

Tratamiento con ácido tranexámico de la hematuria incoercible en la poliquistosis renal autosómica dominante

Ramón Peces¹, Ana Aguilar¹, Cristina Vega¹, Emilio Cuesta², Carlos Peces³, Rafael Selgas¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid

² Servicio de Radiología. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid

³ Área de Tecnología de la Información. SESCAM. Toledo

Nefrología 2012;32(2):160-5

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Dec.11210

RESUMEN

Antecedentes: En la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD), la hematuria macroscópica por la rotura de quistes renales es una manifestación habitual, que puede ser espontánea o el resultado de un traumatismo, cálculos renales, un tumor o una infección. El sangrado del quiste puede verse prolongado por la activación local de la fibrinólisis por uroquinasa. El manejo de la hematuria, en la mayoría de los pacientes con PQRAD, suele ser conservador con reposo, transfusiones, corrección de las coagulopatías, uso de desmopresina y agentes estimulantes de la eritropoyesis. En algunos casos de hematuria incoercible, puede ser necesaria la embolización y hasta la nefrectomía. Otras modalidades terapéuticas han tratado de evitar la hospitalización prolongada y la nefrectomía, intentando preservar la función renal con la administración de agentes antifibrinolíticos. **Objetivo:** El objetivo del estudio fue analizar, de forma prospectiva, la respuesta a la administración de ácido tranexámico en pacientes con PQRAD y con hematuria masiva incoercible o que no cede con tratamiento convencional. **Resultados:** Se evaluó su acción sobre la función renal, así como el desarrollo de efectos secundarios. Un total de ocho pacientes recibieron ácido tranexámico por vía oral o i.v., durante de 2 a 5 días, y en todos los casos la hematuria cedió de forma inmediata o en el plazo de pocos días, manteniendo estables los niveles de hemoglobina y de función renal. No se observaron complicaciones tromboembólicas o de otro tipo. En esta serie de casos, que hasta ahora es el mayor estudio prospectivo que se ha comunicado y el único que incluye diferentes grados de función renal, el ácido tranexámico

se confirma como una herramienta prometedora para tratar la hematuria debida a hemorragia quística en la PQRAD. **Conclusiones:** El ácido tranexámico puede utilizarse de forma segura para el tratamiento de la hematuria sin respuesta a la terapia convencional en la PQRAD. El tratamiento resultó eficaz, tanto en los pacientes con función renal conservada como en aquéllos con insuficiencia renal crónica. El fármaco puede administrarse por vía oral o i.v., siendo necesario ajustar las dosis según el grado de función renal. La terapia con ácido tranexámico puede preservar la función renal directamente, al parar y espaciar los episodios acumulativos de hematuria, o indirectamente, evitando la embolización y la nefrectomía. Es necesario realizar estudios prospectivos controlados y aleatorizados para obtener conclusiones más definitivas.

Palabras clave: Ácido tranexámico. Antifibrinolítico. Función renal. Hematuria. Hemorragia quística. PQRAD.

Medical therapy with tranexamic acid in autosomal dominant polycystic kidney disease patients with severe haematuria

ABSTRACT

Background: Gross haematuria is a common manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). It can be spontaneous or can result from trauma, renal calculi, tumour, or infection. Spontaneous cyst bleeding is important to consider in this particular group of patients, since it can be prolonged by local activation of fibrinolysis by urokinase. The management of haematuria in ADPKD is usually conservative, including bed rest, blood transfusion, correction of

Correspondencia: Ramón Peces

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid.

