Jaff G. A double blind pilot study of Dicynone in the control of menorrhagia. *J Int Med Res*. 1973; 1:127–129.



63. Harrison RF, Campbell S. A double blind trial of ethamsylate in the treatment of primary and intrauterine device menorrhagia. *Lancet*. 1976; 2:283–285.
64. Kovacs L, Annus J. Effectiveness of ethamsylate in intrauterine device menorrhagia. *Gynecol Obstet Invest*. 1978; 9:161–165.
65. Levrier M, Auzerie J, Cozma G. Ethamsylate in mild dysfunctional uterine bleeding. French experience. 5<sup>th</sup> Congress of the European Society of Gynecology. 2003. Abstract 97.
66. Chamberlain G, Freeman R, Price F, et al. A comparative study of ethamsylate and mefenamic acid in dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991; 98: 707–711.
67. Morgan MEI, Benson JWT, Cooke RWI. Ethamsylate reduces the incidence of periventricular haemorrhage in very low birth-weight babies. *Lancet*. 1981; 830–831.
68. Benson JWT, Hayward C, Osborne JP, et al. Multicentre trial of ethamsylate for prevention of periventricular haemorrhage in very low birth-weight infants. *Lancet*. 1986; 1297–1300.
69. Chen JY. Ethamsylate in the prevention of periventricular intraventricular hemorrhage in premature infants. *J Formos Med Assoc*. 1993; 92:889–893.
70. The EC Ethamsylate Group. The EC randomized controlled trial of prophylactic ethamsylate for very preterm neonates: early mortality and morbidity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1994; 70: F201–F205.

71. Sanghvi KP, Merchant RH, Karnik A, et al. Role of ethamsylate in preventing periventricular-intraventricular hemorrhage in premature infants below 34 weeks of gestation. *Indian Pediatr.* 1999; 36:653–658.
72. De Reynier JP. L'influence de la premedication au Dicynone sur le volume de la perte de sang durant l'amygdalectomie. *Praxis.* 1965; 52:1594–1596.
73. Gray AJ, Triger DJ. Ethamsylate and blood loss during dissection tonsillectomy. *Br J Anaesth.* 1966; 38: 827–830.
74. Papatheodossiou N. A double blind clinical trial on Dycinone in tonsillectomies. *Med Hygiene.* 1973; 31: 1818–1819.
75. Verstraete M, Tyberghein J, De Greef Y, et al. Double blind trials with ethamsylate, batroxabin or tranexamic acid on blood loss after adenotonsillectomy. *Acta Clin Belg.* 1977; 32:136–141.
76. Arora YR, Manford MLM. Operative blood loss and the frequency of haemorrhage associated with adenotonsillectomy in children: a double-blind trial of ethamsylate. *Br J Anaesth.* 1979; 51:557–561.
77. Hypher T. Cyclonamine in cataract surgery. A clinical trial. *Br J Ophthal.* 1968; 52:375–382.
78. Clements DB. Ethamsylate (Dicynene) in cataract surgery. A double-blind clinical trial. *Trans Ophthal Soc UK.* 1974; 94:604–609.
79. Martin JP. Effect of ethamsylate on blood loss during cataract surgery. *Trans Ophthal Soc UK.* 1974; 94:610–613.
80. Lyth DR, BOOTH CM. Does ethamsylate reduce haemorrhage in transurethral prostatectomy? *Br J Urol.* 1990; 66: 631–634.

81. Molina SP, Aragón CM, Castillo HJ. Experiencia de cinco años con etamsilato en la resección transuretral de próstata. *Rev Mex Urol* 2008; 68:199-202.
82. Vere MF, Sellers SM, Joyce DN, et al. Use of ethamsylate in vaginal surgery and deep-vein thrombosis. *BMJ*. 1979; 2:528.
83. Smith GB, Eltringham RJ, Nightingale JJ. Ethamsylate in vaginal surgery under lumbar epidural anaesthesia. *Ann R Coll Surg Engl*. 1983; 65:103–104.
84. Davidovich IM, Sirotin BZ, Parshina TA. Effects of sodium, ethamsylate on anticoagulant and anti-aggregation activity of vascular endothelium in hemorrhagic fever patients with renal syndrome. *Ter Arkh*. 1999; 71: 49–53.
85. Navarrete GH, Mariscal RA, Arellano MJ, et al. Factores predictores asociados al desarrollo de hematoma en biopsia renal percutánea en el hospital general “Dr. miguel silva”. En: LXV Reunión Anual del Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas, TC90. Mérida, Yucatán, México; 7-10 de Diciembre del 2016.
86. Mannucci PM, Sirotin BZ, Parshina TA. Deamino-8-Darginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med* 1983; 308:8-12.
87. Bollée G, Martinez F, Moulin B, et al. Renal biopsy practice in France: results of a nationwide study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3579–3585.
88. Gesualdo L, Cormio L, Stallone G, et al. Percutaneous ultrasound-guided renal biopsy in supine antero-lateral position: a new approach for obese and non-obese patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23:971-976.
89. Delfanian K, Zawada ET. DDAVP associated hyponatremia. *S D J Med*. 2001; 54:255-256.

90. Mannucci PM, Lusher JM. Desmopressin and thrombosis. *Lancet*. 1989; 2:675-676.
91. Mejia VJ, Márquez MM, Córdova SB, et al. A simple risk score for prediction of hemorrhagic complications after a percutaneous renal biopsy. *Nephrology (Carlton)*. 2017 Ap 16. Doi: 10.1111/nep. 13055. [Epub ahead of print].

