

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2020/2021

Joana Alexandra Conde Gonçalves
Efeitos da aspirina nas complicações
hemorrágicas da biópsia renal – uma
revisão sistemática / Effects of aspirin on
kidney biopsy bleeding complications – a
systematic review

Março, 2021

FMUP

Joana Alexandra Conde Gonçalves
Efeitos da aspirina nas complicações
hemorrágicas da biópsia renal – uma
revisão sistemática/ Effects of aspirin on
kidney biopsy bleeding complications – a
systematic review

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Nefrologia

Tipologia: Dissertação

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Doutor Luís Coentrão

E sob a Coorientação de:

Dr. Miguel Relvas

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

NEFROLOGÍA

Março, 2021

Eu, Joana Alexandra Corde Gonçalves, abaixo assinado, nº mecanográfico 201505983, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 17/03/2021

Assinatura conforme cartão de identificação:

Joana Alexandra Corde Gonçalves

NOME

Joana Alexandra Conde Gonçalves

NÚMERO DE ESTUDANTE

201505983

E-MAIL

jamcondgoncalves@fotmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Ciências médicas e da saúde - Medicina clínica - Nefrologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Effects of aspirin on kidney biopsy bleeding complications - a systematic review

ORIENTADOR

Luis Alexandre do Castelo Silva Coentão

COORDINADOR (se aplicável)

Miguel Lopes Rebelas do Carvalho

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	☒
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TRABALHO (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	☐
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TRABALHO.	☐

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 17/03/2021

Assinatura conforme cartão de identificação: Joana Alexandra Conde Gonçalves

A minha família

Title: Effects of aspirin on kidney biopsy bleeding complications – a systematic review

Running title: Aspirin use in kidney biopsy

Joana AC Gonçalves¹, Luís ACS Coentrão MD PhD², Miguel Relvas MD²

¹FMUP – Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

²Nephrology Department, Hospital São João, Faculty of Medicina, University of Porto, Porto, Portugal

Corresponding author:

Joana AC Gonçalves, Faculty of Medicine, University of Porto, Alameda Professor
Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

E-mail address: joanacondegoncalves@hotmail.com

The authors declare that:

- 1) They participated in the design and extraction, analysis and interpretation of the results of this study;
- 2) They participated in the writing and intellectual revision of the content of this study;
- 3) They approved the final version of the study which is attached to this statement;
- 4) They approved its submission for publication in NEFROLOGÍA;
- 5) The sources of funding are expressly stated in this study (especially those that could raise a conflict of interests);
- 6) The identities mentioned in the acknowledgments have given their approval for it;
- 7) This article has not been published in any other journal or sent for publication simultaneously;
- 8) The intellectual property of this study is transferred to NEFROLOGÍA, as well as the right to allow the reproduction of data or illustrations in other publications;
- 9) Each signatory is responsible for the content of the text.

Abstract

Background: Kidney biopsies play a crucial role in diagnosing many renal conditions in native and transplanted kidneys. Despite considered safe procedures, the risk of bleeding is one of the main concerns - the use of antiaggregants can add to this risk. Due to aspirins' widespread use, the authors aimed to establish the best pre-procedural strategy regarding its cessation in patients proposed for kidney biopsy.

Methods: The authors conducted a systematic review according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. Two electronic databases were used (MEDLINE and SCOPUS). The defined search criteria were coded into queries specific to each database. Due to significant heterogeneity in methodology, participant selection, and reported outcome measures, results were presented qualitatively.

Results: Ten studies were selected, including 21624 biopsies in total. One study reviewing allograft kidney biopsies suggested high-dose aspirin within three days of the biopsy was associated with an increased risk of bleeding, and another reported higher bleeding rates in aspirin-treated patients. One study pertaining to native kidney biopsies described a higher risk of minor bleeding complications in patients under concurrent aspirin use. None of the other selected articles found an association between aspirin exposure and bleeding risk.

Conclusion: This systematic review suggests that aspirin therapy is not associated with renal biopsy major bleeding complications or related death. In patients with high cardiovascular risk, in whom the risks of suspending aspirin therapy outweigh the bleeding risk, a kidney biopsy may still be performed relatively safely.

Key-words: aspirin, bleeding, image-guided biopsy, kidney, percutaneous biopsy

Introduction

Before *Iversen* and *Brun*'s initial description of the kidney biopsy in the 1950s⁽¹⁾, clinical and analytical findings were the basis for diagnosing renal diseases⁽²⁾. Nowadays, kidney biopsy is performed in both native and transplanted kidneys, playing a crucial role in diagnosing many primary and secondary renal conditions^(3, 4).

Early on, operators would occasionally resort to exams such as abdominal x-ray or pyelography to localize the kidney before advancing with the procedure⁽²⁾. Presently, other imaging modalities are preferred, namely ultrasound (the current gold standard) or computed tomography (useful in particular circumstances where ultrasound guidance is limited – for example, obese patients, cystic kidneys, horseshoe kidneys)^(1, 5, 6). Together with image-guidance, automated biopsy devices have improved the diagnostic yield of the procedure while simultaneously minimizing associated complications resulting in a better safety profile^(1, 3, 4, 7, 8). In most patients, biopsy operators generally opt for a percutaneous approach. Native kidney biopsies are typically performed with the patient in prone position, however this is occasionally unfeasible due to extreme obesity and respiratory difficulties. Supine antero-lateral positioning is a potential alternative in these cases, with studies suggesting superior patient comfort and tolerance with similar post-biopsy pain, diagnostic yield and bleeding complication rates^(9, 10). Other techniques – such as transjugular, laparoscopic, and open biopsies – may also prove beneficial in select circumstances including simultaneous liver and kidney biopsies, morbidly obese patients, coagulopathy, suboptimal echographic visualization of the kidney, abnormal kidney location, solitary kidneys, rapidly progressive glomerulonephritis, etc.^(1, 5)

Although renal biopsies are generally considered safe^(3, 6, 8), as with other invasive procedures, there is always a risk for complications that vary in frequency and severity (bleeding, infection, pain, kidney loss, or even death)⁽¹¹⁾. Hemorrhagic complications require appropriate management as they are frequently responsible for lengthier hospital stays and increased treatment costs⁽⁸⁾. A recent systematic review and meta-analysis by Poggio et al. described the incidence of bleeding complications after native kidney biopsies: 0,3% required interventional procedures, 1,6% required transfusional support; 3,5% presented gross hematuria and 11% developed peri-nephric hematomas⁽¹²⁾. By definition, a major hemorrhagic complication requires either interventional therapy, transfusional support, or results in death – its incidence ranges from 0,24% to 6,6% according to different series^(2, 4, 8, 11, 13-25).

Anticoagulants and antiplatelet drugs constitute potential risk factors for hemorrhagic complications. Aspirin is one of the most widely used antiaggregants worldwide and has historically been considered a contraindication for percutaneous renal biopsy. Approximately 40.000 tonnes of aspirin are produced annually around the world⁽²⁶⁾. In 2017, close to 30 million adults aged 40 years or older used aspirin daily for

primary prevention of cardiovascular disease in the United States alone⁽²⁷⁾. In another study, 71% of all patients with a history of atherosclerotic cardiovascular disease took aspirin regularly for secondary prevention⁽²⁸⁾. As such, aspirin use is a common issue in patients proposed for kidney biopsy, and determining whether and when to stop this drug before a biopsy assumes extreme relevance.

The Society of Interventional Radiology (SIR) states renal biopsies are procedures associated with significant hemorrhagic risk, with blood losses occasionally challenging to detect and control⁽²⁹⁾. As aspirin use accentuates this risk, SIR's recommendation is to withhold the drug for at least five days before the biopsy⁽²⁹⁾. However, there is no clear consensus regarding this strategy. The Canadian Cardiovascular Society recommends ceasing aspirin 7-10 days before the intervention⁽³⁰⁾. The American College of Chest Physicians (ACCP) suggests different approaches according to the patient's cardiovascular risk. In moderate to high-risk patients, the ACCP recommends maintaining aspirin therapy; in low-risk patients, the ACCP proposes withdrawing aspirin 7 to 10 days before the procedure⁽³¹⁾. The Kidney Health Australia Caring for Australasians With Renal Impairment (KHA-CARI) suggests suspending aspirin 3 to 7 days before the kidney biopsy in low-risk patients; on the other hand, their recommendation for high-risk patients, namely those with history of coronary stent, previous stroke, symptomatic myocardial ischemia or peripheral vascular disease, is to maintain aspirin therapy⁽¹⁰⁾. KHA-CARI recommends that aspirin resumption should only be considered 24-48h post biopsy, since most bleeding complications are likely to occur during this period⁽¹⁰⁾.

Aspirin management in patients proposed for kidney biopsy is a relevant matter that deserves further analysis. This article aims to review recently published data regarding aspirin's influence on the bleeding risk of patients subjected to kidney biopsy to determine the best pre-procedural strategy.

Methods

A systematic review was conducted according to Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. The article search was conducted between July and August 2020.

Two different electronic databases were used, MEDLINE and SCOPUS. The authors agreed on a set of inclusion and exclusion criteria for automatic depuration. The search criteria were coded into queries specific to each database. The resulting papers had their abstracts screened independently by the authors following predefined criteria to select original articles with a well-defined assessment methodology relevant to this review's scope. Studies were considered eligible if they reported bleeding complications after kidney biopsy in patients under aspirin exposure. The studies included in this review were observational cohort studies. Article reviews, case reports, meta-analysis and systematic reviews were excluded. Studies excluding patients under aspirin exposure or related to other invasive procedures were excluded as well. Figure 1 represents this process – from creating the query to selecting the final studies included in this review.

The following information – study type, type of kidney (native versus graft), number of kidney biopsies, type of image guidance, number of kidney biopsies performed in patients using aspirin, last known intake and dosage of the drug and clinical outcome – was extracted from each selected paper (when applicable) and condensed in Table I. One author extracted the data and other author checked the information retrieved. Divergences over the inclusion of studies and interpretation of data were resolved by team discussion.

To assess the risk of bias in these studies, the authors analysed the inclusion and exclusion criteria and outcome of each study. They screened the definition of aspirin exposure and the definition of bleeding complication, either major or minor, which, if different, could compromise the data synthesis and subsequent analysis (Figures 3 and 4). Due to significant heterogeneity in methodology, participant selection, and reported outcome measures, the included studies' results were not pooled but presented qualitatively.

Results

In this review, ten studies were critically analyzed to determine the association between aspirin use and bleeding complications after kidney biopsy. The definition of aspirin exposure was not congruent between studies. While some studies limited valid aspirin exposure to a confirmed dose the same day as the kidney biopsy^(19, 21), others had broader criteria that included patients with any confirmed dose within ten days of the intervention^(18, 20). In other studies, different time intervals were considered^(16, 17, 22), while some did not objectively define the date of the last confirmed dose^(15, 32). The definition of bleeding complications was more consistent amongst the selected studies. In most of the articles, major bleeding complications were defined as those resulting in permanent adverse sequelae or death, or those requiring interventional therapy – medical (including blood transfusions), radiological or surgical (such as embolization or coiling). Minor complications were defined as hematuria or hematomas requiring no active intervention or prolonged hospitalization and other non-severe complications.

Four of the ten selected studies relate exclusively to native kidney biopsies^(19-21, 32), four only included renal allograft biopsies^(15, 17, 22, 33), whereas the final two discussed complications in both native and transplanted kidneys^(16, 18). All biopsies were performed under image guidance – ultrasound was the only technique used in all but two studies (which also included CT-guided biopsies)^(18, 20). All studies were observational cohort studies, nine of which were retrospective in nature^(15-21, 32, 33).

Transplant kidney biopsies

A total of 9475 biopsies were assessed in the papers related to transplanted kidneys, including elective (or surveillance) and indication biopsies. Elective biopsies are performed routinely in the posttransplant setting and can occasionally detect subclinical signs of rejection, while indication biopsies are usually performed due to graft dysfunction.

Morgan et al.⁽¹⁵⁾ analyzed 2514 renal transplant biopsies. Although patients were advised to stop both anticoagulants and antiplatelet agents seven days before the biopsy, that was not always feasible (particularly in the case of indication biopsies). To study the relationship between aspirin and the risk of biopsy complications, the authors selected all patients with a biopsy complication and a subset of patients without any complication using a 1:4 ratio, forming a subgroup of 235 individuals. In this subgroup, 59 patients met the article's aspirin exposure criteria – nine developed a complication, and the other 50 did not (15% vs. 85%, respectively, p-value 0,30). Univariate analysis suggested aspirin use was not significantly associated with biopsy complications (including hemorrhagic phenomena) [see Table I]. Additionally, the authors compared the risk of complications between indication biopsies (n = 1599) and elective biopsies (n

= 915). The first were associated with a significantly higher complication rate than the latter (2,7% vs. 0,33%, p-value < 0,001).