cpeces@varnetmail.com

coagulopathies, and use of DDAVP, and erythropoietin stimulating agents. In some patients, the management of gross or life-threatening haematuria may require embolization and/or nephrectomy. Nonetheless, other modalities have been tried to avoid prolonged hospitalization and nephrectomy and to preserve kidney function. These include the use of anti-fibrinolytics. Tranexamic acid was recently suggested as a tool to treat gross haematuria in ADPKD, in single isolated cases. **Objective:** The aim of this study was to evaluate prospectively the response to tranexamic acid administration in a group of 8 patients with ADPKD and gross haematuria unresponsive to conventional treatment. **Results:** The massive bleeding promptly stopped within 2 to 5 days in all patients. The haemoglobin level and renal function subsequently stabilized. There were not side effects including thromboembolic events. In this case series, the largest prospective one study so far published and the only one including different degrees of renal function, tranexamic acid is confirmed as a promising tool for treating haematuria due to intracystic bleeding in ADPKD. **Conclusions:** In summary, tranexamic acid can be used safely in some ADPKD patients with chronic renal impairment or preserved renal function to treat severe haematuria poorly responsive to conventional therapy. Tranexamic acid can be administered orally or IV; and dose adjustment for renal impairment is important. Tranexamic acid therapy may preserve renal function in ADPKD, directly, by stopping haematuria episodes, or indirectly, by avoidance of embolization and/or nephrectomy. The major limitation of this study is the small sample size and the lack of an untreated control group. We suggest a prospective, randomized controlled study to confirm the efficacy of this treatment, its long-term safety, and the optimal dosage. Further larger and multicenter studies are needed to evaluate the cost-benefit ratio and the limits of this therapy in the clinical setting.

Keywords: Tranexamic acid. Antifibrinolytic. Renal function. Haematuria. Cyst bleeding. ADPKD.

INTRODUCCIÓN

La hematuria es un problema frecuente en la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD), puesto que más del 60% de los pacientes experimentan al menos un episodio de hematuria macroscópica¹⁻⁴. Estos episodios habitualmente se controlan con tratamiento médico conservador y raramente necesitan intervención quirúrgica. Aunque autolimitados, los episodios acumulativos de hematuria macroscópica pueden tener un impacto desfavorable sobre la función renal a largo plazo^{3,4}. Por otra parte, con la extensión del uso de las técnicas de imagen, como la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC), pueden observarse hemorragias intraquísticas que en mu-

chos casos habían pasado totalmente desapercibidas. Estos hechos tienen gran importancia, ya que se conoce que los pacientes con PQRAD que presentan frecuentes episodios de hematuria o evidencias de hemorragias intraquísticas tienen una evolución más rápida hacia la insuficiencia renal crónica (IRC)^{5,6}. El tratamiento conservador de la hematuria en la PQRAD consiste en reposo en cama, transfusiones de sangre, líquidos i.v., corrección de las coagulopatías, utilización de vasopresina y factores estimulantes de la eritropoyesis. En la actualidad, en las hematurias incoercibles, aparte de intervenciones invasivas como la embolización o la nefrectomía, no se dispone de tratamiento médico eficaz para estos pacientes⁷. No obstante, para evitar la hospitalización prolongada, para preservar la función renal y, en algunas ocasiones, evitar la embolización y la nefrectomía, se han ensayado otras modalidades terapéuticas. Éstas incluyen el empleo de agentes antifibrinolíticos, tales como la aprotinina y el ácido épsilon aminocaproico⁸, y más recientemente el ácido tranexámico^{9,10}.

El ácido tranexámico es un análogo sintético de lisina que tiene fuerte actividad antifibrinolítica y se utiliza habitualmente en el tratamiento de diversas alteraciones que predisponen al sangrado, incluida la IRC¹¹⁻¹⁶. En varios estudios se ha demostrado que reduce la pérdida de sangre en las pacientes con menorragia primaria, y en sujetos sometidos a *by-pass* cardiopulmonar, prostatectomía, sustitución de cadera y trasplante hepático¹⁷. Sin embargo, no se ha establecido el efecto de las dosis bajas de ácido tranexámico en el control del sangrado quístico y en la función renal, en pacientes con PQRAD que presentan función renal relativamente conservada o cierto grado de IRC. Además, debido a que la hiperfibrinólisis sistémica y local puede jugar un papel en el sangrado quístico de la PQRAD¹³, se administró ácido tranexámico a una serie de pacientes, con distinto grado de función renal, que presentaron hematuria incoercible que no respondió al tratamiento convencional.