## 15. Anexos

### ANEXO 1 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha de la biopsia: \_\_\_\_\_ Num de paciente: \_\_\_\_\_ Num de biopsia: \_\_\_\_\_  
 Exp \_\_\_\_\_ Nombre: \_\_\_\_\_ Municipio \_\_\_\_\_  
 Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_  
 DM \_\_\_\_\_ HAS \_\_\_\_\_ LES \_\_\_\_\_ HD \_\_\_\_\_ Tipo de BR Injerto \_\_\_\_\_ Nativo \_\_\_\_\_  
 Indicación de biopsia: Sx. Nefrítico \_\_\_\_\_ Sx. Nefrótico \_\_\_\_\_ Lesión renal aguda \_\_\_\_\_  
 Hematuria glomerular \_\_\_\_\_ Proteinuria subnefrótica \_\_\_\_\_ Enfermedad renal crónica \_\_\_\_\_  
 Disfunción aguda del injerto \_\_\_\_\_ Biopsia protocolizada \_\_\_\_\_

		BASALES	A LAS 24 HORAS
Hemoglobina			
Plaquetas			
Leucocitos			
Neutrófilos			
Nitrógeno ureico			
Creatinina			
TP			
INR			
TPT			
Albumina			
PROTEINURIA		mg/dl	
Proteinuria/creatinuria		gr/gr	
Proteinuria 24 horas		gr/24hrs	
Hematuria glomerular			

Tamaño renal por ultrasonido		Hematoma	Si No
Corteza renal (en sitio de punción)		Hematoma sintomático	Si No
Ecogenicidad renal (iso, hiper, hipo)		Tamaño de hematoma inmediato	
Presencia de lobulaciones		Tamaño de hematoma a las 24 horas	
Relación corteza médula		Hematuria macroscópica	Si No
Distancia (piel-riñón)		Hematuria > 24 horas	Si No
Número de disparos		Necesidad de transfusión	Si No
Profundidad del disparo		Días de estancia hospitalaria	
Nausea		Drenaje de hematoma	Si No
Efecto adverso (cual)		Nefrectomía	Si No
		Fístula arterio-venosa	Si No

Diagnóstico histopatológico:

IFTA: \_\_\_\_\_ T0 \_\_\_\_\_ T1 \_\_\_\_\_ T2 \_\_\_\_\_ T3 \_\_\_\_\_  
 Grupo \_\_\_\_\_

## ANEXO 2

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Lugar \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación con el siguiente título: **EFICACIA DEL ETAMSILATO EN BIOPSIA RENAL PERCUTANEA GUIADA POR ULTRASONIDO PARA DISMINUIR LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS**. Realizado por la residente de Nefrología Dr. Héctor Antonio Navarrete Gámez.

Este proyecto de investigación se realizará bajo las normas que rige la investigación clínica en el Estado en base a la Ley General de Salud, las buenas prácticas clínicas, la Declaración de Helsinki en la cual se establece que “cuando un médico proporcione una asistencia médica que pudiera tener un efecto de debilitamiento del estado físico y mental del paciente el médico deberá actuar únicamente en interés del paciente”, entre otros, con la aprobación del Comité de Investigación y de Ética de esta institución. DECLARO que he comprendido adecuadamente la información que contiene este documento, que firmo el consentimiento para la realización del procedimiento que se describe en el mismo.

Y se me ha explicado que el fármaco no son dañinos para mí, también los posibles efectos secundarios como: dolor en boca del estómago, náusea, cefalea, erupción cutánea. Además se me ha informado de las ventajas que tiene este medicamento que incluye menor sangrado en las biopsias renales, que no conoceré si el fármaco que se aplica a mí es placebo o el que contiene la sustancia activa etamsilato. El investigador principal se ha comprometido a darme la información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo cuando sea beneficioso para mi tratamiento, así como responder a cualquier pregunta y duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo de este hospital. También se me ha asegurado que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme información actualizada que se obtenga del estudio, aunque esta pueda hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

---

Nombre y firma del paciente

---

Testigo

---

Testigo

### ANEXO 3



## MANTENIMIENTO INTEGRAL HOSPITALARIO S.A. DE C.V.

R.F.C MIH120120MI9  
24 de Mayo del 2016, Irapuato, Guanajuato.

Dr. Héctor Antonio Navarrete Gámez

En respuesta a su solicitud recibida el día 02 de Mayo del 2016, en la cual se nos solicita apoyo económico para el proyecto de investigación clínica con el nombre: "EFICACIA DEL ETAMSILATO PARA DISMINUIR LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS POST-BIOPSIA RENAL PERCUTANEA GUIADA POR ULTRASONIDO".

Nuestra empresa como parte de su programa de apoyo social ha decidido brindar el apoyo en forma de material para su proyecto, se ayudará con 276 ampolletas (69 cajas) del fármaco Dicynone "etamsilato 250mg/2ml".

Esperando que esta aportación sea de gran ayuda para su proyecto de investigación y que se obtengan buenos resultados para los pacientes que lo requieran.

ATENTAMENTE



Ing. Jesús Humberto Gámez Calderas

GERENTE GENERAL

AVENIDA PROLONGACIÓN ÁLVARO OBREGÓN No.1010 ZONA CENTRO C.P. 36500 IRAPUATO, GTO.  
Tel-fax. 462 4 75 30  
E-mail: mttointegral.hospitalario@hotmail.com