Baffour et al.⁽¹⁷⁾ analyzed the association between aspirin use, its dosage (81mg or 325mg), and the development of hemorrhagic complications in 6700 renal allograft biopsies. The majority of the biopsies were performed in patients not under aspirin or with a last registered dose more than ten days prior (n = 4706). Six hundred and sixty-four biopsies were performed within eight to ten days of the last dose, 855 others within 4-7 days, and on 475 occasions, the patients had taken aspirin within three days of the procedure (n = 475). The authors analyzed two outcomes: general and major bleeding complications. For both outcomes, 325mg aspirin within three days of the biopsy was associated with an increased risk of bleeding (OR = 3,87, p-value = 0,032 for any bleeding complication; OR = 6,30, p-value = 0,024 for major bleeding complication). Other dosages and exposure before the three-day interval were not associated with an increased bleeding risk after renal biopsy [see Table I]. The authors also compared the risk of general and major bleeding complications between protocol biopsies (80,3%) and indication biopsies (19,7%). For both events, indication biopsies presented a statistically significant higher risk (OR = 2,27, p-value = 0,012 and OR = 6,84, p-value < 0,001, respectively).

Kuiper et al.'s prospective study⁽²²⁾ evaluated 154 transplanted patients who underwent graft biopsy. The group aimed to determine if bleeding tests could predict bleeding after kidney biopsy. Of the selected patients, twenty-six were chronically medicated with aspirin – all but one ceased aspirin use five days prebiopsy. Patients who reported aspirin use had a significantly higher risk for bleeding complications than those not under aspirin (OR = 3,19) [see Table I].

Reschen et al.⁽³³⁾ reviewed 107 biopsies performed across 27 living and 57 deceased donor recipients. All anticoagulants were interrupted prior to the biopsy with a suitable washout period, but the continuation of aspirin was permitted. Twenty-two biopsies were performed under aspirin use. Macroscopic hematuria occurred in only five of the 127 biopsies (4,7%), only one of which was conducted under aspirin use.

Native kidney biopsies

The selected studies on native kidney biopsies included a total of 5972 procedures. The association between bleeding events and aspirin use was inconsistent.

Monahan et al.⁽²⁰⁾ analyzed 2204 native renal core biopsies. Thirty-one percent of the patients had taken aspirin within ten days of the biopsy. The authors found no significant association between aspirin exposure and bleeding complications (OR =

0,778, p-value = 0,732 for 325mg; OR = 0,612, p-value = 0,222 for any dosage) [see Table I].

Lees et al.⁽²¹⁾ analyzed 2563 biopsies, including 1499 elective and 1064 "emergency" or indication procedures. Three hundred and twenty seven patients reported aspirin use (75mg) and were allowed to continue the drug despite the biopsy. No association was found between aspirin use and major bleeding complications (2,5% vs. 1,6%, p-value = 0,47). In patients taking aspirin, there was no significant increase in the risk of a hemoglobin decrease >2 g/dL (2,4% vs. 2,2%, p-value = 0,79) or other morbidities (1,5% vs. 3,0%, p-value = 0,15) [see Table I]. However, the authors found a significantly increased risk for major bleeding in indication biopsies compared to elective procedures (3,4% vs. 1,1%, p-value < 0,001).

Mackinnon et al.⁽¹⁹⁾ included two centers with different policies regarding aspirin use in patients undergoing kidney biopsy. One thousand one hundred twenty biopsies were retrospectively analyzed. In one center (n = 523), all patients using antiplatelet agents (n = 60) were asked to cease their use five days before the biopsy. In the other center (n = 597), patients using antiplatelet agents (n = 75) maintained the medication. The risk of a hemoglobin drop above 1,0g/dL (considered a minor complication) was significantly higher in the center where patients were kept under aspirin (31% vs. 11,7%; p-value = 0,008). However, no association was found between concurrent aspirin use at the time of the biopsy and major complications (1,3% vs 0%; p-value = 0,56) [see Table I].

Ori et al.⁽³²⁾ reported a center's experience with an automated biopsy gun. Eighty-five biopsies were reviewed. Patients were advised to suspend all antithrombotic medication one week before the biopsy. Two patients inadvertently maintained low dose aspirin therapy at the time of the biopsy – both developed subcapsular hematomas that spread to the retroperitoneum [see Table I].

Native and transplant kidney biopsies

The selected studies regarding both native and transplant kidney biopsies included 6177 biopsies.

Trajceska et al.⁽¹⁶⁾ analyzed 345 biopsies. Despite recommendations to cease all antithrombotic agents five days before kidney biopsy, five patients maintained aspirin therapy. None of these subjects reported bleeding complications. Thus no association was found between aspirin therapy and hemorrhagic risk after kidney biopsy [see Table I].

Atwell et al.⁽¹⁸⁾ retrospectively analyzed 15181 percutaneous biopsies, including 5832 kidney biopsies – 1270 of which were performed under aspirin exposure, defined as the use of aspirin (81mg or 325mg) within ten days of the biopsy. The authors found

no significant difference on the bleeding risk of patients with documented aspirin exposure (1,0% vs. 0,6%, p-value = 0,53) [see Table I].

Discussion

In allograft kidney biopsies, Morgan et al. found no association between aspirin therapy and bleeding risk⁽¹⁵⁾. However, this study had pertinent limitations that must be considered. Firstly, the authors failed to describe the interval used to define relevant exposure to aspirin at the time of biopsy. Furthermore, not all 2514 biopsies were included in the analysis. Interventions with no documented complications were selected in a predetermined ratio to biopsies with known complications, meaning many patients under aspirin were potentially excluded from the univariate analysis, which may have affected the study's results. Other studies reported a higher bleeding risk in patients using aspirin^(17, 22). Baffour et al.⁽¹⁷⁾, for example, found patients taking 325mg of aspirin within three days of the biopsy presented an increased incidence of bleeding complications. Nevertheless, in this study, the number of biopsies performed in patients with known exposure to aspirin in the ten days preceding the intervention was lower than those carried out in patients not treated with aspirin. The absolute number of complications in the first group was subsequently lower, potentially underestimating aspirin's impact on bleeding risk.

In native kidney biopsies, Monahan et al.⁽²⁰⁾ reported no increased risk of bleeding complications in patients taking aspirin. However, any documented aspirin dose in the ten days preceding the biopsy fell under the study's criteria for relevant aspirin exposure. This constitutes a potential limitation as patients with considerable pauses in aspirin use were still included in the aspirin-exposed group diluting results for more significant exposures. Furthermore, only major adverse bleeding events (meeting or exceeding CTCAE grade 3 complications) were considered, excluding other potential hemorrhagic complications related to aspirin use. Lees et al. obtained comparable results⁽²¹⁾, admitting the study was also primarily designed to analyze major bleeding complications and that minor bleeding complications might have been underreported. Mackinnon et al. also found no association between aspirin and major bleeding complications⁽¹⁹⁾. However, the authors reported a higher risk for minor bleeding complications in patients using antiplatelet agents.

Regarding studies that included native and transplant kidney biopsies, Trajceska et al.⁽¹⁶⁾ and Atwell et al.⁽¹⁸⁾ found no association between antiplatelet exposure and bleeding risk after renal biopsy. The chosen definition for aspirin exposure limited the latter study's findings, as any known dose in the preceding ten days was considered significant. Furthermore, the authors restricted their analysis to major bleeding events, disregarding other potentially important bleeding complications. Moreover, Atwell et al.⁽¹⁸⁾ acknowledge they used the same general database throughout the study, which made them overlook additional complications only identified later on in the critical appreciation

of the nearly 5000 kidney biopsies. These additional events would have come as a 15% increase in the kidney biopsy complication rate.

Three of the included studies compared the complication risk between indication and elective biopsies^(15, 17, 21). All reported higher complication rates in an emergency setting. In elective biopsies, it is easier to guarantee adequate aspirin withdrawal as the procedure can be delayed a couple of days without significant consequences for the patient and can then be performed more safely. However, urgent biopsy candidates would benefit the most from timely aspirin cessation, as the bleeding risk associated with the drug adds to the emergent procedure's inherent bleeding risk. If postponing the intervention to ensure an adequate washout period is unfeasible, the reviewed literature suggests that percutaneous renal biopsy can still be performed without significantly increasing the risk of major complications (including death), despite a higher risk of minor bleeding complications.

Besides the literature included in the scope of this review, other studies have focused on the relationship between aspirin use and the occurrence of bleeding complications following kidney biopsy. Potretzke et al.⁽²³⁾, for example, aimed to establish an association according to the aspirin dose and its cessation date. The authors found that, for any studied dose, usage within three days of the biopsy was associated with an increased bleeding risk (OR 3,66, p-value <0,001) – this was particularly evident in the group treated with the highest aspirin dosage (325 mg). Aspirin use on the day of the biopsy was shown to have a particular impact on the incidence of post-biopsy bleeding complications (OR 12,4, p-value < 0,001). Burger et al.⁽³⁴⁾ reviewed published evidence on the dangers of sustained aspirin use in interventional procedures. In their meta-analysis, the authors concluded that aspirin use concurrent to interventional procedures increased the frequency of bleeding events without affecting their severity and associated mortality. Simultaneously, the paper highlighted the cardiovascular risk associated with aspirin withdrawal.

The reported complication rate for kidney biopsy varies significantly between centers, partly due to heterogeneous patient selection criteria and variations in the biopsy and post-procedure monitorization protocols. The lack of a consistent definition for biopsy complications between centers further hinders comparisons. Various factors besides antiplatelet drugs have been proven to increase biopsy complication rates. These include unmodifiable factors such as female gender; comorbidities such as advanced kidney disease, hypertension, obesity, anemia, thrombocytopenia, amyloidosis, history of cancer, and systemic autoimmune or hemostasis disorders; and procedure-associated aspects such as a high number of needle passages during the biopsy^(2, 5, 7, 8, 11, 14, 25, 35). Despite clinically counterintuitive, one study found the risk of bleeding decreased significantly for every 10-year increase in the patient's age⁽⁸⁾. Most

centers have similar safety requirements for the procedure, with universal consensus regarding the need for adequate blood pressure control and correction of any pre-existing coagulopathy⁽⁶⁾. According to the SIR, any procedure performed under image guidance that bears a risk of accidental entrance in the arterial or venous system requires pre-procedural correction of coagulation anomalies⁽²⁹⁾. Furthermore, most nephrologists recommend platelet counts above 100.000/microliter to go ahead with the procedure⁽⁵⁾. All efforts should be made to minimize the complication rates. Adopting a good technique and excluding high-risk patients (namely those presenting significant risk factors) is determinant to improving the procedure's safety.

As aspirin use poses a risk factor for bleeding, one could argue for mandatory preprocedural withdrawal. However, the decision to cease aspirin use is not risk-free. Firstly, waiting for appropriate aspirin washout would, in many cases, defer the realization of the biopsy and consequently delay diagnosis and introduction of proper treatment. Secondly, particularly in transplant biopsies, aspirin interruption is associated with an increased risk for renal vein thrombosis^(36, 37), an event that can result in early renal allograft loss. Lastly, aspirin withdrawal can result in other direct cardiovascular complications, particularly in patients presenting with high cardiovascular risk. Reports of myocardial infarction after aspirin cessation have been increasing⁽³⁸⁾. Aspirin withdrawal may precede up to 10,2% of acute cardiovascular syndromes, with acute coronary syndromes occurring in average $8,5 \pm 3,6$ days, acute cerebral events $14,3 \pm 11,3$ days, and acute peripheral arterial syndromes $25 \pm 18,1$ days after cessation⁽³⁴⁾. Numerous studies suggest an association between aspirin interruption and cardiovascular events⁽³⁹⁻⁴¹⁾. This is partly explained by rebound phenomena, where prothrombogenic forces (such as thromboxane synthesis) are bolstered after aspirin discontinuation^(34, 42). Therefore, particularly in patients with high cardiovascular risk, the benefit of minimizing bleeding complications must be weighed against the increased risk for acute, serious, and life-threatening cardiovascular events⁽²³⁾. The biopsy technique should also be discussed individually, as some high cardiovascular risk patients could benefit from laparoscopic procedures, despite increases in the length of stay and costs⁽³⁾. In cases where aspirin cessation is found necessary, the recommendation is to reinstitute the medication as soon as possible^(38, 39).