PACIENTES Y RESULTADOS

Se trata de un estudio observacional. Entre 2009-2011, ocho pacientes con PQRAD (5 hombres y 3 mujeres, edad 23-51 años), que acudieron a consultar o fueron remitidos por hematuria incoercible con la sospecha de hemorragia quística, recibieron tratamiento con ácido tranexámico (Amchafibrin®, Rottapharm, España). En todos los casos se utilizaron ultrasonografía (US), TC y/o RM para el diagnóstico y el seguimiento. Se revisaron las historias clínicas y las exploraciones de imagen realizadas para detectar el origen de las hemorragias quísticas. En todos ellos, el volumen renal total medido por segmentación manual estaba muy aumentado y las imágenes de RM y/o TC mostraron numerosos quistes con signos de hemorragia intraquística. En el Caso 4, se ensayó un tratamiento inicial con cuatro dosis de factor VII recombinante (Novoseven®, Novo Nordisk, España), resultando ineficaz. El Caso 5 estaba diagnosticado también de hemoglobina con

rasgo falciforme y tenía una historia de hematuria recurrente. Tres de los ocho pacientes fueron tratados con ácido tranexámico por vía i.v., líquidos, analgésicos y transfusiones. Tras el cese de la hematuria y la estabilización de los niveles de hemoglobina, fueron dados de alta en uno o dos días. Los otros cinco pacientes recibieron tratamiento ambulatorio con ácido tranexámico por vía oral. En todos los casos la hematuria cedió de forma inmediata o en el plazo de pocos días, manteniendo estables los niveles de hemoglobina y de función renal. No se observaron complicaciones tromboembólicas o de otro tipo. No se produjeron nuevos episodios de hematuria en los tres meses siguientes al alta.

En la tabla 1 se resumen los datos clínicos y evolutivos de los ocho pacientes tratados con ácido tranexámico. En la figura 1 se muestra un ejemplo de quistes renales con signos de hemorragia intraquistica.

DISCUSIÓN

En la PQRAD, la hematuria macroscópica derivada de la rotura de quistes renales es una manifestación habitual. Así, la hematuria es el signo de presentación en el 35% de los casos, y en el 60% de los pacientes se observa hematuria macroscópica o microscópica¹⁻⁶. El riesgo de hematuria parece asociar-

se con la presencia de hipertensión arterial y con el aumento del tamaño de los quistes. Si bien la mayoría de los pacientes refieren posibles causas precipitantes, como traumatismos y ejercicios violentos, no se ha demostrado de forma inequívoca una asociación precisa. Aunque los riñones poliquísticos son poco susceptibles al daño traumático, un traumatismo ligero¹⁸⁻²⁰ puede conducir a hemorragia intrarrenal o a sangrado en el espacio retroperitoneal, acompañándose de dolor intenso, que a menudo requiere el uso de narcóticos para su alivio^{21,22}. Los quistes se asocian con excesiva angiogénesis, evidenciada por vasos frágiles que se extienden a través de sus paredes distendidas^{23,24}. Estos vasos presentan varias malformaciones, como aneurismas y formas espirales. Cuando son traumatizados, o bien espontáneamente, estos vasos pueden perder sangre al interior del quiste, dando lugar a que éste se expanda rápidamente y provoque un dolor intenso. Si el sangrado continúa, el quiste puede romperse en el sistema colector y causar hematuria macroscópica. Alternativamente, el quiste puede romperse en el compartimento subcapsular y de forma eventual disecar a través de la cápsula renal, ocupando el espacio retroperitoneal. En el sangrado masivo, la sangre puede alcanzar la piel que cubre el flanco y el abdomen, donde se reconoce como equimosis subcutánea (signo de Gray-Turner). Las hemorragias intraquisticas en el riñón pueden diagnosticarse utilizando la US, la TC o la RM, sin embargo, el diagnóstico es difícil cuando existe una hemorragia persis-

Tabla 1. Datos clínicos de los pacientes con PQRAD antes y después del tratamiento con ácido tranexámico