The studies analyzed in this literature review present conflicting results. Comparisons between the selected articles are hindered by the use of distinct criteria for aspirin exposure. Furthermore, all of the included articles are observational and, in the most part, retrospective, which restricts their findings' validity. Although sustained aspirin use may be associated with an increased risk for bleeding complications (particularly in high doses and in urgent biopsies), its interruption may facilitate the occurrence of severe cardiovascular events. This duality must be considered every time an aspirin-treated

patient is to be submitted to a kidney biopsy. Controlled randomized trials with larger samples are needed to further optimize aspirin management in patients awaiting kidney biopsy. Figure 2 represents the authors' suggested algorithm for aspirin cessation in urgent and elective settings based on the available data.

Conclusion

This literature review suggests that aspirin therapy is not associated with renal biopsy major bleeding complications or related death. In patients with high cardiovascular risk, in whom the risks of suspending aspirin therapy outweigh the bleeding risk, a kidney biopsy may still be performed relatively safely.

Funding

We did not require funding for this study.

Conflicts of interest

We have no conflicts of interest to declare.

Bibliography

1. Hogan JJ, Mocanu M, Berns JS. The Native Kidney Biopsy: Update and Evidence for Best Practice. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(2):354-62.
2. Stratta P, Canavese C, Marengo M, Mesiano P, Besso L, Quaglia M, et al. Risk management of renal biopsy: 1387 cases over 30 years in a single centre. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(12):954-63.
3. Nayak-Rao S. Percutaneous native kidney biopsy in patients receiving antiplatelet agents- is it necessary to stop them routinely? *Indian J Nephrol*. 2015;25(3):129-32.
4. Hergesell O, Felten H, Andrassy K, Kühn K, Ritz E. Safety of ultrasound-guided percutaneous renal biopsy-retrospective analysis of 1090 consecutive cases. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(4):975-7.
5. Brachemi S, Bollée G. Renal biopsy practice: What is the gold standard? *World J Nephrol*. 2014;3(4):287-94.
6. Lees JS, McQuarrie EP, Mackinnon B. Renal biopsy: it is time for pragmatism and consensus. *Clin Kidney J*. 2018;11(5):605-9.
7. Eiro M, Katoh T, Watanabe T. Risk factors for bleeding complications in percutaneous renal biopsy. *Clin Exp Nephrol*. 2005;9(1):40-5.
8. Manno C, Strippoli GF, Arnesano L, Bonifati C, Campobasso N, Gesualdo L, et al. Predictors of bleeding complications in percutaneous ultrasound-guided renal biopsy. *Kidney Int*. 2004;66(4):1570-7.
9. Gesualdo L, Cormio L, Stallone G, Infante B, Di Palma AM, Delli Carri P, 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(3):971-6.
10. MacGinley R, Champion De Crespigny PJ, Gutman T, Lopez-Vargas P, Manera K, Menahem S, et al. KHA-CARI Guideline recommendations for renal biopsy. *Nephrology (Carlton)*. 2019;24(12):1205-13.
11. Shidham GB, Siddiqi N, Beres JA, Logan B, Nagaraja HN, Shidham SG, et al. Clinical risk factors associated with bleeding after native kidney biopsy. *Nephrology (Carlton)*. 2005;10(3):305-10.
12. Poggio ED, McClelland RL, Blank KN, Hansen S, Bansal S, Bomback AS, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Native Kidney Biopsy Complications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(11):1595-602.
13. Furness PN, Philpott CM, Chorbajian MT, Nicholson ML, Bosmans JL, Corthouts BL, et al. Protocol biopsy of the stable renal transplant: a multicenter study of methods and complication rates. *Transplantation*. 2003;76(6):969-73.
14. Korbet SM, Volpini KC, Whittier WL. Percutaneous renal biopsy of native kidneys: a single-center experience of 1,055 biopsies. *Am J Nephrol*. 2014;39(2):153-62.
15. Morgan TA, Chandran S, Burger IM, Zhang CA, Goldstein RB. Complications of Ultrasound-Guided Renal Transplant Biopsies. *Am J Transplant*. 2016;16(4):1298-305.
16. Trajceska L, Severova-Andreevska G, Dzekova-Vidimliski P, Nikolov I, Selim G, Spasovski G, et al. Complications and Risks of Percutaneous Renal Biopsy. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(6):992-5.
17. Baffour FI, Hickson LJ, Stegall MD, Dean PG, Gunderson TM, Atwell TD, et al. Effects of Aspirin Therapy on Ultrasound-Guided Renal Allograft Biopsy Bleeding Complications. *J Vasc Interv Radiol*. 2017;28(2):188-94.
18. Atwell TD, Smith RL, Hesley GK, Callstrom MR, Schleck CD, Harmsen WS, et al. Incidence of bleeding after 15,181 percutaneous biopsies and the role of aspirin. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(3):784-9.
19. Mackinnon B, Fraser E, Simpson K, Fox JG, Geddes C. Is it necessary to stop antiplatelet agents before a native renal biopsy? *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(11):3566-70.
20. Monahan H, Gunderson T, Greene E, Schmit G, Atwell T, Schmitz J. Risk factors associated with significant bleeding events after ultrasound-guided percutaneous native renal biopsies: a review of 2204 cases. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(6):2316-22.

21. Lees JS, McQuarrie EP, Mordi N, Geddes CC, Fox JG, Mackinnon B. Risk factors for bleeding complications after nephrologist-performed native renal biopsy. *Clin Kidney J.* 2017;10(4):573-7.
22. Kuiper GJAJ, Christiaans MHL, Mullens MHJM, Ten Cate H, Hamulýak K, Henskens YMC. Routine haemostasis testing before transplanted kidney biopsy: a cohort study. *Transpl Int.* 2018;31(3):302-12.
23. Potretzke TA, Harvey JA, Gunderson TM, Jensen NM, Schmit GD, McBane RD, et al. Frequency of Bleeding Complications After Percutaneous Core Needle Biopsy and the Association With Aspirin Usage and Length of Aspirin Discontinuation. *AJR Am J Roentgenol.* 2019:1-5.
24. Wilczek HE. Percutaneous needle biopsy of the renal allograft. A clinical safety evaluation of 1129 biopsies. *Transplantation.* 1990;50(5):790-7.
25. Halimi JM, Gatault P, Longuet H, Barbet C, Bisson A, Sautenet B, et al. Major Bleeding and Risk of Death after Percutaneous Native Kidney Biopsies: A French Nationwide Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(11):1587-94.
26. Morais J, Marques da Silva P. Aspirina, 120 anos de história: para além da prevenção cardiovascular. 1ª ed. Lisboa: Heartbrain; 2018.
27. O'Brien CW, Juraschek SP, Wee CC. Prevalence of Aspirin Use for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in the United States: Results From the 2017 National Health Interview Survey. *Ann Intern Med.* 2019;171(8):596-8.
28. Fang J, George MG, Hong Y, Loustalot F. Use of Aspirin for Prevention of Recurrent Atherosclerotic Cardiovascular Disease Among Adults — 20 States and the District of Columbia, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(27):733-7.
29. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, Salazar GM, Schwartzberg MS, Walker TG, et al. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23(6):727-36.
30. Bell AD, Roussin A, Cartier R, Chan WS, Douketis JD, Gupta A, et al. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol.* 2011;27 Suppl A:S1-59.
31. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e326S-e50S.
32. Ori Y, Neuman H, Chagnac A, Siegal A, Tobar A, Itkin M, et al. Using the automated biopsy gun with real-time ultrasound for native renal biopsy. *Isr Med Assoc J.* 2002;4(9):698-701.
33. Reschen ME, Mazzella A, Sharples E. A retrospective analysis of the utility and safety of kidney transplant biopsies by nephrology trainees and consultants. *Ann Med Surg (Lond).* 2018;28:6-10.
34. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med.* 2005;257(5):399-414.
35. Kumar V, Mitchell MD, Umscheid CA, Berns JS, Hogan JJ. Risk of complications with use of aspirin during renal biopsy: A systematic review. *Clin Nephrol.* 2018;89(2):67-76.
36. Murphy GJ, Taha R, Windmill DC, Metcalfe M, Nicholson ML. Influence of aspirin on early allograft thrombosis and chronic allograft nephropathy following renal transplantation. *Br J Surg.* 2001;88(2):261-6.
37. Robertson AJ, Nargund V, Gray DW, Morris PJ. Low dose aspirin as prophylaxis against renal-vein thrombosis in renal-transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(11):1865-8.
38. Samama CM, Bastien O, Forestier F, Denninger MH, Isetta C, Juliard JM, et al. Antiplatelet agents in the perioperative period: expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001--summary statement. *Can J Anaesth.* 2002;49(6):S26-35.

39. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2667-74.
40. Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2005;62(8):1217-20.
41. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(3):456-9.
42. Vial JH, McLeod LJ, Roberts MS. Rebound elevation in urinary thromboxane B2 and 6-keto-PGF1 alpha excretion after aspirin withdrawal. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res*. 1991;21A:157-60.

Legends

Figure 1. Breakdown of obtained manuscripts from the initial search included in the review, including queries used for each database.

Figure 2. Author's suggest algorithm for aspirin cessation in urgent and elective kidney biopsies. High hemorrhagic risk: high serum creatinine levels, high blood pressure, obesity, anaemia, systemic autoimmune diseases, amyloidosis, female gender, younger patients, low platelet count, hemostasis disorders^(2, 5, 7, 8, 11, 14, 35). In all cases, an effort to correct other pro-hemorrhagic factors should be made. Abbreviations: AAS - acetylsalicylic acid.

Figure 3. Risk of bias summary (ROBINS-I tool)

Figure 4. Risk of bias graph (ROBINS-I tool)

Table I. Studies included in the systematic review. Abbreviations: NR - not reported