Caso	Edad/sexo	Cr pre mg/dl	MDRD pre ml/min/1,73 m ²	Cr post mg/dl	MDRD post ml/min/1,73 m ²	VRT ml	AT dosis	AT duración
1	36/V	3,08	17,2	2,53	21,5	2469	0,5 g/8 h oral	5 días
2	42/M	0,90	68	0,82	71,5	1909	0,5 g/8 h oral	3 días
3	29/M	1,65	39	1,69	38	1170	0,5 g/6 h oral	3 días
4	42/V	5,40	10	4,80	13	1026 ^a	1 g/8 h i.v.	2 días
5	38/M	4,40	15	4,30	15	4824	1 g/8 h i.v.	4 días
6	51/V	1,31	61,5	1,15	65,1	^b	0,5 g/8 h i.v.	4 días
7	44/V	1,16	66,6	1,22	64,9	1358	0,5 g/6 h oral	4 días
8	23/V	0,91	101,6	0,90	104,3	1043	0,5 g/6 h oral	5 días

^a Riñón único; ^b Enormes riñones poliquísticos sin función (Tx renal funcionante).

AT: ácido tranexámico; Cr: creatinina; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; PQRAD: poliquistosis renal autosómica dominante; VRT: volumen renal total.

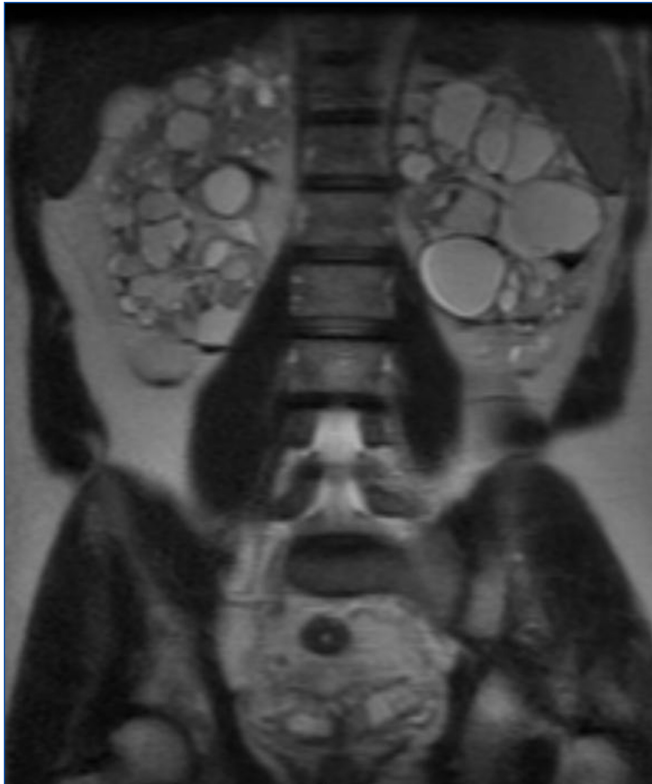


Figura 1. Resonancia magnética del Caso 6 mostrando numerosos quistes renales con signos de sangrado intraquístico y niveles líquido-líquido.

tente si la misma es extremadamente pequeña. Por otra parte, la tomografía por emisión de positrones-TC permite diferenciar las hemorragias de las infecciones quísticas²⁵⁻²⁷. Así, las evidencias de los estudios con TC indican que la hemorragia intraquística, manifestada como quiste subcapsular «hiperdenso», ocurre en > 90% de aquellos pacientes con PQRAD^{28,29}. Con frecuencia, docenas de quistes superficiales llevan la marca del sangrado intraquístico. La inspección directa de los quistes «hiperdenso» ha revelado que están llenos de detritos celulares, derivados de la destrucción de productos de la sangre.

Los pacientes con una historia de hemorragia renal, evidenciada por episodios repetidos de hematuria macroscópica, tienen los riñones mayores¹⁻⁶ y progresan más rápidamente hacia la insuficiencia renal que aquellos sin esta historia. En un estudio retrospectivo, Gabow et al.^{1,2} encontraron que los atletas varones que tenían PQRAD y participaron en deportes de contacto tenían más episodios hematóxicos y desarrollaron insuficiencia renal más pronto que aquellos que no participaron. Por lo tanto, se puede afirmar que la hemorragia renal causada por rotura de quistes puede ocurrir a cualquier edad y disminuye la calidad de vida del paciente. Además, la hemorragia se asocia con riñones de mayor tamaño y con pérdida acelerada de la función renal. Actualmente, aparte del tratamiento conservador y la utili-

zación de intervenciones invasivas como la embolización y/o la nefrectomía, no se dispone de tratamiento médico para los pacientes con PQRAD con hemorragia severa incoercible de los riñones poliquísticos.

El ácido tranexámico (ácido 4-(aminomethyl)cyclohexanecarboxylic) se utiliza habitualmente en el tratamiento de diversas alteraciones que predisponen al sangrado¹¹⁻¹⁶. Es un análogo sintético de lisina que tiene fuerte actividad antifibrinolítica. El plasminógeno se une a la fibrina para formar plasmina, que degrada la fibrina en productos de degradación de la fibrina. El ácido tranexámico bloquea el sitio de unión de la lisina en el plasminógeno y previene la interacción con la fibrina. Es de 7 a 10 veces más potente que el ácido épsilon aminocaproico en la inhibición de la fibrinólisis. Algunos ensayos clínicos han demostrado que reduce la pérdida de sangre en las pacientes con menorragia primaria y en los sometidos a *bypass* cardiopulmonar, prostatectomía, recambio de cadera y trasplante hepático¹⁷. Recientemente, se ha comunicado también su eficacia en el tratamiento de la hematuria en pacientes con enfermedad de células falciformes³⁰. El ácido tranexámico, por lo general, es bien tolerado. Aunque se han comunicado algunos casos de necrosis cortical renal^{31,32}, sus efectos colaterales son principalmente gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Sólo en un caso se ha comunicado el desarrollo de mioclonías y encefalopatía, que fue achacado a sobredosis del fármaco³³. El ácido tranexámico es excretado por filtración glomerular, por lo que se acumula en presencia de una reducción de la función renal, y en los pacientes con IRC se requiere ajuste de las dosis. Por otra parte, no se ha estudiado la eficacia de la hemodiálisis en la eliminación del fármaco^{15,16}. La dosis habitual es de 10 mg/kg, 3 o 4 veces al día. Sin embargo, Anderson et al.³⁴ han recomendado una reducción de la dosis en los pacientes con deterioro de la función renal. Así, con creatinina sérica de 120-250 $\mu\text{mol/l}$ (1,36-2,83 mg/dl), 10 mg/kg i.v. dos veces al día; con creatinina sérica de 250-500 $\mu\text{mol/l}$ (2,83-5,66 mg/dl), 10 mg/kg i.v. una vez al día; con creatinina sérica $\geq 500 \mu\text{mol/l}$ (5,66 mg/dl), 10 mg/kg i.v. cada 48 horas. En los pacientes en diálisis con hemorragias del tracto digestivo superior, se han utilizado con éxito dosis similares¹⁶.

Las opciones terapéuticas para controlar la hemorragia severa de los riñones poliquísticos son limitadas³⁵⁻³⁹. Hasta donde conocemos, sólo se han comunicado dos estudios de tratamiento con ácido tranexámico de la hematuria por sangrado quístico en la PQRAD y ambos fueron casos aislados^{9,10}. En uno de los casos, la dosis inicial fue de 20 mg/kg i.v., prolongándose en el tiempo por vía oral⁹. En el otro caso, tratado en varias ocasiones con ácido tranexámico, la dosis osciló entre 15 mg/kg tres veces al día por vía i.v. a 10 mg/kg una vez al día por vía oral¹⁰. La duración del tratamiento también varió de tres a cinco días en uno y varias semanas en el otro. Los resultados del presente estudio, aunque preliminares, sugieren que en los casos más graves de hemorragia incontrolada parece razonable ensayar un tratamiento antifibrinolítico con