Figure 1

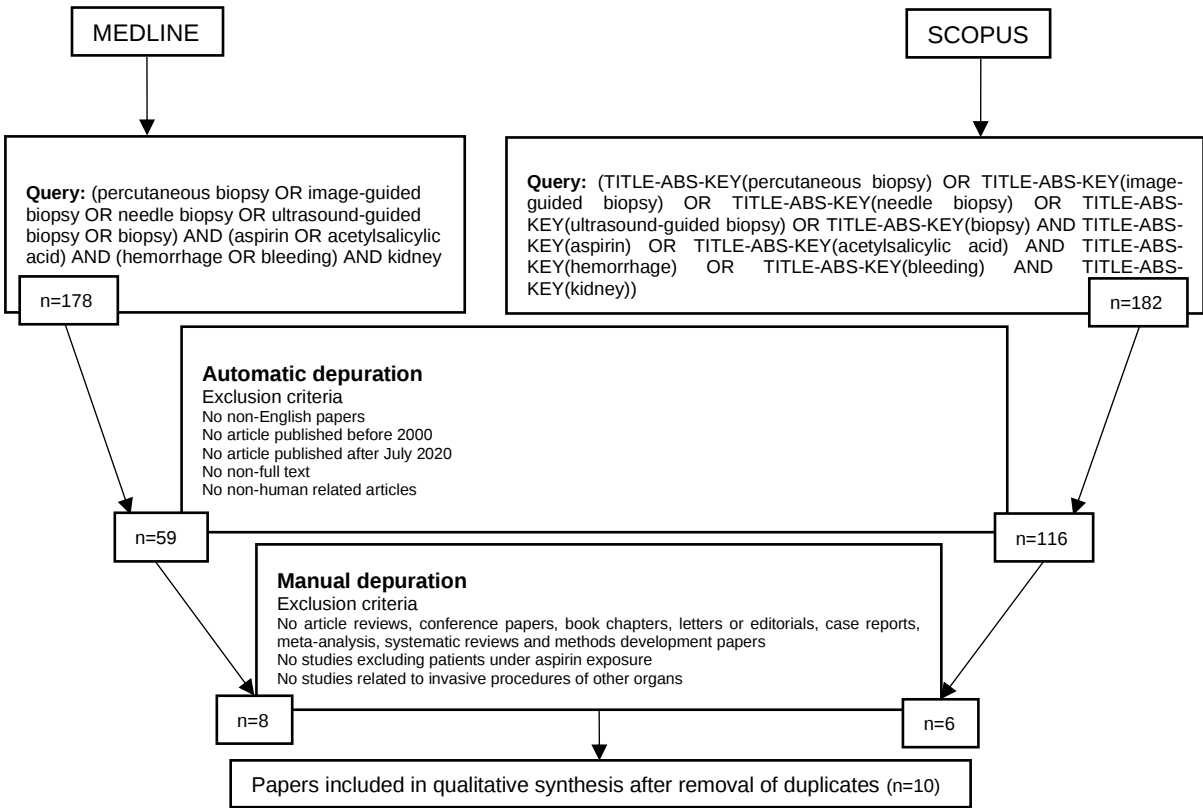


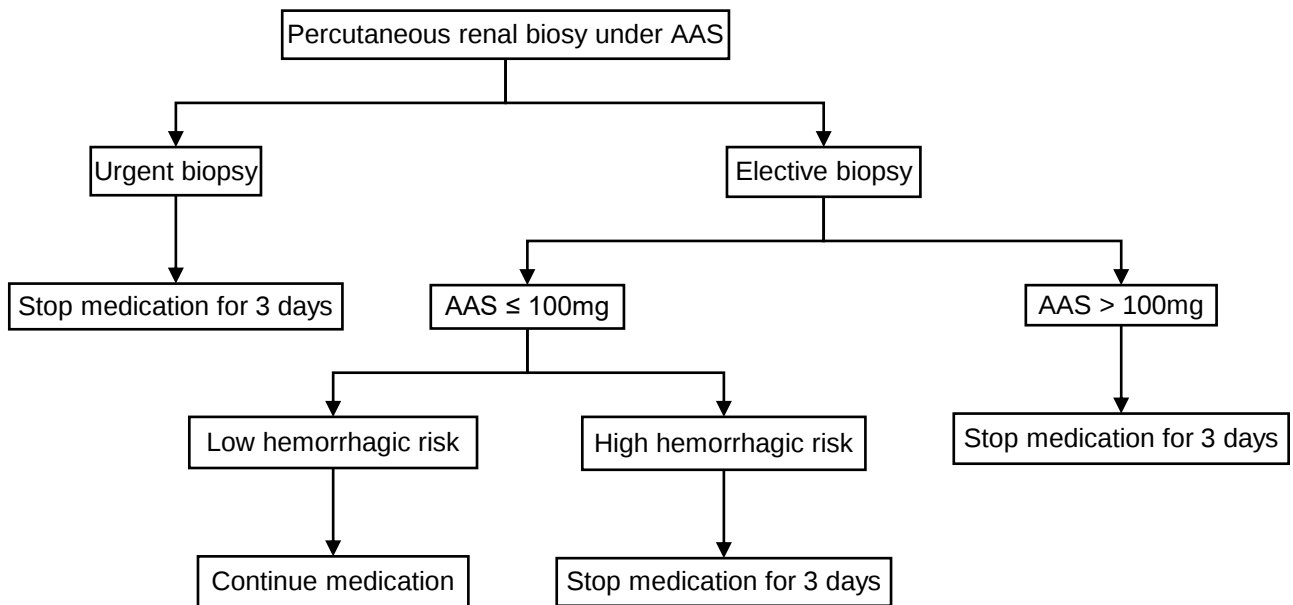
Figure 2

Figure 3

		Risk of bias domains							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Study	Morgan et al., 2015	⊖	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	⊗	⊗
	Baffour et al., 2017	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖
	Kuiper et al., 2017	⊖	⊖	⊗	⊕	⊗	⊕	⊖	⊗
	Reschen et al., 2018	⊖	⊕	⊖	⊗	⊕	⊕	⊕	⊗
	Mackinnon et al., 2008	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖
	Monahan et al., 2019	⊖	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	⊕	⊖
	Lees et al., 2017	⊖	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	⊕	⊖
	Ori et al., 2002	⊖	⊕	⊗	⊖	⊖	⊕	⊕	⊗
	Trajceska et al., 2019	⊖	⊕	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖
	Atwell et al., 2010	⊖	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖

Domains:

D1: Bias due to confounding.

D2: Bias due to selection of participants.

D3: Bias in classification of interventions.

D4: Bias due to deviations from intended interventions.

D5: Bias due to missing data.

D6: Bias in measurement of outcomes.

D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement

⊗ Serious

⊖ Moderate

⊕ Low

Figure 4

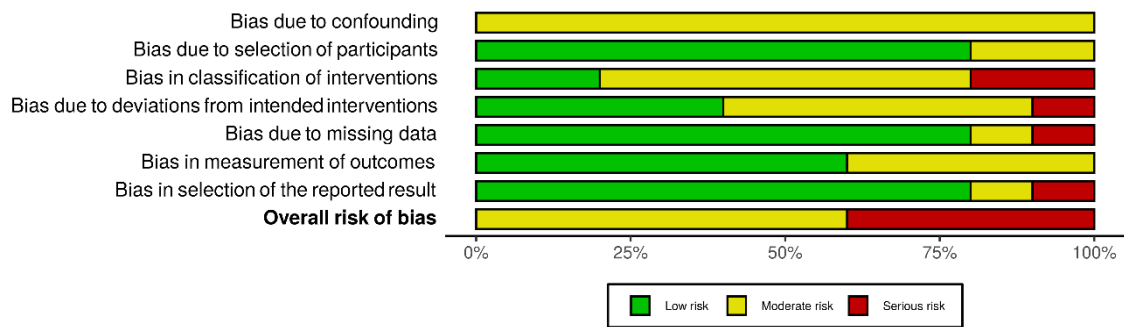


Table I

Author (year)	Study type	Type of kidney	Number of kidney biopsies	Image guiding technique	Number of kidney biopsies performed in patients using antiplatelets	Last intake of antiplatelet medication	Dosage of medication	Clinical outcome
Morgan et al., 2015 ⁽¹⁵⁾	Observational retrospective cohort	Transplant	235*	Ultrasound	59	NR	NR	No statistically significant association was found between aspirin use and the occurrence of bleeding complications.
Baffour et al., 2017 ⁽¹⁷⁾	Observational retrospective cohort	Transplant	6700	Ultrasound	1994	8-10 days: 664 biopsies 4-7 days: 855 biopsies 0-3 days: 475 biopsies	81mg or 325mg	325mg dosage within 3 days of a biopsy was associated with an increased risk of bleeding. Other dosages and time intervals exposure were not associated with an increase in the bleeding risk.
Kuiper et al., 2017 ⁽²²⁾	Observational prospective cohort	Transplant	154	Ultrasound	26	5 days: 25 biopsies Within 5 days: 1 biopsy	NR	Higher risk of a bleeding complication in patients who reported the use of aspirin.
Reschen et al., 2018 ⁽³³⁾	Observational retrospective cohort	Transplant	107	Ultrasound	30	22 continued aspirin use; 8 ceased before the biopsy (the last intake was NR in these cases)	NR	The complication rate was generally low, with no major bleeding complications. One of the patients under continued aspirin use developed macroscopic hematuria.
Mackinnon et al., 2008 ⁽¹⁹⁾	Observational retrospective cohort	Native	1120	Ultrasound	75	On the day of the procedure	NR	Higher risk of hemoglobin drop $\geq 1,0$ g/dL (minor complication) in patients using antiplatelets. No association was

								found when considering the major complications.
Monahan et al., 2019 ⁽²⁰⁾	Observational retrospective cohort	Native	2204	Ultrasound or CT	681	Within 10 days	81mg or 325mg	No significant associations between the variable and the outcome for any dosage.
Lees et al., 2017 ⁽²¹⁾	Observational retrospective cohort	Native	2563	Ultrasound	327	On the day of the procedure	75mg	No increase in the risk of major bleeding nor in the risk of hemoglobin drop > 2g/L or other morbidities in patients with concurrent aspirin use.
Ori et al., 2002 ⁽³²⁾	Observational retrospective cohort	Native	85	Ultrasound	2	NR	NR	Both patients that inadvertently continued to take low dose aspirin developed a subcapsular hematoma that spread to the retroperitoneum.
Trajceska et al., 2019 ⁽¹⁶⁾	Observational retrospective cohort	Native and transplant	345	Ultrasound	5	Within 5 days	NR	No association was found between antiplatelets exposure and the risk of bleeding.
Atwell et al., 2010 ⁽¹⁸⁾	Observational retrospective cohort	Native and transplant	5832	Ultrasound or CT	1270	Within 10 days	81mg or 325mg	No association was found between antiplatelets exposure and the risk of bleeding.

*Even though a total of 2514 biopsies were considered in this paper, only 235 biopsies were included in the subgroup analysis that allowed the authors to study the relation between aspirin exposure and the development of bleeding complications

Attachment**PRISMA 2009 Checklist**

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page and paragraph/ table #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	Page 6: "Effects of aspirin on kidney biopsy bleeding complications – a systematic review"
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	Page 8
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	Page 10: "As such, aspirin use is a common issue in patients proposed for kidney biopsy, and determining whether and when to stop this drug before a biopsy assumes extreme relevance"
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	Page 10: "This article aims to review recently published data regarding aspirin's influence on the bleeding risk of patients subjected to kidney biopsy to determine the best pre-procedural strategy."
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	NA
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	Page 11: "Studies were considered eligible if they reported bleeding complications after kidney biopsy in patients under aspirin exposure. The studies included in this review were observational cohort studies." Page 25, Fig. 1

Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	Page 11: "The article search was conducted between July and August 2020." Page 11: "Two different electronic databases were used, MEDLINE and SCOPUS."
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Page 25, fig. 1: "Query: (percutaneous biopsy OR image-guided biopsy OR needle biopsy OR ultrasound-guided biopsy OR biopsy) AND (aspirin OR acetylsalicylic acid) AND (hemorrhage OR bleeding) AND kidney" Page 25, fig. 1: "Query: (TITLE-ABS-KEY(percutaneous biopsy) OR TITLE-ABS-KEY(image-guided biopsy) OR TITLE-ABS-KEY(needle biopsy) OR TITLE-ABS-KEY(ultrasound-guided biopsy) OR TITLE-ABS-KEY(biopsy) AND TITLE-ABS-KEY(aspirin) OR TITLE-ABS-KEY(acetylsalicylic acid) AND TITLE-ABS-KEY(hemorrhage) OR TITLE-ABS-KEY(bleeding) AND TITLE-ABS-KEY(kidney))"
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	Page 11: "The authors agreed on a set of inclusion and exclusion criteria for automatic depuration. The search criteria were coded into queries specific to each database. The resulting papers had their abstracts screened independently by the authors following predefined criteria to select original articles with a well-defined assessment methodology relevant to this review's scope." Page 25, fig. 1.
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	Page 11: "One author extracted the data and other author checked the information retrieved. Divergences over the inclusion of studies and interpretation of data were resolved by team discussion."

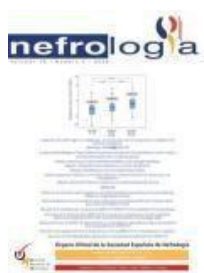
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	Page 11: "The following information – study type, type of kidney (native versus graft), number of kidney biopsies, type of image guidance, number of kidney biopsies performed in patients using aspirin, last known intake and dosage of the drug and clinical outcome – was extracted from each selected paper (when applicable) and condensed in Table I." Pages 29 and 30, table I
Risk of bias in individual studies / Risk of bias across studies	12/15	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	Page 11: "To assess the risk of bias in these studies, the authors analysed the inclusion and exclusion criteria and outcome of each study. They screened the definition of aspirin exposure and the definition of bleeding complication, either major or minor, which, if different, could compromise the data synthesis and subsequent analysis (Figures 3 and 4)."
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	NA
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	NA
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	NA
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	Page 25, fig. 1. Page 12: "In this review, ten studies were critically analyzed to determine the association between aspirin use and bleeding complications after kidney biopsy."
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	Page 12: "Morgan et al. ⁽¹⁵⁾ analyzed 2514 renal transplant biopsies). To study the relationship between aspirin and the risk of biopsy complications, the authors selected all patients with a biopsy complication and a subset of patients without any complication using a 1:4 ratio, forming a subgroup of 235 individuals." Page 13: "Baffour et al. ⁽¹⁷⁾ analyzed the association between

		aspirin use, its dosage (81mg or 325mg), and the development of hemorrhagic complications in 6700 renal allograft biopsies. The majority of the biopsies were performed in patients not under aspirin or with a last registered dose more than ten days prior (n = 4706). Six hundred and sixty-four biopsies were performed within eight to ten days of the last dose, 855 others within 4-7 days, and on 475 occasions, the patients had taken aspirin within three days of the procedure (n = 475). The authors analyzed two outcomes: general and major bleeding complications." Page 13: "Kuiper et al.'s prospective study⁽²²⁾ evaluated 154 transplanted patients who underwent graft biopsy. The group aimed to determine if bleeding tests could predict bleeding after kidney biopsy. Of the selected patients, twenty-six were chronically medicated with aspirin" Page 13: "Reschen et al.⁽³³⁾ reviewed 107 biopsies (...)Twenty-two biopsies were performed under aspirin use. Macroscopic hematuria occurred in (...)" Page 13: "Monahan et al.⁽²⁰⁾ analyzed 2204 native renal core biopsies. Thirty-one percent of the patients had taken aspirin within ten days of the biopsy (...) association between aspirin exposure and bleeding complications" Page 14: "Lees et al.⁽²¹⁾ analyzed 2563 biopsies, including 1499 elective and 1064 "emergency" or indication procedures. Three hundred and twenty seven patients reported aspirin use (75mg) (...) association was found between aspirin use and major bleeding complications" Page 14: "Mackinnon et al.⁽¹⁹⁾ (...)One thousand one hundred twenty biopsies were retrospectively analyzed (...)In one center (n = 523), all patients using antiplatelet agents (n = 60) were asked to cease their use five days before the biopsy. In the other center (n =
--	--	--

			597), patients using antiplatelet agents (n = 75) maintained the medication (...)The risk of a hemoglobin drop above 1,0g/dL (considered a minor complication) (...) no association was found between concurrent aspirin use at the time of the biopsy and major complications" Page 14: "Ori et al.⁽³²⁾ (...)Eighty-five biopsies were reviewed. Two patients inadvertently maintained low dose aspirin therapy at the time of the biopsy" Page 14: "Trajceska et al.⁽¹⁶⁾ analyzed 345 biopsies (...)five patients maintained aspirin therapy...no association was found between aspirin therapy and hemorrhagic risk after kidney biopsy" Page 14: "Atwell et al.⁽¹⁸⁾ retrospectively analyzed 15181 percutaneous biopsies, including 5832 kidney biopsies (...)1270 of which were performed under aspirin exposure (...) no significant difference on the bleeding risk of patients with documented aspirin exposure"
Risk of bias within and across studies	19/22	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	Page 27, fig.3 Page 28, fig.4
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	NA
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	NA
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	NA

DISCUSSION				
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).		Pages 18 and 19: "Although sustained aspirin use may be associated with an increased risk for bleeding complications (particularly in high doses and in urgent biopsies), its interruption may facilitate the occurrence of severe cardiovascular events. This duality must be considered every time an aspirin-treated patient is to be submitted to a kidney biopsy."
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).		Page 18: "Comparisons between the selected articles are hindered by the use of distinct criteria for aspirin exposure." Page 18: "Furthermore, all of the included articles are observational and, in the most part, retrospective, which restricts their findings' validity."
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.		Page 20: "This literature review suggests that aspirin therapy is not associated with renal biopsy major bleeding complications or related death. In patients with high cardiovascular risk, in whom the risks of suspending aspirin therapy outweigh the bleeding risk, kidney biopsy can be performed relatively safely." Page 26, fig.2.
FUNDING				
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.		Page 20: "We did not require funding for this study"

Attachment



Nefrología

INFORMACIÓN PARA EL
AUTOR

GUÍA DE PUBLICACIÓN PARA AUTORES

INTRODUCCIÓN

Nefrología es la publicación oficial de la Sociedad Española de Nefrología y está referenciada en la Web of Knowledge del Institute for Scientific Information (ISI-WOK). Está incluida en las bases de datos bibliográficas INDEX MEDICUS, MEDLINE, EMBASE, IME e IBECs. Los sumarios son reproducidos en Current Contents-Clinical Practice, Current Advances in Biological Sciences y en otras publicaciones del ISI. Desde Excerpta Medica y en PubMed, también se accede a los resúmenes en inglés y a los textos íntegros en SciELO (scielo.isciii.es/scielo.php) y en la propia Web de **Nefrología** (www.revistanefrologia.com).

Nefrología publica artículos de investigación básica o clínica relacionados con **Nefrología**, hipertensión arterial, diálisis y trasplante renal. Se rige por el sistema de revisión por pares, y todos los trabajos originales se someten a evaluación interna y a revisiones externas. **Nefrología** suscribe las normas de publicación del **International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)**

Nefrología publica 6 números regulares al año, y dispone de una edición de Formación Continuada (**NefroPlus**) y de una serie de suplementos y números extraordinarios sobre temas de actualidad, incluyendo los números de **Nefrología** Basada en la Evidencia. Todos los contenidos y material complementario publicado en **Nefrología** y en NefroPlus se incluyen en el sitio **Web de Nefrología**, de acceso libre y gratuito.

La revista **Nefrología** publica de manera habitual los siguientes contenidos: 1) Artículos originales y Artículos especiales; 2) Originales breves; 3) Revisiones; 4) Revisiones cortas; 5) Editoriales; 6) Comentarios editoriales; 7) Casos clínicos; 8) Cartas al Director; 9) Otras secciones: artículos especiales, foros, resúmenes de congresos, imágenes en **Nefrología**, notas técnicas, problemas diagnósticos, etc. 10) Las secciones **Nefrología** basada en la evidencia, Controversias en **Nefrología**, Datos estadísticos (artículos originales con datos y análisis de registros como el de diálisis y trasplantes), etc. se publican de forma esporádica y cada caso particular tiene unas características propias definidas por el editor.

En función del tipo de artículo (ensayo clínico, observacional, revisión sistemática, descripción de prueba diagnóstica, etc), se recomienda a los autores que sigan las guías de publicación internacionalmente aceptadas para cada estudio y recogidas en la iniciativa EQUATOR.

Tipos de artículo

- 1) Artículos originales: trabajos de investigación empírica con una extensión máxima de 5.000 palabras, excluyendo las referencias bibliográficas y un máximo de 50 citas y nueve tablas o figuras.
- 2) Artículos originales breves: mismo contenido que los anteriores con una extensión máxima de 2.500 palabras, cuatro tablas o figuras y 25 referencias bibliográficas.
- 3) Editoriales: por encargo o bien a propuesta de los autores, máximo 2.000 palabras y 30 referencias bibliográficas, dos tablas o figuras (opcionales) y sin resumen.
- 4) Comentarios editoriales: por encargo o bien a propuesta de los autores. Su objetivo es comentar un artículo publicado en la Revista, situarlo en contexto del conocimiento actualizado y señalar las principales aportaciones del mismo, así como las áreas en las que la investigación debe profundizar. Extensión máxima 2.500 palabras, 40 referencias bibliográficas, tres tablas o figuras y sin resumen. Incluir un apartado Conceptos clave que resuma en varios puntos y con frases cortas las principales ideas del artículo.
- 5) Revisiones: por encargo o bien a propuesta de los autores. Análisis exhaustivo de temas específicos en **Nefrología**. Seguirán el proceso de revisión por pares. Hasta 5.000 palabras, nueve tablas o figuras, 150 referencias bibliográficas y apartado Conceptos clave que resuma en varios puntos y con frases cortas las principales ideas del artículo. Incluir resumen estructurado (objetivo, fuentes de datos, selección de los estudios, extracción de datos, síntesis de datos, conclusiones) de 50-250 palabras, si se trata de una revisión sistemática.
- 6) Revisiones cortas: trabajos concisos sobre temas muy concretos. Hasta 3.500 palabras, seis tablas o figuras, 50 referencias bibliográficas, resumen de 50-250 palabras y apartado Conceptos clave que resuma en varios puntos y con frases cortas las principales ideas del artículo.
- 7) Casos clínicos: hasta 2.500 palabras. Estructurados en: introducción, exposición del caso (procedimientos diagnósticos, evolución, tratamiento y conclusiones), tabla con datos analíticos y, si es posible, gráfico evolutivo y figuras, hasta cinco en total. Presentación atractiva, clara y concisa, con un planteamiento docente. En **Nefrología** se publicarán casos de características excepcionales por su presentación o utilización de procedimientos diagnósticos o terapéuticos. El resto se derivarán a NefroPlus (edición para la Formación Continuada de **Nefrología**).
- 8) Cartas al director: relacionadas con artículos publicados en **Nefrología** o que aporten información sucinta o preliminar sobre experiencias o casos clínicos de interés. Se identificarán como:

comentarios a artículos publicados, comunicación breve de investigación o de experiencias clínicas y casos clínicos breves. Hasta 800 palabras, dos tablas o figuras y 10 referencias bibliográficas.

- 9) Imágenes de **Nefrología**: sobre patología, radiología, lesiones cutáneas, etc. Indicar la escala con marcadores en las microfotografías. Hasta cuatro ilustraciones, con suficiente contraste, claridad y con un pie de figura que incluya el título. Descripción hasta 500 palabras y tres referencias (opcionales). Mencionar los detalles resaltados en las figuras con caracteres az, números, símbolos o flechas de tamaño suficientemente grande. Podrán publicarse en **Nefrología** o en NefroPlus.
- 10) Notas técnicas: descripción de técnicas nuevas o modificaciones de técnicas preexistentes en clínica, laboratorio, imagen, acceso vascular, etc. Hasta 2.000 palabras, resumen, dos tablas o figuras y 20 referencias.
- 11) Problemas diagnósticos: diagnóstico planteado a partir de una exposición previa, con una pregunta única y una respuesta concisa. Hasta 500 palabras, sin resumen, 1 figura ilustrativa (opcional) y cinco referencias.

Envío del manuscrito

Por favor, remita su manuscrito a través de la página web

<https://www.editorialmanager.com/nefro/default.aspx>

Idioma

El idioma de la Revista es el español, pero se admiten artículos en inglés de autores que no son de habla hispana. Todos los contenidos de los números regulares disponen también de su versión a texto completo en inglés, libremente accesible en la [web de la revista](#), al igual que la versión original.

Listado de comprobación

Este listado le será útil en la última revisión del artículo previa a su envío a la revista. Consulte las distintas secciones de la presente Guía para autores si desea ampliar detalles de alguno de los puntos.

Compruebe que ha realizado todas las tareas siguientes:

Nombrar un autor de correspondencia e incluir sus datos de contacto (dirección postal, dirección de correo electrónico)

Preparar todos los archivos para su envío:

Manuscrito:

- Contiene la lista de palabras clave
- Todas las figuras y sus títulos correspondientes
- Todas las tablas (con el título, descripción y notas pertinentes)
- Todas las referencias a tablas y figuras en el texto coinciden con los archivos de tablas y figuras que envía
- Indicar claramente si alguna de las figuras requiere impresión a color

Archivos de *Resumen gráfico / Puntos clave* (si corresponde)

Archivos *suplementarios* (si corresponde) Otros:

- Realizar una corrección ortográfica y gramatical del manuscrito
- Comprobar que todas las citas del texto se hallan en el listado de referencias, y viceversa
- **Obtener los permisos necesarios para el uso de material sujeto a derechos de autor, también para el material que proviene de Internet.**
- Incluir las declaraciones de conflicto de intereses, incluso cuando no hay conflicto de intereses que declarar
- Revisar la normativa de la revista detallada en la presente Guía
- Proporcionar sugerencias de revisores incluyendo los datos de contacto de los mismos, si la revista lo requiere

Hallará más información en [Centro de ayuda a la publicación](#).

CONSIDERACIONES PREVIAS

Ética de la publicación científica

Consulte los enlaces siguientes para obtener información sobre las consideraciones éticas en la publicación científica: [Ética de la publicación científica](#) y [Guía sobre ética de la publicación en revistas científicas](#).

Estudios con personas y animales

Si el trabajo descrito conlleva la participación de personas o animales, el autor debe asegurarse de que se llevó a cabo en consonancia con [el código ético de la OMS](#) (Declaración de Helsinki) sobre experimentos con humanos. El manuscrito deberá seguir las [recomendaciones para la realización, registro, edición y publicación de trabajos científicos en revistas biomédicas, del ICMJE](#) y aspirar a la inclusión de poblaciones humanas representativas en cuanto a sexo, edad y procedencia étnica, según aconsejan dichas recomendaciones. Los términos [sexo y género](#) deben utilizarse correctamente.

El autor debe declarar en el manuscrito que cuenta con el consentimiento informado de todos los sujetos estudiados. En todo momento debe respetarse el derecho a la privacidad de las personas.