ácido tranexámico. Nuestros pacientes recibieron dosis en un rango que osciló entre 15 mg/kg tres veces al día i.v. a 10 mg/kg tres veces al día por vía oral, con una duración de 2 a 5 días, y todas fueron igualmente efectivas. En ningún caso se observaron efectos secundarios. No obstante, la recomendación es utilizar el ácido tranexámico oral o i.v. a la dosis más baja posible que sea efectiva, durante la duración más corta, para reducir el riesgo de efectos adversos. Para nuestros pacientes, esta dosis fue 10 mg/kg tres veces al día por vía oral durante 3-4 días. Es posible que la terapia de menos de tres días de duración pueda ser tan efectiva, pero esta pauta no ha sido examinada. Por último, el empleo precoz de ácido tranexámico a domicilio por los pacientes con PQRAD y hematuria recurrente podría ser muy coste-efectivo si así pudiera evitarse la hospitalización. Las principales limitaciones del estudio son que el número de pacientes es pequeño y que no hay un grupo control sin tratamiento.

En resumen, el ácido tranexámico puede utilizarse con seguridad en pacientes seleccionados con PQRAD que presenten hematuria importante o incoercible, que no respondan al tratamiento convencional. El fármaco puede administrarse por vía oral o i.v., siendo necesario el ajuste de la dosis en el caso de presentar insuficiencia renal. El tratamiento con ácido tranexámico en la PQRAD puede preservar la función renal, de un modo directo, al parar el sangrado quístico y disminuir la frecuencia de los episodios de hematuria, o indirecto, al evitar la embolización y/o la nefrectomía.

Agradecimientos

Este estudio se llevó a cabo, en parte, con una ayuda del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación (EC08/00236) y el Programa Intensificación Actividad Investigadora (IdiPAZ y Agencia Laín-Entralgo/CM) a R.P.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gabow PA, Duley I, Johnson AM. Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1992;20:140-3.
2. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992;41:1311-9.
3. Johnson AM, Gabow PA. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1560-67.

4. Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:148-57.
5. Masoumi A, Reed-Gitomer B, Kelleher C, Bekheirnia MR, Schrier RW. Developments in the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:393-407.
6. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, CRISP Investigators. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;354:2122-30.
7. Ubara Y. New therapeutic option for autosomal dominant polycystic kidney disease patients with enlarged kidney and liver. *Ther Apher Dial* 2006;10:333-41.
8. Zwettler U, Zeier M, Andrassy K, Geberth S, Rambauser M. Treatment of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease with aprotinin and desmopressin acetate. *Nephron* 1992;60:374.
9. Vujkovic B, Sabovic M. A successful treatment of life-threatening bleeding from polycystic kidneys with antifibrinolytic agent tranexamic acid. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:589-91.
10. Alameel T, West M. Tranexamic acid treatment of life-threatening hematuria in polycystic kidney disease. *Int J Nephrol* 2011;203579. Epub 2011 Jun 1.
11. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999;57:1005-32.
12. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998;339:245-53.
13. Mezzano D, Panes O, Muñoz B, Pais E, Tagle R, González F, et al. Tranexamic acid inhibits fibrinolysis, shortens the bleeding time and improves platelet function in patients with chronic renal failure. *Thromb Haemost* 1999;82:1250-4.
14. Downey P, Tagle R, Pereira J, Mezzano D. Tranexamic acid and uremic bleeding: evidence-based treatment recommendations. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:E2.
15. Sabovic M, Zupan IP, Salobir B, Zupan I, Cernelc P, Lavre J, et al. The effect of long-term, low-dose tranexamic acid treatment on platelet dysfunction and haemoglobin levels in haemodialysis patients. *Thromb Haemost* 2005;94:1245-50.
16. Sabovic M, Lavre J, Vujkovic B. Tranexamic acid is beneficial as adjunctive therapy in treating major upper gastrointestinal bleeding in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1388-91.
17. Rannikko A, Petas A, Taari K. Tranexamic acid in control of primary hemorrhage during transurethral prostatectomy. *Urology* 2004;64:955-8.
18. Leslie CL, Simon BJ, Lee KF, Emhoff TA, Munshi IA. Bilateral rupture of multicystic kidneys after blunt abdominal trauma. *J Trauma* 2000;48:336-7.
19. Mufarrij AJ, Hitti E. Acute cystic rupture and hemorrhagic shock after a vigorous massage chair session in a patient with polycystic kidney disease. *Am J Med Sci* 2011;342:76-8.
20. Reay EK, McEleny K, McDonald S, Thorpe AC. Blunt renal trauma in adult polycystic kidney disease and the use of nephron sparing selective arterial embolization. *J Trauma* 2009;66:564-6.
21. Bajwa ZH, Gupta S, Warfield CA, Steinman TI. Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2001;60:1631-44.
22. Bajwa ZH, Sial KA, Malik AB, Steinman TI. Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2004;66:1561-9.