Los experimentos con animales deben adherirse a las [directrices del ARRIVE](#) y realizarse de acuerdo con el Acta de 1986 del Reino Unido sobre Animales (Procedimientos Científicos) y las recomendaciones relacionadas de la [Directiva UE 2010/63/UE para experimentos con animales](#), o la guía sobre el cuidado y utilización de los animales de laboratorio del National Institutes of Health (NIH Publications No. 8023, revised 1978). El autor deberá indicar claramente en el manuscrito que se han seguido estas directrices. También debe indicarse el sexo de los animales así como, cuando proceda, la influencia (o asociación) del sexo en los resultados del estudio.

Conflicto de intereses

Todos los autores deben informar de cualquier relación personal o financiera con personas u organizaciones que pudieran influenciar inadecuadamente (hacer parcial) su trabajo. Ejemplos de posibles conflictos de interés: estar empleado por la organización, servicios de consultoría, titularidad de acciones, remuneración, testimonio de experto remunerado, solicitudes/registros de patentes y becas u otro tipo de financiación. Los autores deben hacer la declaración de intereses en dos documentos distintos: 1. Un resumen de la misma en la primera página (en el caso de revistas

que realizan una evaluación doble ciego) o directamente en el manuscrito (en el caso de revistas que realizan una evaluación de simple ciego). En caso de que no haya conflicto de intereses, hay que declarar lo siguiente: «Conflictos de intereses: ninguno». En caso de aceptación del manuscrito, esta declaración resumida se publicará conjuntamente con el artículo. 2. Declaración detallada en el formulario de declaración de conflicto de intereses, que se almacenará con los documentos de la revista. Es importante que los potenciales intereses se declaren en ambos documentos y que la información de ambos coincida. [Más información](#).

Declaraciones inherentes al envío del manuscrito y verificación

La presentación de un artículo implica que el trabajo descrito no se ha publicado previamente (excepto en forma de resumen o en el marco de una conferencia publicada o una tesis académica - véase el apartado sobre '[Publicación múltiple, redundante o concurrente](#)' de nuestra página sobre ética de la publicación para más información), que no está en evaluación para publicarse en ningún otro medio, que su publicación está autorizada por todos los autores y expresa o tácitamente por las autoridades responsables de la institución en que se llevó a cabo el trabajo, y que, en caso de aceptarse, no se publicará en ningún otro medio con el mismo formato, en inglés ni en ningún otro idioma, ni siquiera en formato electrónico, sin el consentimiento por escrito del titular del copyright. Para verificar su originalidad, el manuscrito podrá ser examinado mediante el servicio [Crossref Similarity Check](#).

Autoría

Todos los autores deben haber hecho contribuciones sustanciales en cada uno de los siguientes aspectos: (1) la concepción y el diseño del estudio, o la adquisición de datos, o el análisis y la interpretación de los datos, (2) el borrador del artículo o la revisión crítica del contenido intelectual, (3) la aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Cambios en la autoría

Se recomienda a los autores que revisen cuidadosamente el listado y el orden de los autores **antes** de enviar su manuscrito por primera vez. Cualquier incorporación, supresión o reordenación de los nombres de los autores debe hacerse **antes** de que el manuscrito haya sido aceptado y solamente con la aprobación del Editor de la revista. Para solicitar este cambio, el **autor de correspondencia** enviará a la atención del Editor: a) el motivo que justifica la petición de modificación del listado de autores; y b) la confirmación escrita (ya sea por correo electrónico o por carta) de todos los autores manifestando su acuerdo con la incorporación, supresión o reordenación. En el caso de la incorporación o supresión de un autor, debe incluirse también la confirmación del autor afectado.

El Editor tomará en consideración la incorporación, supresión o reordenación de autores en un manuscrito ya aceptado, solamente si concurren circunstancias excepcionales. La publicación del artículo se detendrá mientras el Editor evalúa la petición de cambios. Si el manuscrito ya estuviese publicado en versión online, cualquier petición de cambio aprobada por el Editor daría lugar a una fe de errores (corrigendum).

Resultados de ensayos clínicos

De acuerdo con las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, la revista no considerará publicación previa los resultados presentes en el registro de ensayos clínicos del estudio primario, siempre y cuando aparezcan en forma de tabla o de resumen breve

estructurado (menos de 500 palabras). Sin embargo, se desaconseja divulgar los resultados en otras circunstancias (p. ej., en reuniones de inversores) puesto que ello podría poner en riesgo la aceptación del manuscrito. Los autores deben informar sobre todos los registros de resultados que contengan el trabajo remitido o cualquier otro estrechamente relacionado con el mismo.

Descripción de ensayos clínicos aleatorizados

Los ensayos clínicos aleatorizados deben describirse siguiendo las directrices CONSORT. Durante el envío del manuscrito, los autores deben remitir el listado de comprobación de CONSORT, acompañado de un diagrama de flujo que ilustre el progreso de los pacientes durante el ensayo, es decir, reclutamiento, inscripción, aleatorización, bajas y finalización, así como una descripción detallada del procedimiento de aleatorización. El listado de comprobación y una plantilla del diagrama de flujo están disponibles en la página web de [CONSORT](#).

Registro de ensayos clínicos

Para su publicación en esta revista, los ensayos clínicos tienen que aparecer en un registro público de ensayos, según recomienda el [Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas \(ICMJE\)](#). Los ensayos deben registrarse en el momento del reclutamiento de pacientes o bien antes del mismo. El número de registro del ensayo clínico debe incluirse al final del resumen del artículo. Un ensayo clínico se define como un estudio de investigación que asigna futuros participantes o grupos de participantes a una o más intervenciones de salud con la finalidad de evaluar los efectos de las mismas. Se considera intervención de salud cualquiera que modifique un resultado biomédico o relacionado con la salud (por ejemplo, fármacos, operaciones quirúrgicas, dispositivos, tratamientos conductuales, intervenciones dietéticas y cambios en el proceso de atención sanitaria). Se considera resultado relacionado con la salud cualquier parámetro biomédico o relacionado con la salud que se obtenga en pacientes o participantes, como las mediciones farmacocinéticas y los acontecimientos adversos. Los estudios puramente observacionales (aquellos en los que la asignación de intervenciones médicas no depende del investigador) no requieren registro.

Copyright y derechos de los autores

Una vez aceptado el artículo, se solicitará a los autores que rellenen un «acuerdo de publicación» ([más información](#)). Se enviará un mensaje de correo electrónico al autor de correspondencia confirmando la recepción del manuscrito y adjuntando el documento del acuerdo de publicación en la revista, o bien un enlace a la versión en línea de dicho acuerdo.

Derechos de autor

Como autor, usted o su empleador o institución, posee derechos para reutilizar su trabajo. [Más información](#).

Comparta de forma responsable

Consulte como puede [compartir los trabajos](#) publicados en revistas de Elsevier.

Fuente de financiación

Le rogamos que indique los datos de la(s) institución(es) que han proporcionado financiación económica para la realización de la investigación y/o la preparación del artículo, así como que describa brevemente el papel que ha(n) desempeñado dicho(s) patrocinador(es) en el diseño del estudio, la recolección, el análisis y la interpretación de los datos, la redacción del artículo o la

decisión de enviar el artículo para su publicación. Si no existió ningún tipo de participación, por favor indíquelo también.

Open Access

Por favor, consulte el apartado [Open Access](#) de la página web de la revista para obtener más información.

Researcher Academy de Elsevier

[Researcher Academy](#) de Elsevier es una plataforma de e-learning gratuita pensada para ayudar a los investigadores principiantes y a los medianamente expertos durante su trayectoria profesional. El entorno de aprendizaje de Researcher Academy ofrece varios módulos interactivos, webinarios, guías descargables y otros recursos que lo guiarán durante la escritura del artículo de investigación y en el proceso de revisión por pares. Utilice estos recursos gratuitos para mejorar su artículo y profundizar en el proceso de publicación.

Idioma (modalidad y servicios de edición)

Por favor, asegúrese de que utiliza un inglés correcto y de calidad (se acepta tanto la modalidad americana como la británica, pero no una mezcla de ambas). Aquellos autores que tengan dudas sobre el grado de corrección gramatical, calidad y estilo científico de su manuscrito en inglés pueden utilizar el [Servicio de edición en idioma inglés](#) del Servicio para autores de Elsevier.

Consentimiento informado y datos de los pacientes

Los estudios realizados con pacientes o voluntarios requieren la aprobación del comité ético y el consentimiento informado, que deberá constar en el artículo. Cuando un autor desee incluir datos de los casos u otra información personal, o imágenes de los pacientes y de otras personas en una publicación de Elsevier, deberá obtener los permisos, consentimientos y cesiones apropiados. El autor deberá conservar los consentimientos por escrito pero no es necesario que envíe copias de los mismos a la revista. Solamente si la revista lo solicita específicamente en caso de circunstancias excepcionales (por ejemplo, en caso de un problema legal), tendrá que facilitar copias de estos o las pruebas de que se han obtenido dichos consentimientos. Si desea obtener más información, consulte la [Política de Elsevier sobre el uso de imágenes o de información personal de pacientes u otras personas](#). A menos que tenga la autorización del paciente por escrito (o, cuando sea necesario, de su pariente más cercano), los datos personales del paciente incluidos en cualquier parte del artículo y del material complementario (incluidos vídeos e ilustraciones) deben eliminarse antes de la presentación.

Envío del manuscrito

Nuestro sistema de envío de manuscritos le guiará paso a paso en el proceso de introducir los datos de su artículo y adjuntar los archivos. El sistema creará un único documento pdf con todos los archivos que conforman el manuscrito para realizar el proceso de revisión por pares. El autor de correspondencia recibirá información sobre el proceso de revisión de su manuscrito a través del email.

Remita su artículo

La dirección de envío de los manuscritos es <https://www.editorialmanager.com/nefro/default.aspx>

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

Revisión doble ciego

Esta revista utiliza un sistema de revisión doble ciego, lo que significa que tanto autores como revisores son anónimos para el proceso de revisión ([Más información](#)). Por este motivo le rogamos que incluya la información siguiente en una página inicial independiente del resto del manuscrito:

Página inicial (con datos de los autores): título, nombre, filiación de todos los autores, agradecimientos, Declaraciones de conflicto de intereses de todos los autores, dirección postal completa y correo electrónico del autor de correspondencia.

Manuscrito cegado (sin autores): el cuerpo del manuscrito (con las figuras, tablas, referencias y agradecimientos) no deberá incluir ningún tipo de identificación de los autores ni tampoco sus filiaciones.

Procesador de textos

Es importante que guarde el manuscrito en el formato nativo del procesador de textos que utilice. El texto debe estar presentado en una sola columna y de la forma más sencilla posible. Tenga en cuenta que la mayor parte de los códigos de formato serán eliminados y sustituidos durante el proceso de edición del artículo. En concreto, no utilice las opciones de justificación de texto o de partición automática de palabras. Puede utilizar negrita, cursiva, subíndices y superíndices o similares. Si prepara las tablas con la herramienta del procesador, utilice una única cuadrícula para cada tabla individual, pero no para cada una de las filas. Si no utiliza cuadrícula, alinee cada una de las columnas mediante tabulaciones, pero nunca mediante espacios. El texto electrónico debe prepararse de forma similar a la de los manuscritos convencionales (consulte la [Guía para publicar en Elsevier](#)). Las imágenes y gráficos deben enviarse siempre de forma separada en el archivo fuente original en el que fueron creadas, independientemente de si se han incrustado en el texto o no. Consulte también el apartado de Imágenes, más adelante.

Para evitar errores innecesarios, le recomendamos encarecidamente que utilice las funciones de revisión de ortografía y gramática presentes en el procesador de textos.

Estructura del artículo

Apartados

Organice su artículo mediante apartados y subapartados claramente definidos, precedidos por un encabezado conciso (como Introducción, Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones) en una línea aparte. Los encabezados deben utilizarse para realizar referencias a apartados concretos del texto.

Introducción

Describa los objetivos del trabajo, basados en los fundamentos apropiados. Evite realizar una revisión detallada de la literatura o resumir los resultados.

Material y métodos

Proporcione detalles suficientes para permitir que un investigador independiente pueda reproducir el trabajo. Si los métodos ya están publicados, se incluirá la referencia y un resumen de los mismos. En caso de realizar citas textuales, el texto se colocará entre comillas e incluirá la referencia a la fuente original. Si se han realizado modificaciones sobre un método publicado, deberán describirse claramente.

Resultados

Deben ser claros y concisos

Discusión

Debe analizar el significado de los resultados, pero no repetirlos. A veces es apropiado combinar ambas secciones en una sola. Evite las citas demasiado extensas, así como el comentario de artículos publicados.

Conclusiones

Las principales conclusiones del estudio pueden presentarse en una sección corta, ya sea independiente de las dos anteriores, o bien una subsección de Discusión o de Resultados y discusión.

Primera página

- **Título.** Conciso e informativo. El título se utiliza en los sistemas de recuperación de la información (índices). Evite incluir fórmulas y abreviaturas en el mismo siempre que sea posible. Se incluirá también el título en inglés.
- **Nombres y filiaciones de los autores.** Indique nombre y apellidos de cada uno de los autores y asegúrese de que los proporciona en la forma ortográfica correcta. Detrás de la transliteración inglesa, puede añadir entre paréntesis los nombres en su escritura original. Incluya los datos de filiación de cada uno de los autores (nombre y dirección de la institución en la que se realizó el estudio) debajo de los nombres. Indique todas las filiaciones mediante una letra minúscula en superíndice al final del apellido de cada autor. La misma letra debe preceder los datos de la institución. Indique la dirección postal completa para cada filiación, sin olvidar el país, así como la dirección de correo electrónico de cada autor, si es posible.
- **Autor de correspondencia.** Indique claramente quien se responsabilizará de recibir la correspondencia durante todo el proceso de evaluación y publicación del artículo, así como posteriormente a su publicación. Ello incluirá también la contestación de preguntas sobre el apartado Material y Métodos. **Asegúrese de que la dirección postal y de correo electrónico que se facilitan son actuales y correctas.**
- **Dirección actual o permanente.** Si un autor ha cambiado de dirección desde que se realizó el trabajo, o la dirección era temporal, puede indicarse una 'Dirección actual' o bien una 'Dirección permanente' como una nota al pie en el nombre del autor (utilizando numeración arábiga en superíndice), mientras que para la filiación se conservará la dirección de realización del estudio.

Resumen estructurado

El resumen estructurado a través de encabezados debe proporcionar el contexto o los antecedentes para la investigación y en él se debe mencionar su propósito, los procedimientos básicos (selección

de sujetos para el estudio o animales de laboratorio, métodos observacionales y analíticos), los hallazgos principales (aportando los tamaños de efectos específicos y su importancia estadística, si es posible) y las conclusiones principales. Debe hacerse hincapié en aspectos nuevos e importantes del estudio u observaciones.

La estructura que deberá seguirse es: «Antecedentes y objetivo», «Pacientes o Materiales y métodos», «Resultados» y «Conclusiones».

Resumen gráfico

El resumen gráfico es opcional, pero aconsejamos su remisión porque genera más atención sobre el artículo online. El resumen gráfico sintetiza los contenidos del artículo de forma ilustrada y concisa y su función es captar la atención de un amplio conjunto de especialistas. La figura de resumen se remitirá en un archivo individual de, como mínimo, 531 x 1328 pixels (altura x anchura). Estas dimensiones pueden incrementarse de forma proporcional. Esta imagen tiene que ser legible en un tamaño de 5x13 cm y en una pantalla de resolución de 96 dpi. Se recomienda utilizar los siguientes formatos: TIFF, EPS, PDF o documentos de MS Office. Puede ver [Ejemplos de resumen gráfico](#) en nuestra web. Los autores pueden utilizar el Servicio de Ilustración y Mejora de Elsevier para presentar las imágenes con el mejor diseño posible y cumpliendo todos los requisitos técnicos: [Servicios de ilustración](#).

Puntos destacados

Los Puntos destacados enumeran de forma concisa los principales hallazgos del artículo. Su envío es opcional. Se remitirán en un archivo independiente que sea editable y que incluya la palabra 'Highlights' en el nombre del archivo. Incluir de 3 a 5 puntos (con un máximo de 85 caracteres con espacio por punto). Vea [ejemplos de puntos destacados](#) en nuestra página informativa.

Palabras clave

Incluir un máximo de 6 palabras clave después del resumen, utilizando inglés británico, evitando términos generales, plurales y multiplicidad de conceptos (como por ejemplo el uso de 'y' o 'de'). Solamente pueden utilizarse abreviaturas como palabras clave en el caso de que estén firmemente establecidas en la especialidad que corresponda al artículo. Las palabras clave se utilizan en la indexación del artículo.

Abreviaturas

Defina las abreviaturas que no son estándar en su especialidad en una nota a pie de página en la primera página del manuscrito. Asegúrese de que utiliza las abreviaturas de forma consistente a lo largo de todo el artículo.

Agradecimientos

Sitúe los agradecimientos en una sección aparte al final del manuscrito y antes de las Referencias bibliográficas. No los mencione en ninguna otra parte del artículo. Incluya aquellas personas que colaboraron en la realización del artículo (por ejemplo, revisando la redacción o la traducción del mismo).

Formato de las fuentes de financiación

Enuncie las fuentes de financiación utilizando el siguiente formato estándar requerido por las entidades financiadoras:

Financiación: El presente trabajo ha sido financiado por los National Institutes of Health [beca número xxxx, yyyy]; la Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [beca número zzzz] y los United States Institutes of Peace [beca número aaaa].

No es necesario incluir descripciones detalladas sobre el programa o el tipo de beca o asignación. Cuando la financiación proceda de una beca a nivel regional o nacional, o de recursos de universidades u otras instituciones dedicadas a la investigación; incluya el nombre de la institución u organización que financió el estudio.

Si no se ha recibido financiación alguna, le rogamos que incluya la siguiente frase:

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Unidades

Utilice las reglas y convenciones aceptadas internacionalmente, como el sistema internacional de unidades (SI). Si menciona otro tipo de unidades, por favor, proporcione su equivalente en el SI.

Imágenes

Manipulación de imágenes

Aunque se admite que a veces los autores tienen que retocar las imágenes para hacerlas más claras y comprensibles, no se acepta la manipulación de las mismas con intención fraudulenta. Esto constituye una infracción de la ética científica y se actuará en consecuencia. La revista aplica la siguiente normativa para las imágenes: no se puede mejorar, oscurecer, desplazar, eliminar ni añadir ningún elemento de las mismas. Se permite realizar ajustes de brillo, contraste o equilibrio de colores siempre y cuando no oscurezcan o eliminen ninguna información visible en la imagen original. Si se realizan ajustes no lineales (como cambios en los parámetros gamma) debe indicarse en el pie de figura.

Formatos electrónicos

Consideraciones generales.

- Asegúrese de que presenta sus ilustraciones originales de forma uniforme en cuanto a tamaño y leyendas.
- Incruste las fuentes en el archivo, si la aplicación que utiliza lo permite.
- Procure utilizar las fuentes: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, u otras que se asemejen en sus ilustraciones.
- Numere las ilustraciones de forma correlativa.
- Elija una nomenclatura lógica para denominar los archivos de imágenes.
- Proporcione los textos para el pie de cada figura en una lista separada.
- Utilice un tamaño similar al que deberían tener las imágenes en la publicación.
- Envíe cada figura en un archivo independiente.

- Compruebe que las imágenes en color son accesibles para todo el mundo, también para las personas con trastornos de la visión en color.

Obtendrá información más detallada sobre cómo preparar las imágenes en la [guía sobre ilustraciones electrónicas](#)

Le recomendamos que visite dicha página. A continuación incluimos un pequeño resumen.

Formatos.

Si ha utilizado una aplicación de Microsoft Office (Word, PowerPoint o Excel), por favor remita la imagen en el formato propio del archivo.

Si ha utilizado otras aplicaciones, una vez la figura esté terminada, por favor haga un 'Guardar como' o bien exporte o convierta cada uno de los archivos de imágenes a alguno de los formatos siguientes (tenga en cuenta la resolución requerida para dibujos de líneas, medios tonos o combinaciones de ambos que se detalla más abajo):

EPS (o PDF): imágenes vectoriales. Incruste todas las fuentes que haya utilizado.

TIFF (o JPEG): fotografías en color o escala de grises (halftones), con una resolución de 300 dpi/ppp como mínimo.

TIFF (o JPEG): bitmap, píxeles en blanco y negro puros, con una resolución de 1.000 dpi/ppp como mínimo.

TIFF (o JPEG): combinaciones de líneas bitmap e imágenes halftone (color o escala de grises), con una resolución de 500 dpi/ppp como mínimo.

Le rogamos que no remita

- Archivos que no son óptimos para su utilización en pantalla (GIF, BMP, PICT o WPG, por ejemplo, suelen tener una baja resolución y un número limitado de colores).
- Archivos con baja resolución.
- Gráficos de tamaño desproporcionadamente grande en relación con su contenido.

Imágenes en color

Por favor, compruebe que los archivos de imagen tienen el formato adecuado (TIFF (o JPEG), EPS (o PDF) o archivos de Microsoft Office) y la resolución necesaria. Si ha remitido figuras en color utilizables, Elsevier las publicará en color en la edición electrónica de la revista (por ejemplo, ScienceDirect y otras páginas web) sin cargo adicional. [Más información sobre la preparación de ilustraciones digitales.](#)

Servicios de ilustración

El [Servicio para autores](#) de Elsevier ofrece servicios de ilustración para aquellos autores que los requieran. Los expertos ilustradores de Elsevier pueden realizar imágenes científicas y técnicas, así como una amplia variedad de tablas, diagramas y gráficos. La web también ofrece servicios de optimización de las imágenes para que alcancen un nivel estándar profesional. Visite la web para obtener más información.

Pies de figura

En un documento aparte, redacte un pie para cada una de las figuras y compruebe que no falta ninguno. El pie debe contener un título corto (que **no** debe aparecer en la ilustración) y una descripción de la figura. Intente que la presencia de texto en la figura sea mínima, y no olvide incluir en el pie la definición de todos los símbolos y abreviaturas utilizados en la misma.

Diagramas y gráficos

Los diagramas y otros gráficos pueden incrustarse en el texto del manuscrito en la posición correspondiente. Consulte el apartado Formatos electrónicos

Tablas

Remita las tablas como texto editable, y no como imágenes. Puede colocarlas dentro del manuscrito, cerca de la parte del texto donde se mencionan, o también en páginas aparte al final del manuscrito. Numere las tablas de forma consecutiva según su aparición en el texto y coloque las notas correspondientes debajo de cada tabla. Limite la utilización de tablas y compruebe que los datos que presenta en las mismas no duplican resultados ya descritos en el texto. No utilice pautas verticales ni celdas sombreadas.

Referencias bibliográficas

Citación en el texto

Compruebe que cada referencia dada en el texto aparece en la lista de referencias (y viceversa). No se recomienda incluir comunicaciones personales o trabajos no publicados en la lista de referencias (y, en caso de hacerse, deben seguir las convenciones estándar sustituyendo la fecha de publicación con la mención 'Resultados no publicados' o bien 'Comunicación personal'), pero pueden mencionarse en el texto. La mención de una referencia como 'En prensa' implica que el manuscrito ha sido aceptado para su publicación.

Enlaces online a las referencias

Los enlaces online a las referencias favorecen la diseminación de la investigación y el nivel de calidad del sistema de revisión por pares. Para poder crear enlaces a servicios de indexación y consulta como Scopus, CrossRef y PubMed es necesario que los datos proporcionados en la lista de referencias bibliográficas sean correctos. Tenga en cuenta que errores en los nombres de autor, el título de la publicación, el año de publicación y las páginas pueden impedir la creación del enlace al manuscrito citado. Cuando copie una referencia tenga en cuenta que puede contener errores. Recomendamos encarecidamente la utilización del DOI.

El DOI nunca cambia, y por ello puede utilizarse como enlace permanente a un artículo electrónico. Ejemplo de cita mediante DOI: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambek W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Tenga en cuenta que estas citas deben tener el mismo estilo y formato descrito en las normas para el resto de referencias bibliográficas.

Referencias a páginas web

Como mínimo, debe proporcionarse la URL completa y la fecha en que se accedió por última vez a la referencia. Deberá añadirse también cualquier otra información conocida (DOI, nombres de los autores, referencia a una publicación fuente, etc). Las referencias a páginas web pueden presentarse en una lista aparte, a continuación de la lista de referencias bibliográficas, o bien pueden incluirse en la misma.