23. Bello-Reuss E, Holubec K, Rajaraman S. Angiogenesis in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2001;60:37-45.
24. Wei W, Popov V, Walocha JA, Wen J, Bello-Reuss E. Evidence of angiogenesis and microvascular regression in autosomal-dominant polycystic kidney disease kidneys: a corrosion cast study. *Kidney Int* 2006;70:1261-8.
25. Chen JH, Wu ST, Wu CC. Autosomal dominant polycystic kidney disease with cystic haemorrhage and infection. *Acta Clin Belg* 2010;65:446-7.
26. Piccoli GB, Arena V, Consiglio V, Deagostini MC, Pelosi E, Douroukas A, et al. Positron emission tomography in the diagnostic pathway for intracystic infection in ADPKD and "cystic" kidneys. A case series. *BMC Nephrol* 2011;12:48.
27. Jouret F, Lhommel R, Beguin C, Devuyt O, Pirson Y, Hassoun Z, et al. Positron-emission computed tomography in cyst infection diagnosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1644-50.
28. Levine E, Grantham JJ. High-density renal cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease demonstrated by CT. *Radiology* 1985;154:477-82.
29. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993;329:332-42.
30. Davis NF, McGuire BB, Lawlor L, O'Gorman P, O'Malley KJ, Fitzpatrick JM. Oral tranexamic acid as a novel treatment option for persistent haematuria in patients with sickle cell disease. *Ann Hematol* 2010;89:1179-80.
31. Koo JR, Lee YK, Kim YS, Cho WY, Kim HK, Won NH. Acute renal cortical necrosis caused by an antifibrinolytic drug (tranexamic acid). *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:750-2.
32. Odabas AR, Cetinkaya R, Selçuk Y, Kaya H, Coflkun U. Tranexamic acid-induced acute renal cortical necrosis in a patient with haemophilia A. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:189-90.
33. Hui AC, Wong TY, Chow KM, Szeto CC. Multifocal myoclonus secondary to tranexamic acid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:547.
34. Andersson L, Eriksson O, Hedlund PO, Kjellman H, Lindqvist B. Special considerations with regard to the dosage of tranexamic acid in patients with chronic renal diseases. *Urol Research* 1978;6:83-8.
35. Peces R, Peces C, Cuesta-López E, Vega-Cabrera C, Azorín S, Pérez-Dueñas V, et al. Co-inheritance of autosomal dominant polycystic kidney disease and sickle cell trait in African-americans. *Nefrologia* 2011;31:162-8.
36. Peces R, Peces C, Pérez-Dueñas V, Cuesta-López E, Azorín S, Selgas R. Rapamycin reduces kidney volume and delays the loss of renal function in a patient with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2009;2:133-5.
37. Peces R, Peces C, Cuesta-López E, Pérez-Dueñas V, Vega-Cabrera C, Azorín S, et al. Low-dose rapamycin reduces kidney volume angiomyolipomas and prevents the loss of renal function in a patient with tuberous sclerosis complex. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3787-91.
38. Reay EK, McEleny K, McDonald S, Thorpe AC. Blunt renal trauma in adult polycystic kidney disease and the use of nephron sparing selective arterial embolization. *J Trauma* 2009;66:564-6.
39. Bae KT, Grantham JJ. Imaging for the prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:96-106.