Referencias a un conjunto de datos

Le invitamos a referenciar los conjuntos de datos que ha utilizado o son relevantes para su artículo. Para ello, debe incluir la cita en el texto, así como en el listado de Referencias bibliográficas, al final del artículo. Las referencias a conjuntos de datos constan de los elementos siguientes: nombre(s) del (los) autor(es), nombre del conjunto de datos, nombre del repositorio, versión (si procede), año e identificador global permanente. Añada la etiqueta [dataset] justo antes de la referencia, para que podamos identificarla como una referencia a datos. Esta etiqueta no aparecerá en la versión publicada del artículo.

Referencias en un número extraordinario

Compruebe que añade la mención 'este número' a las referencias de la lista (y a su mención en el texto) que citan artículos del mismo número extraordinario.

Software para la gestión de referencias

La mayoría de revistas de Elsevier cuentan con una plantilla bibliográfica disponible en los programas de gestión de bibliografía más habituales. Nos referimos a cualquier programa compatible con los [estilos Citation Style Language](#), como [Mendeley](#), por ejemplo. Mediante las extensiones para procesadores de texto que ofrecen estos productos, los autores simplemente tienen que seleccionar la plantilla correspondiente a la revista para que el procesador de texto aplique automáticamente el estilo bibliográfico de la revista a las citas y a las referencias bibliográficas. Si esta revista todavía no dispone de plantilla, le rogamos que consulte la lista de referencias y citas de muestra que se ofrece en esta guía para utilizar el estilo correspondiente a la revista. Si Vd. utiliza programas de gestión bibliográfica, por favor, asegúrese de que elimina los códigos de campo antes de enviar el manuscrito electrónico. [Más información sobre como eliminar los códigos de campo en distintos programas de gestión bibliográfica.](#)

Formato de las referencias

Texto: Indique las referencias mediante números en superíndice dentro del texto. El autor puede mencionarse si se desea, pero el número de la referencia es imprescindible.

Lista: Numere las referencias en la lista en el mismo orden en que aparecen en el texto.

Ejemplos:

Referencia a un artículo de revista:

1. Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. J Sci Commun2010;**163**:51–9. <https://doi.org/10.1016/j.Sc.2010.00372>.

Referencia a un artículo de revista con número de artículo:

2. Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *Heliyon*. 2018;**19**:e00205. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00205>.

Referencia a un libro:

3. Strunk Jr W, White EB. The elements of style. 4th ed. New York: Longman; 2000.

Referencia a un capítulo de libro:

4. Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. *Introduction to the electronic age*, New York: E-Publishing Inc; 2009, p. 281–304.

Referencia a una página web:

5. Cancer Research UK. Cancer statistics reports for the UK, <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/statistics/cancerstatsreport/>; 2003 [consultada el 13 de marzo de 2003].

Referencia a una base de datos:

- [dataset] 6. Oguro M, Imahiro S, Saito S, Nakashizuka T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1; 2015. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Nótese la forma abreviada para el último número del rango de páginas (por ejemplo, 51–9), así como que, en el caso de más de 6 autores, el séptimo y siguientes se mencionan como “et al”. Encontrará información más detallada en 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' (J Am Med Assoc 1997;**277**:927–34) (véase también [Ejemplos de formato de referencias](#)).

Abreviaturas de las revistas

Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con la [Lista de abreviaturas de palabras para títulos](#).

Vídeos

Elsevier acepta vídeos y secuencias animadas que apoyen o realcen la investigación científica. Los autores que deseen enviar vídeos o animaciones con sus manuscritos deben incluir referencias o enlaces a los vídeos dentro el cuerpo del artículo, en la misma forma que lo harían para una figura o tabla, esto es, refiriéndose contenido del vídeo o la animación e indicando en el cuerpo del texto dónde debería aparecer. Todos los archivos que se entreguen deben estar correctamente etiquetados, de forma que pueda identificarse directamente el contenido del archivo. Para garantizar la visualización directa de los vídeos o animaciones, es necesario proporcionar el archivo en alguno de los formatos recomendados y con un tamaño máximo ideal de 150 MB por archivo, y de 1 GB en total. Los vídeos y animaciones se publicarán online en la versión electrónica del artículo en los productos web de Elsevier, como [ScienceDirect](#). Le recomendamos que remita también imágenes estáticas, que puede elegir entre cualquier imagen del vídeo o bien crear por separado. Estas imágenes se utilizarán en lugar de los iconos estándar para personalizar el enlace a los vídeos. Encontrará instrucciones más detalladas en nuestra página [Instrucciones para vídeos](#). Dado que los vídeos y animaciones no pueden reproducirse en la edición impresa de la revista, le rogamos que proporcione textos para las ambas ediciones, la electrónica y la impresa, que puedan ser incluidos en las partes del artículo donde se hace referencia a este contenido.

Material suplementario

Los autores pueden remitir material suplementario (aplicaciones, imágenes o archivos de audio) para mejorar su artículo. El material suplementario se publicará online tal y como lo ha remitido (los documentos Excel o PowerPoint aparecerán online como tales). Por favor, remita el material junto con el manuscrito y proporcione un breve texto descriptivo para cada uno de los archivos. Si desea hacer cambios en los datos suplementarios en cualquier fase del proceso, deberá remitir un nuevo archivo actualizado con las correcciones, y no simplemente anotaciones en el archivo original. Asegúrese de desactivar la herramienta de 'Control de cambios' en los archivos de Microsoft Office, pues de lo contrario éstos se visualizarán cuando estén publicados como material suplementario.

DATOS CIENTÍFICOS

La revista recomienda compartir los datos que los autores han utilizado en su trabajo de investigación en un repositorio adecuado, y facilita la realización de enlaces con los artículos publicados. Cuando elija alguna de estas opciones de compartición de datos, no olvide incorporar la cita correspondiente tanto en el manuscrito como en la bibliografía. En el apartado "Bibliografía" encontrará información sobre la citación de datos.

Por datos científicos entendemos los resultados de las observaciones o experimentos que validan los hallazgos realizados. Con el fin de facilitar la reproducibilidad de la investigación y la reutilización de datos, la revista recomienda también compartir código, tipo de software, modelos, algoritmos, protocolos, métodos y cualquier otro material útil relacionado con el proyecto.

Puede obtener más información sobre como depositar, compartir y utilizar datos u otros materiales científicos relevantes en la página [datos científicos](#).

DATOS CIENTÍFICOS

La revista recomienda compartir los datos que los autores han utilizado en su trabajo de investigación, cuando sea procedente, y permite la realización de enlaces con los artículos publicados. Por datos científicos entendemos los resultados de las observaciones o experimentos que validan los hallazgos realizados. Con el fin de facilitar la reproducibilidad de la investigación y la reutilización de datos, la revista recomienda también compartir código, tipo de software, modelos, algoritmos, protocolos, métodos y cualquier otro material útil relacionado con el proyecto.

A continuación encontrará distintas opciones para asociar datos con su artículo o bien para hacer una declaración sobre la disponibilidad de los mismos durante el envío de su manuscrito. Cuando elija alguna opción de compartición de datos, no olvide incorporar la cita correspondiente tanto en el manuscrito como en la bibliografía. En el apartado "Bibliografía" encontrará información sobre la citación de datos. Puede obtener más información sobre como depositar, compartir y utilizar datos u otros materiales científicos relevantes en la página [datos científicos](#).

Enlaces a datos online

Si ha depositado los datos científicos de su trabajo en un repositorio de datos, puede enlazar su artículo directamente con dicho repositorio. Elsevier colabora con varios repositorios para enlazar los artículos publicados en ScienceDirect con la finalidad de que los usuarios tengan acceso a los datos utilizados en el trabajo y conseguir una mejor comprensión de la investigación que el artículo describe.

Existen distintas formas de enlazar los datos en su artículo. Para hacerlo, debe incluir la información relevante en el sistema de envío de manuscritos. Encontrará más información en la página [enlaces a bases de datos online](#).

Si utiliza los [repositorios reconocidos de bases de datos](#), el banner del repositorio enlazado aparecerá automáticamente en el artículo publicado en ScienceDirect.

Además, puede enlazar con datos o entidades utilizando identificadores en el texto del manuscrito mediante el formato siguiente: Database: xxxx (p.e., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Datos de Mendeley

Esta revista reconoce los Datos de Mendeley, lo cual le permite depositar distintos tipos de datos relacionados con su trabajo (datos en bruto o procesados, video, código, software, algoritmos, protocolos y métodos) en un repositorio open acces, libremente accesibles. Antes de enviar su manuscrito, puede depositar los conjuntos de datos que considere relevantes directamente en *Mendeley Data*. Por favor, incluya el DOI de los conjuntos de datos depositados en su manuscrito. Los conjuntos de datos aparecerán como una lista de enlaces directamente accesibles para los lectores en su artículo publicado online.

Para más información, visite la página [Datos Mendeley](#) para revistas.

Declaración de disponibilidad de datos

Con el fin de fomentar la transparencia, le proponemos que realice una declaración sobre la disponibilidad de los datos cuando nos envíe su artículo. Es posible que se trate de un requerimiento de su institución o del organismo que financia la investigación. Si sus datos no son accesibles o no puede enviarlos, también podrá indicarlo durante el proceso de envío del manuscrito, por ejemplo, declarando que los datos de investigación son confidenciales. La declaración de disponibilidad de datos aparecerá junto a su artículo publicado en Science Direct. Para más información, visite la página [Declaración de disponibilidad de datos](#).

ARTÍCULO ACEPTADO

Pruebas

El autor de correspondencia recibirá un correo electrónico con un enlace a las pruebas del artículo en formato PDF o bien con el propio PDF adjunto. Para acelerar al máximo el proceso de publicación del artículo, rogamos a los autores que nos envíen sus correcciones en un plazo máximo de dos días. Elsevier proporciona pruebas en PDF que permiten realizar anotaciones. Para ello necesita disponer de la versión 9 (o superior) de Adobe Reader, que puede [descargar gratuitamente](#). Con las pruebas recibirá también indicaciones sobre como anotar documentos PDF. En la [página web de Adobe](#), podrá consultar los requerimientos del sistema.

Si no desea utilizar la función de anotación del PDF, puede hacer una lista de las correcciones (y de las respuestas al formulario para el autor que encabeza las pruebas) y enviarlas a Elsevier en un correo electrónico. Para cada una de las correcciones debe indicar el número de línea correspondiente. Las pruebas se remiten para que el autor compruebe la corrección de la versión maquetada del artículo en lo referente al formato, edición, contenido y exactitud del texto, las tablas y las figuras remitidas. Si se solicitan cambios importantes en esta fase, será necesaria la

aprobación del Editor. Haremos todo lo posible para publicar su artículo con rapidez y exactitud. Asegúrese de que incluye todos los cambios en un solo correo electrónico antes de enviarlo, puesto que no podemos garantizar la inclusión de correcciones subsiguientes. La revisión de pruebas es responsabilidad del autor.

Copias

El autor de correspondencia recibirá una notificación con un enlace a la versión publicada del artículo de acceso abierto en [ScienceDirect](#). Este enlace tiene el formato DOI y puede utilizarse para compartir el artículo a través de correo electrónico o de las redes sociales. Con un coste añadido, pueden solicitarse copias en papel adicionales del artículo utilizando el formulario que se envía cuando el artículo es aceptado para su publicación. Tanto los autores de correspondencia como los coautores pueden solicitar copias impresas adicionales en cualquier momento a través del [Servicio para autores](#) de Elsevier.

CONSULTAS

Visite nuestro [Centro de ayuda a la publicación](#) si precisa de alguna aclaración. En dicha página encontrará información organizada por temas, Preguntas frecuentes (FAQ) y datos de contacto. También puede [realizar un seguimiento del manuscrito aceptado](#) o averiguar [la fecha de publicación de un manuscrito aceptado](#).

Agradecimentos

Ao Doutor Luís Coentrão, por toda a disponibilidade e interesse demonstrados desde o primeiro contacto. Ao Dr. Miguel Relvas, pelo importante contributo ao longo da elaboração do trabalho.

Aos meus pais, Leonel e Sameiro, pela transmissão dos valores que hoje carrego e por terem proporcionado todas as oportunidades que permitissem concretizar os meus projetos e sonhos.

Ao meu irmão Pedro, por todos o companheirismo ao longo da vida.

Aos meus avós, Ramiro, Emília, Leonel e Joaquina, por sempre terem cuidado de mim.

Ao Vasco, pelo apoio, carinho e compreensão.

Aos meus amigos, por terem tornados estes 6 anos inesquecíveis.